



Универзитет Гоце Делчев – Штип
Факултет за медицински науки

**ВЛИЈАНИЕТО НА ВИРУСНАТА ИНФЕКЦИЈА СО SARS COV-2 ВРЗ
СЕРУМСКОТО НИВО НА ИМУНОГЛОБУЛИН Е КАЈ ПАЦИЕНТИ СО
АЛЕРГИСКИ ЗАБОЛУВАЊА**

-ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА-

Ментор:

Проф. Д-р. Биљана Ѓорѓеска

Кандидат:

Верица Јаќимоска

Број на индекс 31149

Штип, 2022



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација

Претседател:

Проф. д-р. Емилија Јаневиќ-Ивановска

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

Член:

Проф. д-р. Биљана Ѓорѓеска

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

Член:

Проф. д-р. Татјана Кадифкова Пановска

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Член:

Проф. д-р. Бистра Ангеловска

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

Член:

Проф. д-р. Милка Здравковска

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

За докторска дисертација:

Интерен ментор:

Проф. д-р. Билјана Ѓорѓеска

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

Екстерен ментор:

Проф. д-р. Татјана Кадифкова Пановска

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Научно подрачје: Медицински науки и здравство

Научно поле: Клиничка медицина

Научна област: Клиничка биохемија



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Посвета

... овој успех ти го посветувам тебе тато...

Ти си моите крилја, мојот ветер во грб...

Посветено на моите најсакани: на моите синови Максим и Матеј, со надеж дека еден ден и тие ќе го чекорат мојот пат; на мојот сопруг Драган кој ми даде целосна поддршка и разбирање; на моите родители Мимоза и Зоран за нивната безусловна љубов и грижа како и на мојот дедо Атанас за неговата безрезервна помош.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

БЛАГОДАРНОСТ / ACKNOWLEDGMENTS

Искрена и неизмерна благодарност до мојот ментор проф. д-р. Биљана Ѓорѓеска, за мотивирањето и стручните сугестии дадени во процесот на изработка на докторската дисертација. Благодарност и до екстерниот ментор проф. д-р. Татјана Кадифкова Пановска, за поддршката во финализирањето на ова истражување. Голема благодарност и до останатите професори кои ми беа пример за истрајна работа и несебично вложување во професијата. Благодарност до сите за разбирањето и помагањето во решавањето на предизвиците кои ги имав во овие пандемиски времиња за успешно завршување на ова поглавје од мојот професионален живот.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

**Рецензирани и објавени трудови (стручни, научни и апликативни)
произлезени од истражувањето, печатени во меѓународни списанија или
реферати и презентации од научни собири**

Marina Chubrinowska and **Verica Jakjimoska** (2022) Vitamin D status in Covid-19 patients and its influence on disease severity. Journal of Medical Biochemistry 2022; 41 (3) 401. ISSN 1452-8258

Verica Jakjimoska (2021) Concentration of total Immunoglobulin E level in serum of patients with SARS CoV-2 viral infection Knowledge - International Journal, Scientific Papers 47(4):617-620. ISSN 2545-4439

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2020) Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? Knowledge - International Journal, Scientific Papers, 38.4 (4). ISSN 2545-4439

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2020) Therapeutic drug monitoring of valproic acid through plasma concentration. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 66 (1). pp. 5-6. ISSN 1857 - 8969

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2019) Proving immunoglobulin E mediated allergy with allergotestes and interpretation of results. Knowledge - International Journal, Scientific Papers, 35 (4). pp. 1215-1219. ISSN 2545-4439

Учество на стручни конгреси и симпозиуми

Marina Chubrinowska and **Verica Jakjimoska** (2022) Vitamin D status in Covid-19 patients and its influence on disease severity. In: XXII serbian Congres of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine with international participation. 12-14 Sep 2022. Belgrade, Serbia.

Verica Jakjimoska and Marina Chubrinowska and Biljana Gjorgjeska (2021) Immunoglobulin E response during SARS-CoV-2 infection. In: Critical role of clinical laboratories in the Covid-19 pandemic; IFCC global conference on Covid-19, 15-17 Feb 2021, Virtual conference.

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2019) Proving immunoglobulin E mediated allergy with allergotestes and interpretation of results. In: XXIII International Scientific Conference - Knowledge in practice, 12–15 Dec 2019, Bansko, Bulgaria.

Verica Jakjimoska and Marina Chubrinowska and Sonja Trojcanec Piponska (2018) Clinical significance of the combination of CEA and CA 19-9 tumor markers in malignant and benign tumors of various origins. In: The 26th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation The 6th National Congress of the Macedonian Association of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, 3-5 Oct 2018, Skopje.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

ВЛИЈАНИЕТО НА ВИРУСНАТА ИНФЕКЦИЈА СО SARS COV-2 ВРЗ СЕРУМСКОТО НИВО НА ИМУНОГЛОБУЛИН Е КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АЛЕРГИСКИ ЗАБОЛУВАЊА

КРАТОК ИЗВАДОК

Светската здравствена организација (СЗО) на 11 март 2020 официјално прогласи глобална пандемија на новиот корона вирус наречен SARS CoV-2. Вирусот е причинител на акутно вирусно респираторно заболување. Симптомите кои ги предизвикува се различни, од обична настинка и главоболка, до масивна пневмонија и смрт. Во текот на справувањето со ширењето на истиот беа спроведени мерки за заштита на населението од ширење на вирусот, а една од тие мерки беше дефинирање на хронични заболувања кои се ризик за пациентите доколку се заразат со SARS CoV-2, како што е астмата и други хронични опструктивни заболувања како и некои автоимуни болести. Работејќи во најголемиот ковид-центар во Македонија за време на ковид-пандемијата издвоив голем број на пациенти, вкупно 195, со алергиски заболувања кои очекувано се сметаа за пациенти со поголем ризик и коморбидитети. Но праксата покажа дека овие пациенти се на некој начин повеќе заштитени од другите пациенти. Поради немањето на претходни сознанија за ова ново заболување, го изработив ова истражување кое покажа дека пациентите со алергиски заболувања кога се инфицирани со вирусот SARS CoV-2 имаат покачени концентрации на имуноглобулин Е антитела што е типично за алергиските реакции. Покачувањето на серумското ниво на тотален ИгЕ е особено кај пациенти во реконвалесцентна фаза, кога веќе не се заразени и се во фаза на опоравување. Што доведува до заклучок дека овие пациенти кои имаат покачени ИгЕ антитела, имаат подобро спремен имун одговор кон вирусот SARS CoV-2 бидејќи има поголема количина на имуноглобулин Е антитела кои учествуваат во секундарната имунолошка одбрана на пациентот. Освен ИгЕ како примарни фактори на инфламација кои влијаат на текот на болеста се покажаа и IL-6, PCT, FER и CRP. Резултатите се завидни и бидејќи истражувањето покажа дека и покрај тоа што некои од пациентите имаа тешка



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

клиничка слика, немаше ниту еден смртен случај. Се покажа дека видот на алерген определен преку специфичното ИгЕ антители кон тој алерген нема никакво влијание, што значи дека тоталното ИгЕ е еден добар показател за состојбата на пациентот и предиктор за исходот од болеста.

Клучни зборови: алергија, тотални имуноглобулин Е антители, специфични имуноглобулин Е антители, SARS CoV-2 вирус, инфламација.

THE IMPACT OF VIRAL INFECTION WITH SARS COV-2 ON SERUM LEVEL OF IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

ABSTRACT

On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) officially declared a global pandemic of the new corona virus called SARS CoV-2. The virus is the cause of acute viral respiratory disease. The symptoms it causes are different, from a common cold and headache, to massive pneumonia and death. In the course of dealing with its spread, measures were implemented to protect the population from the spread of the virus, and one of those measures was the definition of chronic diseases that are a risk for patients if they become infected with SARS CoV-2, such as asthma and other chronic obstructive diseases as well as some autoimmune diseases. Working in the largest covid-center in Macedonia during the covid-pandemic, I singled out groups of patients, in total 195, with allergic diseases who were expected to be considered patients with higher risk and comorbidities. But practice has shown that these patients are somehow more protected than other patients. Due to the lack of previous knowledge about this new disease, I produced this research that showed that patients with allergic diseases when infected with the SARS CoV-2 virus have elevated concentrations of immunoglobulin E antibodies, which is typical of allergic reactions. The increase in the serum level of total IgE is



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

especially in patients in the convalescent phase, when they are no longer infectious and are in the recovery phase. Which leads to the conclusion that these patients who have elevated IgE antibodies, have a better prepared immune response to the SARS CoV-2 virus because there is a greater amount of immunoglobulin E antibodies that participate in the patient's secondary immune defense. Apart from IgE, IL-6, PCT, FER and CRP were also found to be primary factors of inflammation that affect the course of the disease. The results are enviable and because the research showed that despite some of the patients having a severe clinical state, there was not a single death case. It has been shown that the type of allergen determined by the specific IgE antibody to that allergen has no influence, which means that total IgE is a good indicator of the patient's condition and it is a predictor of the outcome of the disease.

Keywords: allergy, total immunoglobulin E antibodies, specific immunoglobulin E antibodies, SARS CoV-2 virus, inflammation.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

СОДРЖИНА

1.	Вовед	10
1.1.	Вирусна инфекција со SARS CoV-2	10
1.2.	Механизам на вирусна реакција	13
1.3.	Историја на алергии	16
1.4.	Дефиниција за алергии и алергени	18
1.5.	Имуноглобулини	20
1.5.1.	Имуноглобулин М - IgM	20
1.5.2.	Имуноглобулин А - IgA	21
1.5.3.	Имуноглобулин Г - IgG	22
1.5.4.	Имуноглобулин Е - IgE	22
1.6.	Реакции на преосетливост	23
1.7.	Механизам на алергиска реакција	24
1.8.	Симптоми и тежина на клиничка слика при алергии	25
1.9.	Дијагностицирање на алергии	28
1.9.1.	Анамнеза	28
1.9.2.	In vivo тестови	28
1.9.3.	In vitro тестови	29
1.10.	Инфламација	30
2.	Цели	32
2.1.	Општа цел и нулта хипотеза	33
2.2.	Посебни цели	33
2.3.	Поединечни цели	35
3.	План за работа	39
3.1.	Материјал за анализа - испитаници (пациенти)	39
3.2.	Методи користени во лабораториските испитувања	40
3.2.1.	Испитување на тотален IgE	41



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

3.2.2.	Квантитативно испитување на специфични имуноглобулин Е антитела кон инхалаторни алергени	41
3.2.3.	Мерење на концентрација на Интерлеукин -6	43
3.2.4.	Мерење на концентрација на Прокалцитонин	43
3.2.5.	Мерење на концентрација на Ц-реактивен протеин	44
3.2.6.	Мерење на концентрација на Феритин	44
3.3.	Инструменти	45
3.4.	Статистичка обработка	45
4.	Резултати	47
4.1.	Резултати за утврдување на влијанието на времето на лекување и тежина на болеста кај пациентите кои освен примарната алергиска болест дополнително се заразиле со SARS CoV-2	49
4.2.	Резултати за утврдување на разликите во воспалителните биомаркери кај пациентите кои партиципираа во истражувањето	55
4.3.	Приказ на добиените резултати кои се однесуваат на тоталното IgE како и специфичното IgE кон инхалаторни алергени кај пациентите од ова истражување	65
4.4.	Приказ на резултати од пациенти кои имаа покачени концентрации на тоталните имуноглобулини Е	74
5.	Дискусија	86
6.	Заклучоци	96
7.	Литература	97



1. Вовед

1.1. Вирусна инфекција со SARS CoV-2

Сегашната епидемија на COVID-19 (предизвикана од вирусот SARS-CoV-2) започна во декември 2019 година и беше официјално прогласена за пандемија од страна на Светската здравствена организација (СЗО) на 11 март 2020 година¹. Моментално раширениот вирус SARS-CoV-2 кој го предизвикува заболувањето познато како COVID-19 е нов вирус кој претходно не е идентификуван кај луѓе.

Коронавирусите се голема фамилија на вируси со едноверижна РНК. Тие се вообичаени за многу различни животински видови, вклучувајќи ги камилите, кравите, мачките и лилјациите. Постојат 7 вида на корона вируси за кои е утврдено дека предизвикуваат заболувања кај луѓето.

-229E, NL63, OC43, HKU1: вообичаено предизвикуваат обична настинка

-SARS-CoV-1: Сериозен акутен респираторен синдром (ноември 2002 година-јули 2003 година)

-MERS-CoV: Средноисточен респираторен синдром (првпат дијагностициран во 2012 година)

-SARS-CoV-2 (предзвикува COVID-19)

Геномот на 2019-nCoV е секвенциониран на 10 јануари 2020 година. Првиот геном е секвенциониран во Универзитетот Фудан во Кина².

SARS-CoV-1 и новиот коронавирус (SARS-CoV-2) го користат ACE2 рецепторот за да ги инфицираат човечките клетки во респираторниот тракт.

Најголемиот дел од трансмисијата од човек на човек се случува преку блиски контакти (близина од околу 1 метар) преку пренесување на респираторни капки. Ова е слично со грипот и останатите респираторни патогени. Вирусот може да се пренесе на друг човек кога човек инфициран со вирусот кашла или

¹ WHO Director, 2020

² European Centre for disease prevention and control, Sequencing of SARS Cov-2: first update, 18 January 2021



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

кива. Вирусот се пренесува и кога други луѓе ќе ги допрат овие површини а потоа ќе ги допрат своите очи, носот или устата (мукозните мембрани). Општо земено, досега вирусот се пренесува преку респираторни капки и преку контакт. SARS-CoV-2 главно не се шири преку воздухот (освен во случај на постапки кои генерираат аеросоли, како што е бронхоскопијата) или преку фецесот.

Период на инкубација го означува времето од пренесувањето на вирусот до моментот кога лицето започнува да има симптоми на инфекцијата. Периодот на инкубација за COVID-19 е од 2-14 дена³.

Луѓето кои се инфицирани со вирусот најчесто започнуваат да ги чувствуваат симптомите во рок од приближно 5 дена.

Вообичаени симптоми се: висока температура (треска), сува кашлица, недостаток на здив а најчести останати симптоми се чувство на замор, болки во телото, суво грло, затнат нос, течење на носот, дијареа (поретко). Кај некои пациенти може да се јават тешки респираторни симптоми кои предизвикуваат пневмонија. На некои пациенти можно е да им биде потребна терапија со кислород а кога потребите за кислород ќе станат високи, на некои пациенти со COVID-19 им е потребен респиратор, интензивна нега и следење. Иако многумина од инфицираните со вирусот имаат само лесни симптоми и не им е потребна хоспитализација, инфекцијата може да биде фатална, особено за повозрасните пациенти кои имаат веќе постоечки здравствени состојби.

Клиничка класификација:

- Лесна форма

Клиничките симптоми се благи и рентгенографијата на белите дробови не покажува знаци на пневмонија.

³ Center for Disease control and Prevention, 2020



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- Умерена форма

Пациентите пројавуваат симптоми како што се покачена температура и симптоми од дишни патишта, а на снимките има видливи знаци за пневмонија.

- Тешка форма

Возрасни лица кои исполнуваат кој било од следниве критериуми: фреквенција на дишење ≥ 30 респирации/минута; кислородна сатурација $\leq 93\%$ во мирување; парцијален артериски притисок на кислородот (PaO_2)/концентрација на кислород (FiO_2) ≤ 300 mmHg. Пациентите кај кои на белодробните рентгенографски снимки се забележува прогресија на $> 50\%$ од лезиите во рок од 24 до 48 часа, треба да се третираат како тешки случаи.

- Критична форма

Пациенти кои исполнуваат барем еден од следниве критериуми: појава на респираторна слабост која бара механичка вентилација; присуство на шок; друга слабост на органите што бара мониторирање и третман.

Критичните случаи понатаму се класифицираат во рана, средна и доцна фаза, според индексот на оксигенација и состојбата на респираторниот систем.

За детекција на индикатори на воспалителен одговор се користат испитување на Ц-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин (PCT), феритин (FER), D – димери, целосен број и број на субпопулации на лимфоцити, цитокините IL–4, IL–6, IL–10, TNF- α , INF– и други индикатори за статусот на воспаление и имунитет, што може да помогне во евалуацијата на клиничкиот напредок и тенденцијата кон влошување, како и да даде основа за создавање на стратегија за третман. Повеќето пациенти со COVID–19 имаат нормални нивоа на прокалцитонин со значително зголемени нивоа на Ц-реактивен протеин. Брзо и значително покачено ниво на Ц-реактивен протеин е индикатор за можна секундарна инфекција. Нивото на D–димери е значително покачено кај потешки случаи, што е потенцијален ризик фактор за лоша прогноза.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

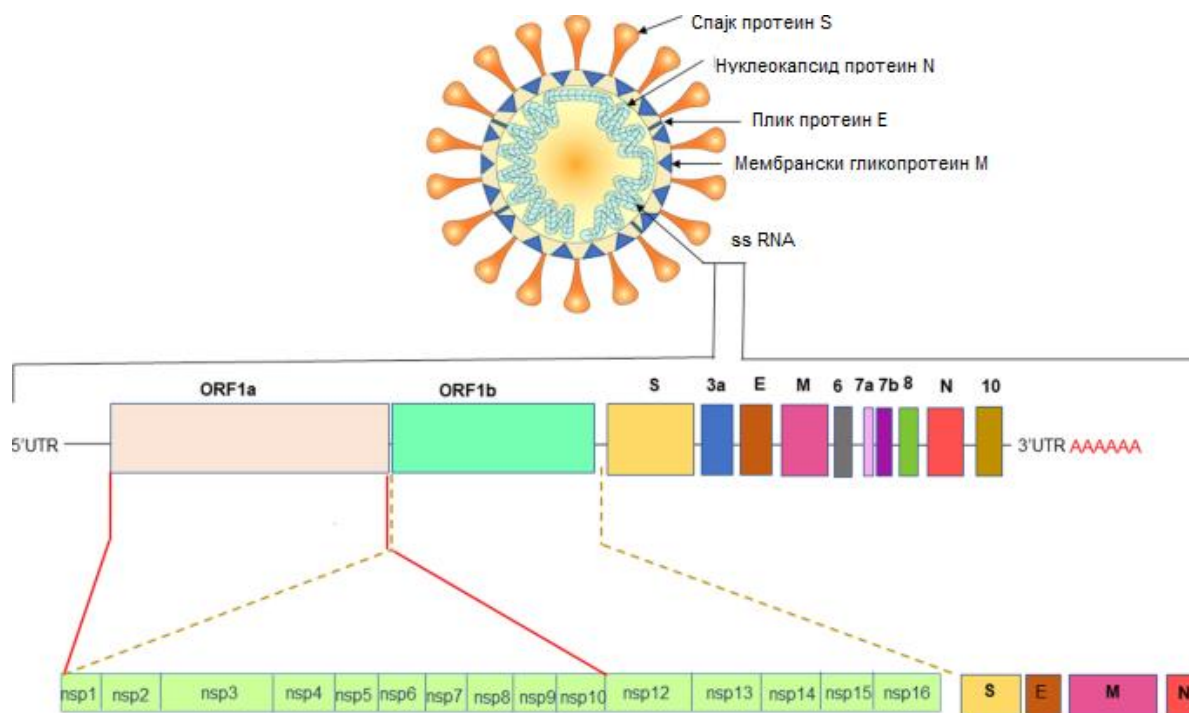
Пациентите со ниско вкупно ниво на лимфоцити на почетокот на болеста обично имаат лоша прогноза. Тешките пациенти имаат прогресивно намален број на лимфоцити во периферна крв. Нивото на IL-6 и IL-10 кај тешките пациенти е значително покачено. Следењето на нивоата на IL-6 и IL-10 е корисно при процена на ризикот за прогресија кон тешка состојба.

1.2. Механизам на вирусна реакција

Корона вирусите се големи РНК вируси со позитивни ланци и со дополнителен обрч. Имаат најголем геном помеѓу сите РНК вируси.

Геномот е спакуван во капсид со спирална симетрија формиран од страна на нуклеокапсиден протеин кој е опкружен со додатен прстен (слика 1). Со тој прстен поврзани се најмалку 3 структурни протеини: протеинот на мембраната и протеинот на додатниот прстен учествуваат во составување на вирусот, додека S-протеинот посредува во навлегувањето на вирусот во клетките на домаќинот. Меѓу структурните протеини, "шилците" на S-протеинот формираат големи испакнатини на површината на вирусот, што на корона вирусите им дава изглед на круна (по што го имаат добиено името; corona на латински значи круна).

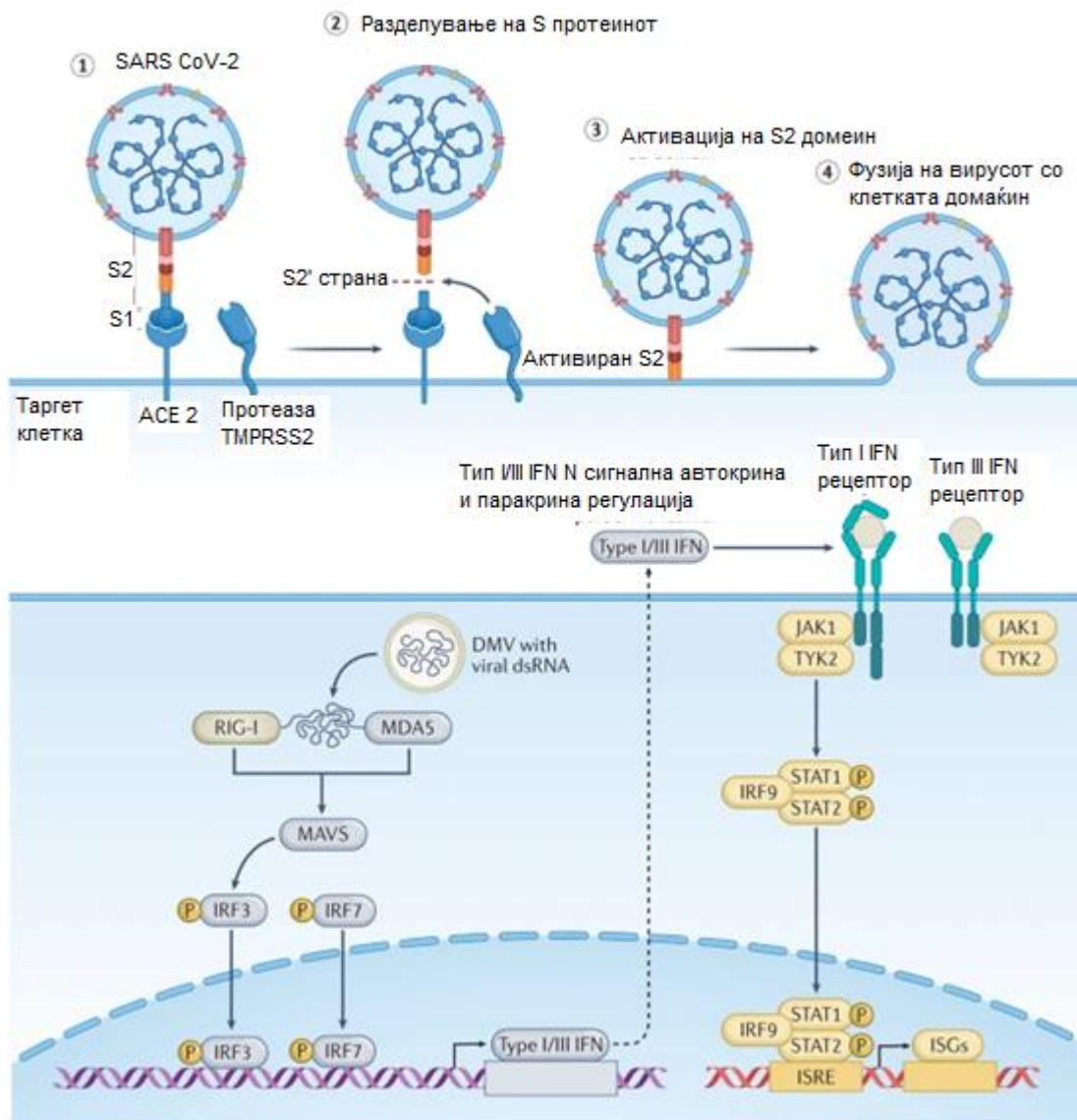
При навлегувањето на вирусот во клетката домаќин (слика 2), "шилците" се критична одредница за тоа кој вид на клетки вирусот може да ги инфицира, како и за ткивниот тропизам, и тие се главни индуктор на имунолошкиот одговор на домаќинот.



Слика 1. SARS CoV-2 геном

Figure 1. SARS CoV-2 genome

Врзувањето на вирусот SARS CoV-2 со рецепторите на површината на клетката домаќин и процесите на фузија на мембраната се со посредство на Spike (S) протеинот составен од две под-единици S1 и S2. Расцепувањето и активирањето на S протеинот се управуваат од страна на интрацелуларната протеаза TMPRSS2 за да се генерираат отклучени, катализирани форми на фузија на површината на клетката. Ова го промовира раниот влез на вирусот. Иако има некои разлики во аа секвенците на SARS-CoV-2 и SARS-CoV S протеинот (слика 1), регионот на доменот врзувачки за рецепторот на S1 под-единицата е многу сличен и двата користат ист клеточен рецептор Ангиотензин



Слика 2. Инфилтрација на вирусот на SARS CoV-2

Figure 2. Infiltration of the virus SARS CoV-2

I конвертирачки ензим 2 (ACE2) за да влезе во целната клетка. SARS-CoV-2 S протеинот покажува афинитет кон ACE2 со целосна должина, кој може да се поврзе со SARS-CoV-2 во отворена или во затворена конформација. Комплексот на RBD од спјак протеинот и ACE2 понатаму сугерира дека врзувачкиот капацитет на SARS-CoV-2 S протеинот со ACE2 е значително поголем од SARS-CoV со што се објаснува неговата поголема инфективност. S2 под-единицата на Spike –протеинот се состои од фузиран пептид со трансмембрански домен и цитоплазматски домен.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Особено важна улога играат повторувачкиот хепептид 1 (HR1) и повторувањето на хепептидот 2 (HR2) во S2 под-единицата, во регулацијата на фузијата помеѓу вирусот и мембраната на клетката домаќин. HR1 и HR2 комуницираат за да формираат пакет со шест спирали, правејќи ги вирусот и клеточната мембрана да се приближат и да се фузираат.

1.3. Историја на алергии

Поимот "алергија" за прв пат бил употребен од Clemens von Pirquet во 1905 година⁴ за да се означат заштитните реакции на домаќинот и потенцијално опасните реакции за домаќинот од страна на имунолошкиот систем. Тој се обидува да спои два очигледно контрадикторни феномени кои се случиле кога поединци биле изложени на туѓи агенси, како што се вакцина и против-серум од коњ. Тој забележал дека некои пациенти кои примале против-серум развиле широк спектар на системски и локални симптоми, особено треска, осип на кожа, артропатија и оток на лимфни јазли, што го нарекле "серумска болест". При разгледување на болничките истории забележале дека слични симптоми биле опишани и кај пациенти кои примиле против-серум за дифтерија и тетанус.

Неговиот заклучок бил дека серотерапијата создава имунитет (заштита), но создава и преосетливост. Clemens von Pirquet забележал дека и во двата случаеви надворежен агенс поттикнал некоја форма на "променета реактивност" за чие објаснување тој го предложил терминот "алергија".

Зборот "алергија" е составен од зборовите "allos" - други, и "ergon" - работа.

Тој исто така предложил да се користи зборот "алерген" за да се опише агенс кој по една или повеќе апликации ја поттикнува оваа променета реактивност. Преку препознавањето дека туѓ агенс може да го сензибилизира организмот на начин кој произведува различен одговор при втората или последователните администрации на агенсот, Clemens von Pirquet ги поставил основите на современата имунологија.

⁴ Huber B., 2006



Концептот дека туѓи протеини предизвикуваат несакани реакции бил воспоставен во 1906 година, иако двајца научници Portier и Richet уште во 1902 година ⁵ систематски ги проучиле и за прв пат го употребиле зборот "анафилакса" (спротивно на профилакса) за да ги опишат овие реакции. Но, сепак и други научници уште пред нив опишале силни или фатални реакции при давање повторувачки инјекции на туѓи протеини на различни видови на животни.

Проблемот со усогласувањето на заштитниот ефект на противотровот со несаканите реакции поврзани со давањето на туѓиот протеин започнал да се разрешува уште во 1903 година со три важни откритија. Прво, Maurice Arthus⁶ покажал дека повторувачки инјекции на зајаци со коњски серум предизвикуваат реакции на преосетливост, кои биле противгенски специфични со што тој заклучил дека овие реакции со туѓи противгени се во суштина токсични реакции. Второ, Pirquet и Schick⁷ забележале кај едно дете дека по второто вбригување на противотров уште истиот ден се појавиле клинички симптоми, а при давање на првата инјекција, клиничките симптоми се појавиле по десеттиот ден. Како резултат на ова набљудување тие поставиле хипотеза дека "времето на инкубација е време кое е потребно за формирање на противтела". Овие две забелешки, заедно со откритието на Hamburger и Moro⁸ на преципитирачки противтела во крвта за време на хематолошка болест довеле да Pirquet започне да посочува дека факторот кој предизвикува заболување, ги предизвикува симптомите само кога тој е променет од страна на противтела. Така, во понатамошните истражувања, Clemens von Pirquet јасно става до знаење дека терминот "алергија" треба да се применува само на имунолошки реакции.

⁵ C C May, 1985

⁶ Nicolas M.A., 1921

⁷ Jackson R., 2000

⁸ Hamburger F. and Moro E., 1903



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Во 1920 година, Соса и Cooke⁹ го вовеле терминот "атопија" за да ја означат преосетливоста која се јавува кај луѓето. Тие сметале дека атопија е:

- наследна реакција на преосетливост која се јавува само кај мал број на пациенти
- различен феномен од "анафилакса" - што се однесува на недостиг на заштита, но и различно од "алергија" - што означува променета реактивност
- "квалитативно абнормален одговор" - кој се случува само кај одредени поединци (атопичари)
- клинички се карактеризира со ринитис и бронхијална астма
- дека е поврзан со реакции од брз тип (крugови и црвенило) на кожата.

Во 1933 година, Wise и Sulzberger предложиле терминот "атопичен дерматитис" да се употребува за означување на "збунувачки видови на локализирана или општа лехенификација, на генерализиран невродермитис или при манифестна атопија"¹⁰.

Во следните декади бројните популациски студии особено оние на Schwartz¹¹ и студиите со следење деца кои имале новороденечки егзем ги прикажаа класичните атописки болести и телесната поврзаност на астма, ринитис, атопичен дерматитис и алегии на храна и во таквите деца.

Подоцна се покажа дека нивоата на серумскиот имуноглобулин Е (ИгЕ) се зголемени и дека ова зголемување на ИгЕ е поврзано со специфични ИгЕ антитела кон некои алергени од животната средина.

1.4. Дефиниција за алергии и алергени

Во 2010 година од страна на Американскиот национален институт за алергии и инфективни болести, дефиниран е поимот "алергија" како "негативен

⁹ Sheldon C, 2003

¹⁰ Kramer et al., 2017

¹¹ Capozza K., 2022



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

здравствен ефект што произлегува од специфичен имунолошки одговор што се случува при повторувачка изложеност на одреден алерген"¹².

Со овие дефиниции се опфатени имуните реакции кои се ИгЕ посредувани, не ИгЕ посредувани или се комбинации од двете и е во согласност со меѓународните упатства и водичи за алергии.

Алергијата претставува променета, опреосетлива реакција на имуниот систем на организмот кон материји од средината, кои ги нарекуваме алергени.

Имуниот систем нормално служи за одбрана на организмот од вируси и бактерии со продуцирање на антитела.

Алергените се антигените кон кои се формираат антителата во имунолошката реакција. Антигени се најчесто протеини или полисахариди со голема молекулска маса (поголема од 8000). Ги има во храната, растенијата и животните и може да бидат внесени со дишење, исхрана, убод и допир . Тие се препознаени од страна на рецепторите/антителата на Т и Б лимфоцитите и способни се да индицираат имун одговор.

Алергените се супстанции од средината кои не се штетни, но може да доведат до алергиска реакција кај одреден број на луѓе. Најчести предизвикувачи на алергиска реакција се: габи (мувли), полен, храна, животински влакна, веном од разни инсекти, лекови, латекс и друго.

Алергените се класифицирани во неколку групи:

- инхалаторни алергени: треви, полен, прашина, мувли, габи, епители, микрокрлежи
- нутритивни: млеко, јајце, месо, риба, јатки, зеленчук, овошје, зачини
- токсини од инсекти: пчела, оса, стршлен
- лекови: пеницилин В и Г, амоксицилин, ампицилин, сулфонамиди, аналгетици
- паразити: *Ascaris spp.*, *Echinococcus spp.*
- контактни алергени: латекс, гума, синтетика, бои, конзерванси, соли на метали
- друго

¹² Bergman K-C. and Ring J., 2014



1.5. Имуноглобулини

Познати се класите: IgA, IgM, IgG, IgE и IgD.

Се наоѓаат во најголем дел во гамаглобулинската фракција и се носители на хуморалниот имунитет, од кои IgM припаѓа исклучиво на гама-глобулините, IgG се протега на имуноелферограмот во делот на гама и бета глобулините, додека IgA се протега низ целото глобулинско подрачје.

Имаат карактеристична градба во облик на Y, а нивната градба се состои од 4 полипептидни ланци, 2 тешки (H) и 2 лесни (L) ланци, кои меѓусебно се поврзани со дисулфидни мостови.

Зависат од градбата на тешките ланци кои се означуваат како a,g,m,d,e, и према тоа и се создаваат A, G, M, D и E класите. Лесни ланци има 2 вида: kappa и I-ламбда, кои во една молекула секогаш се исти, и од нив зависи типот на имуноглобулинот.

Антигенот се поврзува за имуноглобулинот на раширените краеве од тешките и лесните ланци, и тие две места се означуваат како F(ab)₂.

1.5.1. Имуноглобулин M - IgM

Тој е предоминантно, интраваскуларно антители во примарниот имун одговор, иако е во најниска концентрација од сите три (IgA,IgG,IgM), со околу 6% од вкупните серумски имуноглобулини.

Во однос на хемискиот состав се состои од 10 m-тешки и 10 k- или л-лесни ланци, кои се идентични во самата молекула. Со J-ланец се поврзуваат m-ланците во пентамерна молекула, има Mr.-971kDa. Во споредба со IgG, чиј титар е висок кај хроничните воспалителни процеси, IgM е прв маркер на акутната фаза на воспалението, и неговата концентрација рапидно расте.

Синтезата на имуноглобулин IgM, започнува уште во феталниот развој. Концентрација во серум достигнува по 9 месеци од раѓањето. Врзувајќи се за целниот причинител, моќно го активира класичниот пат на комплементот.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Како пентамер, тој е силно ефективен во процесот на опсонизација и аглутинација, како асистент на фагоцитниот систем во елиминацијата на разнородните микроорганизми.

Референтни вредности во серум кај мажи е од 0.6-2.5g/L, а кај жени 0.7-2.8g/L.

1.5.2. Имуноглобулин А - IgA

Се создава во субмукозата на интестиналниот и респираторниот тракт, а во епителот преку спојување на две молекули IgA, се создава т.н. секреторен IgA. Секреторниот IgA се наоѓа во секретот на бронхите, цревата, потта, солзите и колострумот и со тоа го штити респираторниот и интестиналниот тракт првенствено од вирусни инфекции.

Не ја поминува плацентата, а кај децата дури на 15 годишна возраст ја достигнува концентрацијата на возрасните.

Постојат 2 субкласи на IgA:

-IgA1 (70-95% од Total IgA), предоминантен во серумот и во секретите, солзи, плунка, колострум

-IgA2 (60% од Total IgA), предоминантен во колон

Не се врзува за C1 компонентата на комплементот, па го индуцира неговиот алтернативен пат.

Референтни вредности се од 0.8-4.5 g/L.

Клиничкото значење на IgA се гледа во зголемување на вредностите на IgA, поликлонално, кај хронични заболувања на црниот дроб, особено алкохолно индуцирани, хронични инфекции на гастроинтестиналниот и респираторниот тракт, otitis recurrens, неоплазми на долните партии на гастроинтестиналниот тракт(colon IgA2), воспалителни процеси на тенкото црево, автоимуни болести како Rheumatoid arthritis, додека моноклонално е покачено IgA кај : IgA myeloma multiplex; MGUS; lymphom-и.



1.5.3. Имуноглобулин Г - IgG

Најважна класа на имуноглобулини во секундарниот имунолошки одговор, со 75-80% застапеност од тоталните имуноглобулини. Почнува да се продуцира 5-7 дена по првиот контакт со антигенот, т.н. примарна имунизација кога веќе титарот на IgM почнува да опаѓа, а се произведува веднаш по повторен контакт со антигенот (реимунизација).

Постојат 4 субкласи на IgG-1,2,3,4, различни по структура и биолошка припадност.

Имуноглобулинот IgG има способност за врзување на C1q Complement компонентата и активација на алтернативниот пат, а 1 и 3 компонентите и нивните Fc фрагменти се врзуваат за повшинските рецептори на макрофагите. Претставуваат единствените имуноглобулини кои ја поминуваат плацентата, пренесувајќи висок степен на имунитет на новороденчето.

Поликлонално зголемени вредности има кај автоимуни болести како systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjogren syndrome, sarcoidosis, cystic fibrosis, хронично заболување на црниот дроб (инфективен хепатит или алкохолна цироза), хронични и рекурентни инфекции.

Олигоклонално зголемени IgG нивоа се асоцирани со HIV/AIDS инфекции (кај возрасни), хроничен активен хепатит, малигнитети (продолгитано траење), дисамаглобулинеми, sclerosis multiplex (патогномоничен IgG во цереброспиналната течност).

Моноклонално зголемување на вредностите е асоцирано со myeloma multiplex typ IgG, lymphoma, leucemia, MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance).

1.5.4. Имуноглобулин Е - IgE

Познат е уште како реактант, кожен синтисајзер или анафилактично антитело. Се наоѓа примарно во респираторната и гастроинтестиналната мукозна секреција, се синтетизира во плазма клетките, во субмукозата на дишните и пробавните органи, и лимфоидното ткиво на носот и грлото. Во крвта е врзан



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

за клеточните површини, особено на базофилните гранулоцити, а во серумот го има во трагови. Врзан за антиген предизвикува пречувствителност и алергиски реакции.

Во однос на хемискиот состав има 4 аН-ланци, и Mr.188 kDa. Имуноглобулинот IgE напаѓа преку својот Fc регион до рецепторите на маст клетките, т.е. преку премостување на 2 IgE молекули со алерген се индуцира ослободување на медијатори од маст клетките, кои пак предизвикуваат клиничка манифестација на акутна алергиска реакција.

IgE нивоата се зголемени кај: atopични заболувања, ринит, астма, дерматит, паразитарни заболувања, напреднат стадиум на M.Hodgkin и IgE monoclonal myeloma.

IgE е најмалку застапеното човечко антитело, при што приближно половина од неговата содржина се наоѓа како слободен IgE во интраваскуларниот систем, додека другата половина е врзана за IgE рецептори на различни клетки, особено мастоцитите и базофилите, врзан преку IgE рецепторот со висок афинитет FcεRI. Слободниот серумски IgE има краток полуживот од приближно 2 дена, додека IgE врзан за FcεRI опстојува просечно 2 месеци.

1.6. Реакциите на преосетливост

Алергиска реакција тип I

Таа вклучува имуноглобулини (IgE антитело) во имунолошкиот одговор на антигенот од околината, како што се грините од домашната прашина или животинските влакна, епител на животни и друго. Ваквата реакција резултира со отпуштање на фармаколошки медијатори (хистамин, протеаза и друго) од IgE сензибилизираниот мастоцит, што предизвикува акутна инфламаторна реакција со симптоми на астма и риноконјуктивитис.

Алергиска реакција тип II

Таа е цитотоксична реакција зависна од антителата. Во оваа реакција IgG и IgM антителата се насочени против сопствени клетки во организмот или против



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

страни алергени како на пример трансфузиска реакција на еритроцити. Краен резултат на тој процес е фагоцитоза, активација на клетки убијци или лиза на клетките посредувана со активација на комплементот.

Алергиска реакција тип III

Реакцијата се развива со создавање на поголема количина на имунокомплекси кои неможат да се отстранат со помош на мононуклеарниот фагоцитен состав и доведува до настанување на три групи болести: перзистентна инфекција, автоимуни болести и болести на бели дробови поради вдишување на антигенски материјал од околината.

Алергиска реакција тип IV

Оваа реакција е касна или клеточно посредувана преосетливост, при која реакцијата се јавува после 12 или повеќе часа. Познати се 3 варијанти на овој тип на преосетливост: контактна, туберкулинска и грануломатозна

1.7. Механизам на алергиска реакција

При IgE посредувана алергија, IgE антителата создадени по првиот контакт со одреден алерген се фиксираат на површината на мастоцитите во кожа и слузници. Доколку алергенот кој го предизвикал создавањето на IgE антителата повторно се најде во циркулацијата (повторен контакт со истиот алерген) тој ќе биде врзан од IgE антителата фиксирани за мембраната на мастоцитите.

Резултат на реакцијата антиген-антитело која се одвива на површината на мастоцитите е нивна дегранулација при што се ослободуваат биолошки активни супстанции (хистамин, леукотриени и простагландини). Тие пак предизвикуваат вазодилатација и зголемување на пропусливоста на крвните садови и се одговорни за симптомите карактеристични за алергиската реакција (воспаление, уртикарија, скереција на слуз, чешање или кивање).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Најсериозната, опасна по живот алергиска реакција е анафилактичен шок. Во оваа состојба моментното ослободување на различни биолошки медијатори доведува до отекување на грлото, бронхоконстрикција, намалување на крвниот притисок, губење на свеста, а некогаш дури и до смрт. Храни кои обично се поврзани со оваа инаку ретка состојба се кикирики, морска храна, јајца и млеко.

1.8. Симптоми и тежина на клиничка слика при алергии

Алергиските болести во кои значајна улога имаат ИгЕ антителата се нарекуваат "атописки болести". Најчести алергиски заболувања се: астма, алергиски ринит, конјуктивит, атописки дерматит како и алергиски болести на гастроинтестинален тракт.

Симптомите на алергиска реакција се многубројни, од локализиран осип до живото-загрозувачка анафилакса. Најчесто зафатени се кожата (уртикарија, еритем, ангиоедем, егзем), гастроинтестинален тракт (повраќање, абдоминална болка, грч, дијареа) и респираторен тракт (риноконјуктивитис, отежнато дишење, астма).

- Кожни манифестации на алергии

Акутна уртикарија и ангиоедем се највообичаени симптоми на алергија. Уртикаријата е локализиран привремен оток и црвенило на кожа која настанува при истиснување на течност и протеини на плазмата од малите крвни садови на кожата за време на реакција на рана преосетливост.

Ангиоедем е подлабок оток на кожата, поткожното ткиво и слuzницата на горниот дел на респираторниот и гастроинтестиналниот тракт, не е јасно ограничен, бојата на кожата на местото на ангиоедемот е неизменета или бледо розева, со еластична конзистенција и присутно чувство на затегнатост и топлина.

Атописки дерматит е хронична состојба која опфаќа локален Т-клеточен одговор и е поврзан со специфичните имуноглобулин Е антитела на разни



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

алергени. Алерген специфичните ИгЕ антитела, врзани за Лангерхансови клетки, играат единствена улога како нетрадиционални рецептори.

Ингестија на одредени алергени кај пациенти со нутритивна алергија може да провоцира пруритис и еритем.

- Респираторни алергиски реакции

Акутните респираторни симптоми предизвикани од разни алергени се ИгЕ посредувани, додека хроничните респираторни симптоми може да бидат и со ИгЕ и со не-ИгЕ посредувани механизми.

Риноконјуктивитис е најчесто симптом на инхалаторни алергии, додека е ретко резултат на хиперсензитивност на храна, но често се јавува заедно со други симптоми. Со анализа на назална лаважа, се покажал значаен пораст на хистаминот и еозинофилите.

Често се појавува акутен бронхоспазам предизвикан најчесто од алергија кон инхалаторни алергени, а неретко алергијата е причина за тежок облик на астма.

Инхалаторно сензибилизираните пациенти често се среќаваат со бронхоопструкција, а кај потешките случаи може да се појави и анафилакса.

Астматични симптоми предизвикани од алергени може да се појават кај деца со рефрактерна астма, со анамнеза за atopски дерматитис, гастроезофагијален рефлукс или при постојани проблеми во текот на хранењето, ако симптомите се појавуваат во рок од 2 часа од контактот со алергенот.

- Гастроинтестинални алергиски реакции

Гастроинтестиналните манифестации на алергија може да се класифицираат како хронични, кога се јасно ИгЕ посредувани, преку мешовити реакции со еозинофилите како ефекторни клетки, до јасно не-ИгЕ посредувани реакции, кои ги карактеризира инфилтрација во езофагусот и интестиналните зидови на еозинофили, хиперплазија на базалната зона, папиларна елонгација, отсуство на васкулитис и периферна еозинофилија.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Акутна гастроинтестинална хиперсензитивност и орални алергиски симптоми се најчесто ИгЕ посредувани, алергиски еозинофилен езофагитис, алергиски еозинофилен гастритис и алергиски еозинофилен гастроентеритис се мешовити ИгЕ и не-ИгЕ посредувани реакции, додека ентероколитис, ентеропатија и целијакија се не-ИгЕ посредувани манифестации на алергија.

Посебен ентитет претставува храна-полен алергија или по стара номенклатура- орален алергиски синдром, така наречен мукозен еквивалент на уртикарија. После земање на некои намирници како свежо овошје или зеленчук, се појавува чешање, печење, жарење и оток на устата и орофаринкот. Полен-храна алергискиот синдром е поврзана со алергиски риноконјуктивитис и алергија на полен посебно на бреза, трева, коров и посебно амброзија.

Вкрстена реактивност се јавува кога два или повеќе алергени делат ист епитоп и врзуваат исти Имуноглобулин Е антитела. Постојат бројни примери на вкрстена реактивност: полен од бреза и корови наспроти алергени на јаболко и праска, вкрстена реактивност има помеѓу праска и други претставници на фамилија Rosaceae како јаболко, слива, круша, вишна, вкрстена реактивност има помеѓу динја и лубеница, банана и авокадо и многу други примери. Пациентот кој е сензибилизиран на еден алерген може да реагира и на друг алерген без претходна експозиција и осетливост.

- Анафилактичка реакција

Тоа е акутна, потенцијално смртоносна, генерализирана или системска хиперсензитивна реакција која настанува со ослободување на медијатори од мастоцитите, базофилите и други инфламаторни клетки и нивно делување на повеќе органи истовремено.

Покрај варијабилно експресираниот кожни, респираторни и гастроинтестинални симптоми, пациентите може да имаат и кардиоваскуларни симптоми како: хипотензија, васкуларен колапс и срцева дисритмија.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Таа се случува многу ретко, непредвидливо и најчесто е предизвикана од нутритивни алергени. Доколу не се препознае и доколку не се третира веднаш, може да има и смртен исход.

1.9. Дијагностицирање на алергии

Дијагностичките методи за докажување на алергиски заболувања вклучуваат: анамнеза, in-vivo дијагностика и in-vitro дијагностика.

1.9.1. Анамнеза

Целта на анамнезата не е само да се испита пациентот за можниот контакт со алерген туку и да се утврди дали станува збор за хиперсензибилизација или се работи за друг проблем. Многу е важно да се има податок за сите атописки состојби на пациентот, бидејќи многу често паралелно се појавуваат повеќе видови на алергиски реакции. Атописките состојби како што се атописки дерматит, астма или риноконјуктивит треба да се согледаат и во смисла на нутриционистички статус, односно посебно внимание треба да се обрне на состојбата на кожата, респираторниот и дигестивниот тракт.

1.9.2. In-vivo тестови

Многу ефикасен начин за тестирање на различни алергиски реакции кои се посредувани од антитела од класата на Имуноглобулини Е, се кожните PRICK тестови.

За тестирање се користат стандардни инхалациони алергени, присутни во воздухот, како и нутритивни алергени. Се користат 20 најчести видови на алергени како што се полен (трева, коров, дрвја), потоа домашна прашина, мувли, животински влакна и друго. Се користи и физиолошки раствор и хистамин како негативна и позитивна контрола за ефикасност на тестот.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Тестот се изведува со апликација на капки од растворот на алергенот на кожата на внатрешната страна на подлактицата. После нанесување на алергенот, местото лесно се загребува со ланцета низ самиот алерген, со цел алергенот да стигне до површинскиот слој на кожата. После 20 минути се отчитува реакцијата на местото на аплицираниот алерген. Појава на црвенило, папула и јадеж на определеното место е сигурен знак за алергиска реакција на организмот со соодветниот алерген.

Папула над 3мм (за 3мм поголема од негативната контрола), упатува на присуство на специфични ИгЕ антитела на испитуваниот алерген.

За успешно изведување на кожниот прик тест неопходно е прекин на антихистаминската терапија најмалку 4-5 дена пред изведување на тестот.

Потврда за позитивен атописки статус со отсуство на симптоми не значи алергија. Позитивен наод се сретнува кај 20% од здравата популација, без никакви знаци на болест. Ваквиот вид на тестирања е контраиндициран при бременост, дермографизам, егзем, анафилакса на одредени алергени како и кај пациенти со антихистаминска терапија и пациенти кои имаат "страв од игли".

1.9.3. In-vitro тестови

Тоа се тестови со кои се мери концентрацијата на вкупните имуноглобулини Е, а поновите методи овозможуваат мерење на специфичните ИгЕ кон определени алергени.

Вредноста на вкупно ИгЕ слабо корелира со клиничката експресија на болеста, и може да биде во физиолошки нормален опсег додека вредноста на специфичното ИгЕ да биде високо. Вредностите на тоталниот ИгЕ секогаш се покачени само кај атопичари и имаат академски значај.

Специфичните ИгЕ антитела се циркулирачки алерген-специфични антитела во серум на пациент. Се испитуваат исто како и тоталните ИгЕ антитела, со неинвазивна и објективна автоматизирана метода на имунолошки анализатор.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

При изведување на in-vitro тестовите нема ограничување во однос на возраста на пациентот, степенот на алергиската реакција или користењето на антихистамиска терапија и не се контраиндицирани при бременост или кај пациенти со анафилактичен шок.

1.10. Инфламација

Инфламацијата претставува заштитна реакција на организмот и неспецифичен одговор на различни штетни стимули како микробиолошки агенси (бактерија, вирус, фунги, паразити), неинфективен инфламаторен стимул (пр. rheumatoid arthritis, graft-versus-host disease), ткивна некроза (канцер, аноксија, изгореници), токсини, екстремни температури, травми, ирадијација и т.н., со цел спречување на ширењето на инфекцијата, уништување и елиминација на напаѓачот и освојувачот на организмот, а потоа и до обновување на ткивната функција.

Активацијата на локалните инфламаторни клетки на местото на локалниот воспалителен процес води до ослободување на бројни и различни субстанции со локален и општ ефект. Оваа системска реакција се нарекува "acute phase reaction/acute phase response" (APR).

Промените на ткивата кои настануваат од таа активација води до ослободување на разни типови на медијатори, протеази, брадикин, хистамин, простагландини, леукотриени, цитокини, интерлеукини, фактори на раст, реактанти (NO , O_2^- , OH^-) млечна киселина, а се афектира и коагулациониот систем.

Инфламаторниот процес вклучува специфична клеточна и имунолошка одбрамбена реакција. Ослободување на инфламаторни медијатори како tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), интерлеукините IL-6 и IL-8, ги поттикнува хепатоцитите да започнат протеиносинтеза, со забележително намалување на продукцијата на албумин, преалбумин и трансферин, а симултано сигнификантно зголемување на синтезата на т.н. протеини на акутната фаза C-reactive protein (CRP), serum amyloid antigen (SAA), fibrinogen, antitrypsin, antichymotrypsin, haptoglobin, α_1 -acid glycoprotein (AAG).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

CRP или Ц-реактивен протеин е гликопротеин, со пентамерна структура и прстеновидна форма, член на pentraxyn фамилијата на протеини. Тој е акутно фазен протеин од хепатално потекло, чии вредности се зголемуваат како резултат на секрецијата на IL-6 од страна на макрофагите, адипоцитите и Т-клетките. Неговата физиолошка улога е да се врзе со lysophosphatidyl-cholin кој е експресиран на површината на мртвите и во изумирање клетки и некои типови бактерии со цел да го активира комплексот на комплементот преку C1q (класичен пат на активација).

Тој е акутно-фазен показател, параметар за рана и брза детекција на состојби со оштетување на ткива и некроза, од широк ранг како на акутни, така и на хронични инфламаторни состојби предизвикани пред се од бактерии, но и вируси, фунги, ревматични процеси, канцери, т.е. состојби кои резултираат најпрво со ослободување на со IL-6 и др. цитокини, кои всушност ја откочуваат хепаталната синтеза на ц-реактивниот протеин и на фибриногенот.

Преку врзување за LDL холестерол, го отстранува истиот од атеросклеротичните плаки преку врзување за површинските клеточни рецептори на макрофагите, и го претвора во пенести клетки. Тој е мултифункционален протеин кој се детектира во плазма, серум, CSF, синовијална, плеурална и асцитна течност. Не ја преминува плаценталната бариера.

Кај здрави индивидуи серумската вредност е $<1\text{mg/L}$ (средно 0.8mg/L), во просек од 90% е $<3\text{mg/L}$, и во 99% $<10\text{mg/L}$.

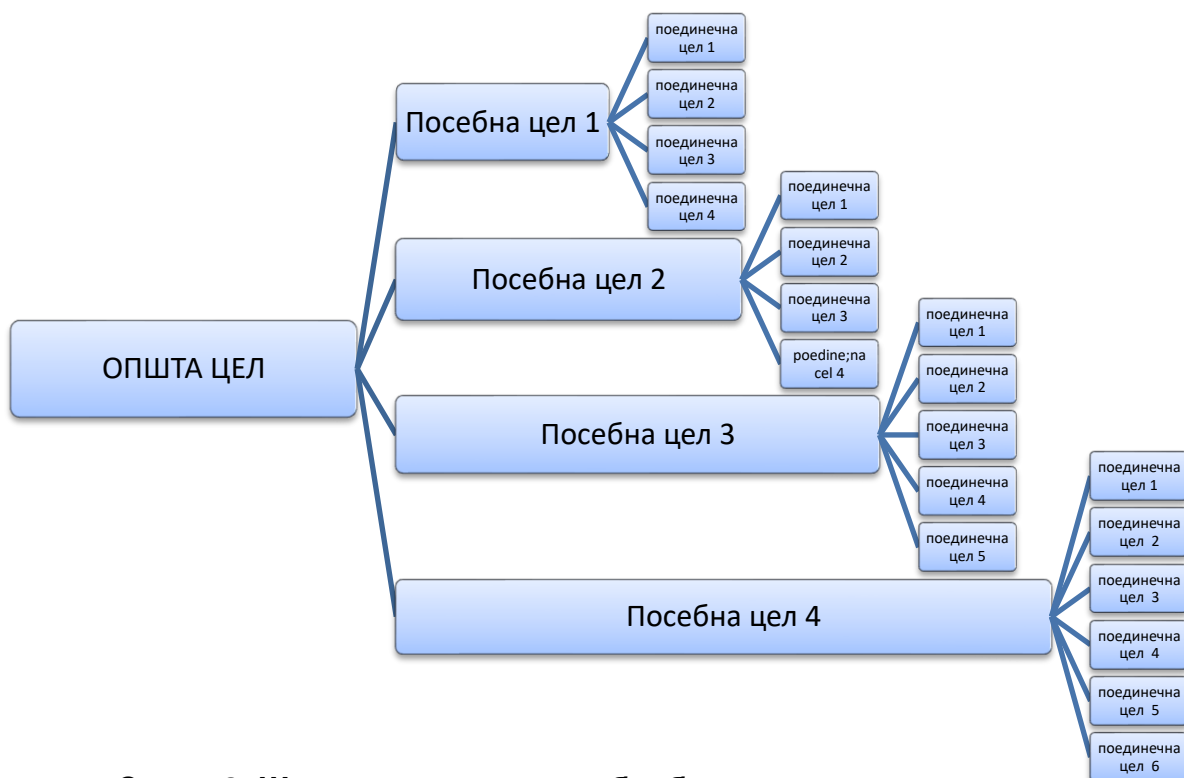
Неговата концентрација се мери со имунолошки методи и референтните вредности се $0-5\text{ mg/L}$. Пикот го достигнува за 48 до 72 часа, а полувремето на распаѓање $T/2$ е 17 часа.



2. Цели

Новото вирусно заболување кое го предизвикува вирусот SARS CoV-2 е предизвик за светот и научниците и постојат комплексни проблеми кои со тек на време ќе се решаваат. Сакајќи да дадам придонес кон продлабочување на знаењата во полето на клиничката медицината кое ја опфаќа областа на клиничката биохемија, се осврнав на овој дел од медицинската биохемија која е моја специјалност, и определив цели со кои ќе се даде подобро објаснување на дел од промените кои ги предизвикува ова ново заболување наречено Ковид-19 кај пациентите со алергиски заболувања, од причина што новиот вирус го напаѓа респираторниот систем кој е слаба точка на хиперсензитивните лица кои имаат имунокомпромитирачка состојба како астма, алергиски ринитис, атопија и други алергиски болести.

Опишувањето на целите е проследено со формирање на хипотези и после обработка на потребните податоци се дава заклучок со потврдување или одбивање на претпоставената хипотеза. Тоа е прикажано на слика 3.



Слика 3. Шематски приказ на обработка на зададените цели

Figure 3. Schematic view of the processing of the set goals



2.1. Општа цел и нулта хипотеза

Бидејќи пациентите кои имаат алергиски заболувања се пациенти кои симптомите што ги имаат од примарната болест делумно или целосно се преклопуваат со симптомите кои ги дава вирусната инфекција SARS CoV-2 и се очекува примарната болест да биде еден дополнителен коморбидитет и ризик за добар исход од новото вирусно заболување, се запрашавме дали и колку оваа нова болест има влијание кај оние пациенти кои имаат историја на алергиски заболувања. Бидејќи основната и најспецифична одлика на алергиските заболувања е покаченото ниво на Имуноглобулинот Е, се постави општа цел, посебни цели и поединечни цели кои ќе помогнат во крајниот заклучок на овој труд за тоа какви се промените кои ги предизвикува ковидот. Со цел да се одговори на ова прашање поставена е нулта хипотеза и со нејзино прифаќање или одбивање кое произлегува од статистичката обработка на податоците за пациентите, ќе се даде заклучок за поставената цел која ќе биде обработена во трудот.

Опшатата цел е да се пороцени дали вирусната инфекција со SARS-Cov-2 влијае на нивото на Имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања.

Нулта хипотеза H_0 : Вирусната инфекција со SARS-Cov-2 не влијае на нивото на Имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања.

2.2. Посебни цели

За да се даде одговор на прашањата што се потребни за докажување на нултата хипотеза која произлегува од општата цел на истражувањето, се поставија 4 посебни цели кои имаат свои особености со кои ќе може да се даде соодветен заклучок. Затоа секоја од посебните цели содржи свои поединечни цели со кои се објаснува истата.

Четириите посебни цели на ова истражување се:



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- Да се покаже дали кај пациентите со примарни алергиски заболувања, дополнителното заразување со SARS CoV-2 има влијание на времето на лекување и тежината на болеста. За таа цел се формира:
Нулта хипотеза X^0 (1) Кај пациентите со примарни алергиски заболувања, дополнителното заразување со SARS CoV-2 нема влијание на времето на лекување и тежината на болеста.
- Да се покаже дали инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД. За таа цел се формира:
Нулта хипотеза X^0 (2) Инфламаторните фактори не влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирале со вирусот SARS CoV-2.
- Да се покаже дали има поврзаност на видот на алерген кон кој пациентот е алергичен со прележувањето на ковид. За таа цел се формира:
Нулта хипотеза X^0 (3) Нема поврзаност на видот на алерген кон кој пациентот е алергичен со инфицирањето со вирусот SARS CoV-2.
- Да се покаже кога инфекцијата со SARS CoV-2 го променува вкупното ниво на Имуноглобулин Е кој е еден од бележите на алериските заболувања. За таа цел се формира:
Нулта хипотеза X^0 (4) Инфекцијата со SARS CoV-2 не го променува вкупното ниво на Имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања.

За да се објаснат овие посебни цел треба да се анализираат поединечните цели кои се поврзани со посебните цели и со потврдување или отфрлање на нултите хипотези на поединечните цели, се докажува и објаснува посебната цел. Посебните целите ја објаснуваат и комплетираат општата цел и со прифаќање или отфрлање на нултите хипотези од посебните цели се дава заклучок за општата цел на ова



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

истражување, односно дали има доволно статистички докази да се прифати или отфли нултата хипотеза за општата цел на ова истражување.

2.3. Поединечни цели

Поединечните цели кои се формираа за ова истражување се следните:

- Да се покаже дали вирусното заболување со SARS CoV-2 има влијание на видот на алергиска дијагноза.
Нулта хипотеза H_0 (5) Вирусното заболување со SARS CoV-2 нема влијание на видот на алергиска дијагноза.
- Да се покаже дали вирусната инфекција со SARS CoV-2 вирусот предизвикува различна тежина на болеста и времетраење на лекувањето кај пациентите со алергиски заболувања.
Нулта хипотеза H_0 (6) Вирусната инфекција со SARS CoV-2 вирусот не предизвикува различна тежина на болеста и времетраење на лекувањето кај пациентите со алергиски заболувања.
- Да се покаже дали вирусното ковид заболување предизвикува различен рентгенолошки наод кај пациенти со алергиски заболувања.
Нулта хипотеза H_0 (7) Вирусното ковид заболување не предизвикува различен рентгенолошки наод кај пациенти со алергиски заболувања.
- Да се покаже дали вирусното ковид заболување ја променува сатурацијата на кислород кај пациентите со алергиски заболувања
Нулта хипотеза H_0 (8) Вирусното ковид заболување не ја променува сатурацијата на кислород кај пациентите со алергиски заболувања



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- Да се покаже дали присуството на Интерлеукин - 6 во серумот има влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
Нулта хипотеза H^0 (9) Концентрацијата на Интерлеукин - 6 нема влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
- Да се покаже дали Прокалцитонинот има влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД.
Нулта хипотеза H^0 (10) Прокалцитонинот нема влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
- Да се покаже дали Ц-реактивниот протеин има влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД.
Нулта хипотеза H^0 (11) Ц-реактивниот протеин нема влијание на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
- Да се покаже дали Феритинот влијае на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
Нулта хипотеза H^0 (12) Феритинот не влијае на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД
- Да се утврди дали вирусната инфекција со SARS CoV-2 е причина за зголемување на нивото на тотален Имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања
Нулта хипотеза H^0 (13) Вирусната инфекција со SARS CoV-2 не е причина за зголемување на нивото на тотален Имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања
- Да се покаже дали има влијание алергенот Домашна прашина (HP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Нулта хипотеза X^0 (14) Нема влијание алергенот Домашна прашина (HP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV2

- Да се покаже дали има влијание алергенот Мувли (MP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV2

Нулта хипотеза X^0 (15) Нема влијание алергенот Мувли (MP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2

- Да се покаже дали има влијание алергенот Треви (GP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV2

Нулта хипотеза X^0 (16) Нема влијание алергенот Треви (GP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2

- Да се покаже дали има влијание алергенот Плевел (WP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV2

Нулта хипотеза X^0 (17) Нема влијание алергенот Плевел (WP1) врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2

- Да се покаже дали типот на дијагноза има влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е на можноста на добивање на COVID-19

Нулта хипотеза X^0 (18) Типот на дијагноза нема влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е на можноста на добивање на COVID-19



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- Да се покаже дали има разлика во клиничката слика кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
Нулта хипотеза H_0 (19) Нема разлика во клиничката слика кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
- Да се покаже дали Интерлеукин-6 има влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
Нулта хипотеза H_0 (20) Интерлеукин-6 нема влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
- Да се покаже дали Прокалцитонинот има влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
Нулта хипотеза H_0 (21) Прокалцитонинот нема влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
- Да се покаже дали Ц-реактивниот протеин има влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
Нулта хипотеза H_0 (22) Ц-реактивниот протеин нема влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
- Да се покаже дали Феритинот има влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е
Нулта хипотеза H_0 (23) Феритинот нема влијание кај пациентите со покачено ниво на Имуноглобулин Е



3. План за работа

За изработката на ова истражување имаше потреба да се определат материјали за работа, односно пациенти кои ќе бидат анализирани, методи кои ќе бидат користени за да се испитаат потребните анализи за пациентите, потоа инструменти со кои ќе се направат анализите и статистичка програма за обработка на добиените резултати.

3.1. Материјал за анализа - испитаници (пациенти)

Вкупниот број на пациенти кои учествуваа во истражувањето е 195 пациенти од ГОБ "8ми Септември" од базата на податоци на амбулантскиот и болничкиот систем. Прикажаните резултати од алерголошки и останати испитувања се во времетраење од 1 година, од мај 2020 до мај 2021 година.

За утврдување на влијанието на вирусна инфекција кај пациенти со алергии учествуваа 130 пациенти со алергиски заболувања кои беа заболени со COVID-19 и 65 пациенти со алергиски заболувања како контролна група кои не беа заболени со COVID-19.

За експерименталниот дел одбрани беа пациенти со позитивен тест за вирусот SARS Cov-2, кои во претходните 10 години имале историја на алергиски заболувања на горнореспираторен или долнореспираторен систем или дерматолошки алергиски дијагнози, како и контролна група од испитаници со негативен ковид тест, но исто така со претходна историја на алергиски заболувања.

Во студијата вклучените 130 пациенти се PCR докажани како позитивни на вирусот SARS CoV-2 во претходните 28 дена и истите се поделени во две групи во однос на времето на заразување. Така е добиена едната група од 65 пациенти кои во моментот на испитување се 1-ви до 8-ми ден од акутна COVID инфекција, додека втората група се 65 пациенти од 8-ми до 28-ми ден од



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

вирусната инфекција односно конвалесцентна фаза. Третата група е контролна група од 65 пациенти без ковид инфекција, со историја на алергиски заболувања.

На сите пациенти беше извршено мерење на концентрацијата на тоталните имуноглобулини Е како и специфичните имуноглобин Е антители за 4 видови инхалаторни алергени : домашна прашина (House dust panel - HP1), трева (Grass panel - GP1) мувли (Mold panel - MP1) и плевел (Weed panel - WP1).

За сите пациенти беа направени голем број на хематолошки, биохемиски и имунолошки анализи кои се изработуваа од серумот на испитаниците, но за целите на ова истражување беа земени за обработка само анализите за утврдување на концентрација на тотални и специфични Имуноглобулин Е антители како и анализи за мерење на концентрација на Ц-реактивен протеин (CRP), Феритин (FER), Прокалцитонин (PCT) и Интерлеукин (IL-6).

Сите пациенти беа со направени прегледи од инфектолог и имаа рентгенолошки снимки според кои се дадени соодветни наоди од рентгенолог, а исто така сите имаа и измерена сатурација на кислород во крвта од интернист. Беа достапни сите информации за деновите на преглед како и деновите на прием на пациентите а исто така достапни беа сите информации за лекувањето и текот на болеста.

Користени беа резултати достапни од рутинската лабораториска работа и болничкиот систем во согласност со етичките принципи за професионална работа и заштита на лични податоци.

3.2. Методи користени во лабораториските испитувања

Во рамките на ова истражување беа користени поголем број на методи на неколку различни анализатори, чии одлики ги има во продолжение.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

3.2.1. Испитување на тотален ИгЕ

Методот на мерење на вкупниот Имуноглобулин Е е цврстофазна, хемилуминисцентна имунометриска анализа.

Алергените вклучени во реакцијата се ковалентно врзани за растворливи биотинизирани полилизински полимери во течна фаза која се врзува за стрептавидин-биотински комплекс. Секундарно анти-IgE антители е конјугирано со алкална фосфатаза која ги препознава IgE врзан за клетките на пациентот. Емисијата на хемилуминисцентен сигнал се иницира со додавање на луминисцентен субстрат. Корелацијата помеѓу интензитетот на сигналот и количината на алерген се одредува од калибрациона крива на седум точки. Времето на инкубација е 30 минути.

Нормалните вредности за возрасен се 0-87 IU/ml.

3.2.2. Квантитативно испитување на специфични имуноглобулин Е антители кон инхалаторни алергени

3g Allergy е првиот тест од трета генерација *in vitro* дијагностички тестови за детекција на алерген специфични ИгЕ антители.

Самите тестови се во течна фаза, што овозможува висока сензитивност и специфичност, а техниката на ензимски амплифицирана хемилуминесценција дава неспоредлива точност на тестирањето.

Може да се користат повеќе од 400 специфични алергени од неколку групи: лекови, храна, животински епител, треви, домашна прашина, микрокрлежи, мувли, паразити, дрва, мовови, инсекти и нивни отрови како и алергени од работна средина.

Искористени беа 4 различни специфични алергени кон кои беа тестирани испитуваните пациенти и тоа: домашна прашина (House dust panel - HP1), трева (Grass panel - GP1) мувли (Mold panel - MP1) и плевел (Weed panel -



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

WP1). Доколку во крвта на пациентот беше измерена концентрација на циркулирачки специфични антитела кон овие алергени, имунолошкиот анализатор ќе ја измереше таа концентрација.

Изразувањето на резултатите е квантитативно од 0,35 до 100 IU/ml, а нивото се определува соодветно на концентрацијата во една од 6те РАСТ класи (0-6 класа). Интерпретацијата на класите е соодветна на измерената концентрација е претставена во табела 1.

Табела 1. Интерпретација на резултати од специфично ИгЕ и негово изразување (позитивен наод е RAST класа 1-6 или концентрација поголема од 0,35 IU/ml)

Table 1. Interpretation of the results of specific IgE and its expression (a positive finding is RAST class 1-6 or a concentration greater than 0.35 IU/ml)

IU/ ml	RAST класа	Содржина на алерген специфични имуноглобулини	НАОД
0,00-0,34	0	Нема или неможе да се детектира	Негативен
0,35-0,69	1 (I)	Ниска	Позитивен
0,70-3,49	2 (II)	Покачена	Позитивен
3,50-17,49	3 (III)	Значително покачена	Позитивен
17,5-49,99	4 (IV)	Висока	Позитивен
50,00-99,99	5 (V)	Многу висока	Позитивен
≥100	6 (VI)	Екстремно висока	Позитивен

Методата е минимално инвазивна и објективна. Нема ограничување за нејзино изведување поради: возраста на пациентот, степенот на будност на алергиската реакција или поради антиалергиска или друг тип на фармаколошка терапија.

Оваа метода е безбедна, без ризик од потенцијална анафилактичка или друг вид непожелна реакција. Нема лажно позитивни реакции кои потекнуваат од



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

вазомоторните или други неалергиски механизми (кои се можни при *in vivo* тестовите).

3.2.3. Мерење на концентрација на Интерлеукин-6 (IL-6)

Методот со кој се мереше концентрацијата на IL-6 кај испитаниците кои учествуваа во ова истражување, е цврсто фазна, ензимски означена, хемилуминисцентна секвенционална имунометриска анализа.

Растворливи биотинизирани полимери од течната фаза се врзуваат за стрептавидин. Се додаваат секундарни конјугирани антитела и луминол-соединение како сигнал. Се мери интензитетот на светлина кој е пропорционален со концентрацијата на калибрационата крива.

Времето на инкубација е два пати по 30 минути.

Нормалните вредности имаат референтен интервал од 2 - 5.9 pg/ml.

3.2.4. Мерење на концентрација на Прокалцитонин (PCT)

Нивото на прокалцитонин во серумот на пациентите беше мерен со помош на хемилуминисцентен метод CLIA. Користените имунолошки анализи беа со едностепена хемилуминисценција користејќи 3 моноклонални антитела.

Во присуство на комплементарен антиген и антитело, паратопот на антителото се врзува со епитопот на антигенот за да формира антиген-антитело комплекс или наречен имун комплекс. Мерењето на нивоата на таквиот имун комплекс со употреба на означени антитела ја формира основата на CLIA.

Времетраењето на имунолошката реакција е 26 минути.

Референтни вредности за прокалцитонин се 0-0,5 ng/ml. Вредностите 0,6-2 ng/ml укажуваат на бактериска инфекција.

Вредностите 2,1-5,0 ng/ml укажуваат на сепса. Вредности над 5,0 ng/ml е септичен шок.



3.2.5. Мерење на концентрација на Ц-реактивен протеин (CRP)

Овој метод го квантифицира Ц-реактивниот протеин (CRP) со нефелометрија засилена со латекс. Анализите се засноваат на реакција помеѓу растворливиот аналит и соодветниот антиген или антитело врзани за честички од полистирен. За квантификација на CRP, честичките кои се состојат од полистиренско јадро и хидрофилна обвивка се поврзуваат со анти-CRP антителата со ковалентна врска. Разреден раствор на тест примерок се меша со честички од латекс обложени со моноклонални анти-CRP антителата.

Во тест примерокот ќе се формира комплекс антиген-антитело со честичките од латекс. Расејувањето на светлината, мерено нефелометриски во тек на 6 минути е пропорционално на концентрацијата на аналитот присутен во примерокот. Се врши автоматско одземање на слепа проба. CRP концентрациите се пресметуваат со користење на калибрациона крива.

Нормалите вредности за возрасни се 0-5 mg/L.

3.2.6. Мерење на концентрација на Феритин (FER)

Лабораториското анализирање на серумот од пациентите беше изведувано со нефелометриски метод.

Нефелометријата како што и претходно напоменав, се заснова на принципот со кој разредена суспензија од мали честички ја расфрла светлината која поминала низ киветата. Се мери интензитетот на одбиената светлина во фиксен агол од 13-24 степени. Концентрацијата на одбиената светлина е пропорционална на концентрацијата на присутен феритин во примерокот. Се прави слепа проба и се конструира калибрациона крива од која се отчитува добиената квантитативна вредност за концентрација на феритин.

Нормалните вредности на феритин за мажи се 20-290 µg/L, а за жени 4,5-260 µg/L.



3.3. Инструменти

За анализа на предвидените параметри користени беа:

- имунолошки анализатор Immulite 2000xpi, Siemens Healthcare Diagnostics
- имунолошки анализатор ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics
- имунолошки анализатор BN ProSpec^R System , Siemens Healthcare Diagnostics

3.4. Статистичка обработка

Статистички беа обработени сите пациенти од двете испитувани групи како и контролната група, вкупно 195 пациенти.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0.

Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's тест беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на групите со и без КОВИД во однос на категориските варијабли беа користени непараметарски тестови за независни примероци (Chi-square test, Fisher exact test), а 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 акутен КОВИД, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД, 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



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (Analysis of Variance, Kruskal-Wallis test).

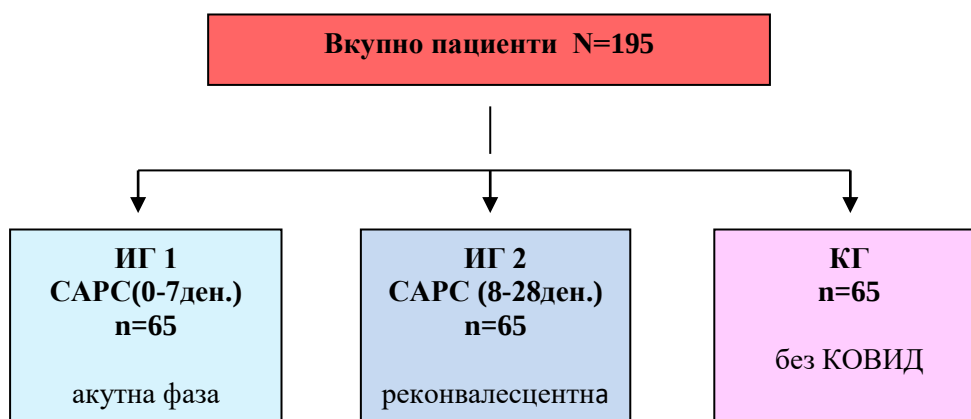
Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.



4. Резултати

Во истражувањето партиципираа 195 испитаници, пациенти од ГОБ "8ми Септември", кои беа поделени во две групи : испитувана група (ИГ) од 130 пациенти со КОВИД инфекција, кои во претходните 10 години имале историја на алергиски заболувања , и КГ од 65 пациенти без КОВИД инфекција, со историја на алергиски заболувања.

За остварување на целите на истражувањето, пациентите со КОВИД инфекција беа подеелни во 2 подгрупи, ИГ 1 од 65 пациенти со акутна КОВИД инфекција и ИГ 2 од 65 пациенти во реконвалесцентна фаза на КОВИД инфекција (слика 4).



Слика 4. Поделба на пациенти по групи

Figure 4. Division of patients into groups

Просечната возраст на пациентите беше 52.7 ± 9.7 години за пациентите со акутна КОВИД инфекција, 56.8 ± 5.6 години за пациентите во реконвалесцентна фаза на КОВИД и 54.8 ± 7.8 години за пациентите без КОВИД.

Вкупна статистичка сигнификантна разлика беше потврдена во просечната возраст на пациентите од трите групи ($p=0.012$).

Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна ја потврди разликата меѓу двете подгрупи со КОВИД; пациентите во реконвалесцентна фаза беа значајно постари од пациентите во акутна фаза ($p=0.007$). (табела 2, слика 5)



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

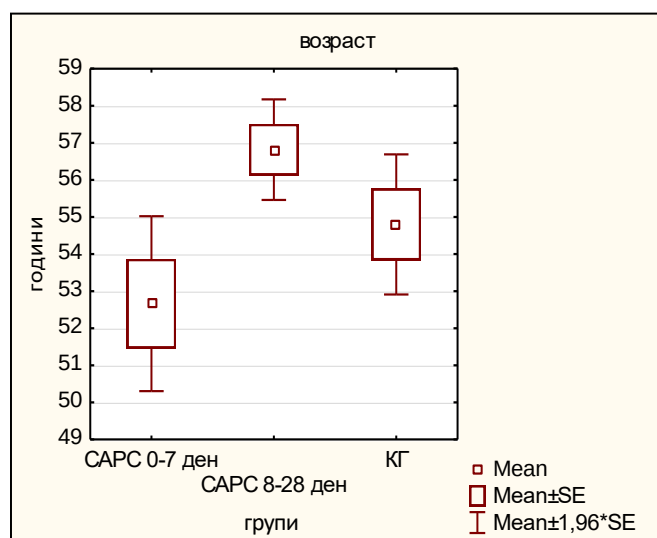
Табела 2. Возраст на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 2. Age of patients with acute, convalescent and non-COVID

Возраст (години)	групи			p-level
	ИГ 1 CAPC 0-7ден n(%)	ИГ 2 CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
mean $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 9.7	56.8 $\pm$ 5.6	54.8 $\pm$ 7.8	F=4.5 *p=0.012 ^a p=0.007
min – max	27 – 66	33 – 65	30 – 65	
median (IQR)	54 (48 – 60)	58 (54 – 61)	56 (51 – 61)	

F (Analysis of Variance, post-hoc Tukey honest test)

^ap(CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден)



Слика 5. Графички приказ на возраста на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 5. Graphic representation of the age of patients with acute, convalescent, and non-Covid patients



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Пациентите со акутна и реконвалесцентна КОВИД инфекција, и пациентите без КОВИД имаа идентична полова дистрибуција. (табела 3)

Табела 3. Полова дистрибуција на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 3. Gender distribution of patients with acute, convalescent and non-COVID patients

Пол	Групи			
	n	ИГ1 САРС 0-7ден n(%)	ИГ2 САРС 8-28ден n(%)	КГ n(%)
маж	90	30 (46.15)	30 (46.15)	30 (46.15)
жена	105	35 (53.85)	35 (53.85)	35 (53.85)

4.1. Резултати за утврдување на влијанието на времето на лекување и тежина на болеста кај пациентите кои освен примарната алергиска болест дополнително се заразиле со SARS CoV-2

Во однос на пациентите од контролната група без КОВИД - 53.85%(35), следено од пациентите во акутна и реконвалесцентна фаза на КОВИД - 35.38%(23) и 24.62%(16) пациенти, соодветно; алергиски заболувања на горнореспираторниот систем најчесто беа регистрирани кај пациентите со акутна КОВИД инфекција - 43.08% (28) пациенти, следено од пациенти со реконвалесцентна КОВИД инфекција – 33.85%(22) пациенти и пациенти без КОВИД – 24.62%(16) пациенти; историја за алергиски заболувања на долнореспираторниот систем најчесто имаа пациентите во реконвалесцентна фаза на КОВИД - 41.54%(27) пациенти, а потоа подеднакво беа застапени во групата со акутна КОВИД инфекција и КГ – 21.54%(14) пациенти.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Меѓугрупните споредби презентираа статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи со КОВИД инфекција ($p=0.047$) и меѓу групите со реконвалесцентна КОВИД инфекција и КГ ($p=0.002$) (табела 4, слика 6).

Табела 4. Дистрибуција на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД во однос на алергиската дијагноза

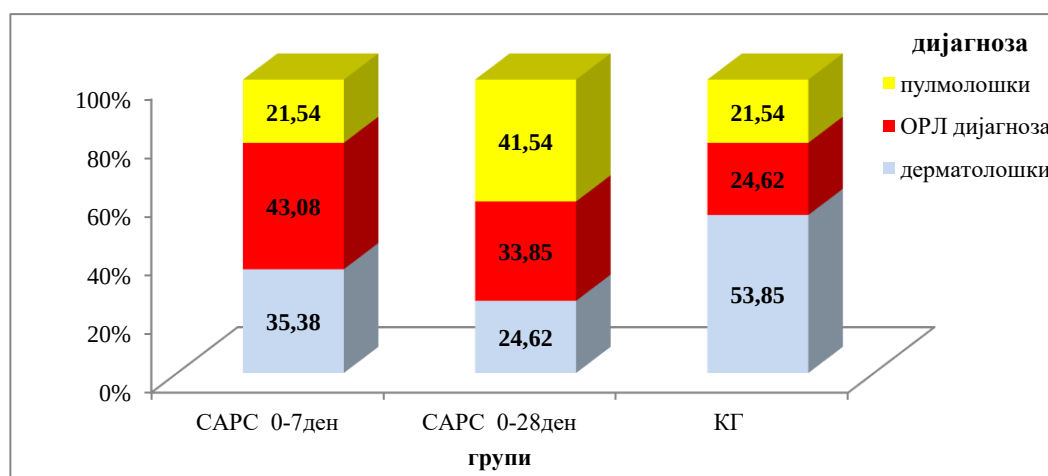
Table 4. Distribution of patients with acute, convalescent and non-COVID in relation to allergic diagnosis

Дијагноза	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
дерматолошки	74	23 (35.38)	16 (24.62)	35 (53.85)	$\chi^2=16.91$ * $p=0.002$
ОРЛ дијагноза	66	28 (43.08)	22 (33.85)	16 (24.62)	
пулмолошки	55	14 (21.54)	27 (41.54)	14 (21.54)	

χ^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$

1 vs 2 Pearson Chi-square: 6,09836, $df=2$, $p=,047398$

2 vs 3 Pearson Chi-square: 12,1478, $df=2$, $p=,002302$



Слика 6. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД во однос на алергиската дијагноза

Figure 6. Graphic representation of the distribution of patients with acute, convalescent, and non-Covid in relation to allergy diagnosis



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

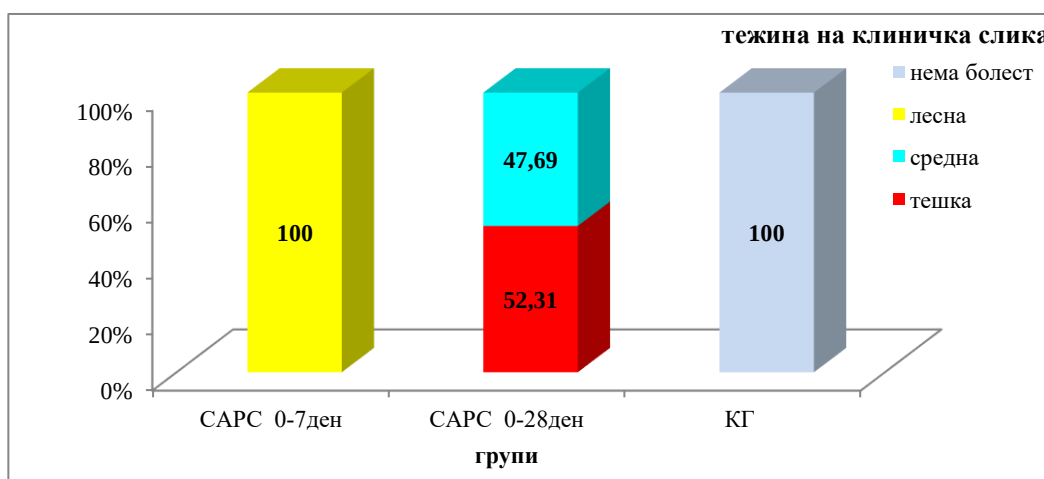
Сите пациенти со акутна КОВИД инфекција имаа лесна клиничка слика, пациентите во фаза на реконвалесценција на болеста имаа средна и тешка клиничка слика – 47.69%(31) и 52.31%(34) пациенти, соодветно (табела 5, слика 7).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите со акутен и реконвалесцентен КОВИД во однос на тежината на клиничката слика

Table 5. Distribution of patients with acute and convalescent COVID in relation to the severity of the clinical picture

тежина на клиничка слика	групи			
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)
нема болест	65	0	0	65 (100)
лесна	65	65 (100)	0	0
средна	31	0	31 (47.69)	0
тешка	34	0	34 (52.31)	0

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 7. Графички приказ на дистрибуција на пациентите со акутен и реконвалесцентен КОВИД во однос на тежината на клиничката слика

Figure 7. Graphic representation of the distribution of patients with acute and convalescent COVID in relation to the severity of the clinical picture



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Хоспитализација беше индицирана кај сите пациенти со КОВИД во реконвалесценција, до 14 дена имаа должина на хоспитализација пациентите со средно тешка клиничка слика - 47.69%(31), до 30 дена лежеа во болница пациентите со тешка клиничка слика – 52.31%(34) пациенти. На домашно лекување беа само пациентите со лесна форма на КОВИД (табела 6).

Табела 6. Дистрибуција на пациентите со акутен и реконвалесцентен КОВИД во однос на начинот на лекување

Table 6. Distribution of patients with acute and convalescent COVID in relation to the method of treatment

Време на хоспитализација	групи				p-level
	n	ИГ1 САРС 0-7ден n(%)	ИГ2 САРС 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
нема лекување	65	0	0	65 (100)	$\chi^2=390.0$ $p=0.000000$
домашно лекување	65	65 (100)	0	0	
хоспитализација до 14 дена	31	0	31 (47.69)	0	
хоспитализација до 30 дена	34	0	34 (52.31)	0	

χ^2 (Pearson Chi-square)

Сите пациенти со акутна КОВИД инфекција имаа рентгенолошки наод на дамчесто-трааксти засенчувања без консолидациски абнормалности. Во групата со реконвалесцентна фаза на КОВИД, Рентгенолошкиот наод презентираше парцијална консолидација со кислородна подршка кај 47.69%(31) пациенти, масивна консолидација и развиена пневмоника кај 44.62%(29) пациенти, и масивна пневмонија со СПАР маска кај 7.69%(5) пациенти (табела 7).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 7. Дистрибуција на пациентите со акутен и реконвалесцентен КОВИД во однос на рентгенолошкиот наод

Table 7. Distribution of patients with acute and convalescent COVID in relation to radiological findings

Рентгенолошки наод	групи			
	n	ИГ1 САРС 0-7ден n(%)	ИГ2 САРС 8-28ден n(%)	КГ n(%)
нема патолошки наод	65	0	0	65 (100)
дамчесто-тракасти засенчувања без консолидациски абнормалности	65	65 (100)	0	0
парцијална консолидација со кислородна поддршка	31	0	31 (47.69)	0
масивна консолидација и развиена пневмонија	29	0	29 (44.62)	0
масивна пневмонијасо СРАР маска	5	0	5 (7.69)	0

Нормална кислородна сатурација беше измерена кај сите пациенти со акутна КОВИД инфекција, сите пациенти без КОВИД, и кај 1.54%(1) пациент од групата со реконвалесценција на болеста.

Останатите пациенти од оваа група имаа намалена сатурација – 56.92%(37) пациенти имаа сатурација меѓу 85 % до 95%, кај останатите 41.54%(27) пациенти сатурацијата се движеше помеѓу 70% и 84%. (табела 8, слика 8)

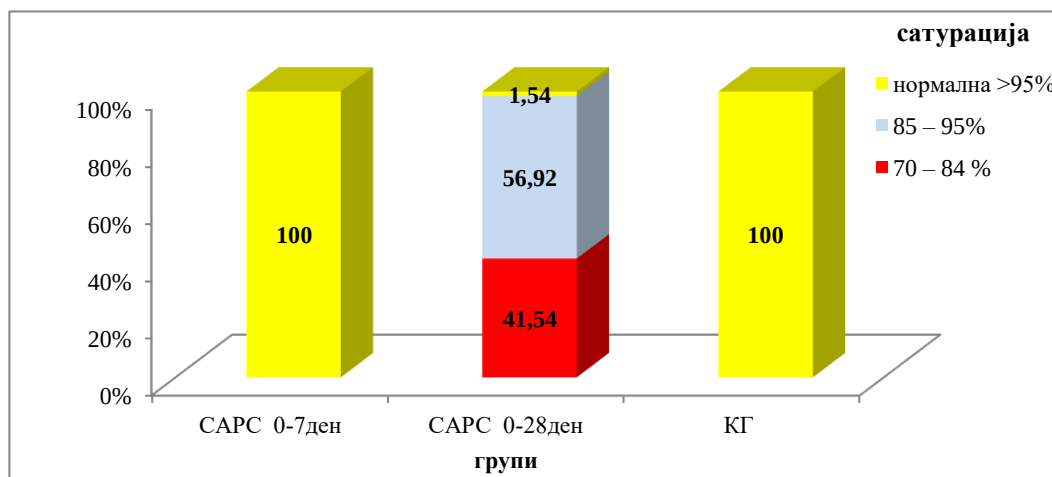


Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 8. Дистрибуција на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД во однос на сатурацијата

Table 8. Distribution of patients with acute, convalescent and non-Covid in relation to saturation

Сатурација	групи			
	н	ИГ1 САРС 0-7ден n(%)	ИГ2 САРС 8-28ден n(%)	КГ n(%)
нормална>95%	13 1	65 (100)	1 (1.54)	65 (100)
85 – 95%	37	0	37 (56.92)	0
70 – 84 %	27	0	27 (41.54)	0



Слика 8. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД во однос на сатурацијата

Figure 8. Graphic representation of the distribution of acute, convalescent, and non-Covid patients with respect to saturation



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

4.2. Резултати за утврдување на разликите во воспалителните биомаркери кај пациентите кои партиципираа во истражувањето

За остварување на очекувањата од втората посебна цел анализирани беа инфламаторните фактори преку нивно одредување од серумот на пациентите кои беа предмет на ова истражување.

Од добриените мерења највисоки вредности на IL-6 беа регистрирани кај пациентите во фаза на реконвалесценција на болеста (mean=71.19 ± 57.9pg/ml, median=49.3 pg/ml), пониски кај пациентите со КОВИД во акутна фаза (mean=4.32±3.6 pg/ml, median=3 pg/ml), најниски кај пациентите без КОВИД (mean=2.79 ±0.9 pg/ml, median=2.5pg/ml).

Статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу трите групи во однос на вредностите на IL-6 во серум ($p < 0.0001$).

Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна ја потврди разликата меѓу двете групи со КОВИД ($p < 0.0001$) и меѓу групата со реконвалесцентна болест и КГ ($p < 0.0001$). Пациентите со КОВИД во реконвалесценција имаа значајно повисок IL-6 од пациентите со акутна КОВИД инфекција и од пациентите без КОВИД. (табела 9, слика 9)

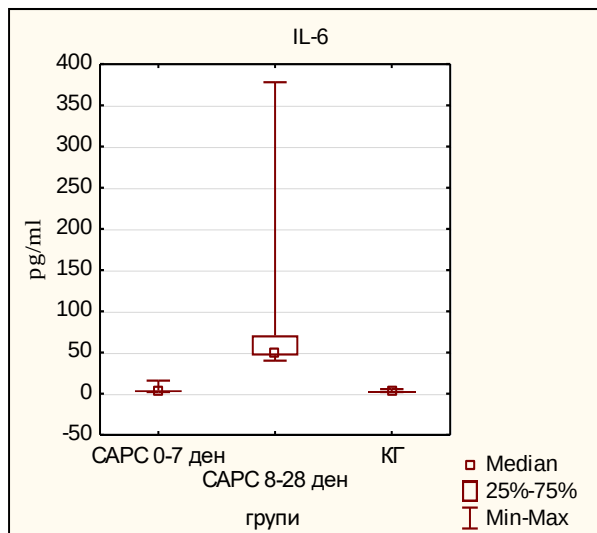
Табела 9. IL-6 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 9. IL-6 in acute, convalescent and non-COVID groups

IL-6 (pg/ml)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
mean ±SD		4.32 ± 3.6	71.19 ± 57.9	2.79 ± 0.9	H=132.7
median (IQR)		3 (2 – 4.2)	49.3 (46.3 – 71)	2.5 (2 – 3.2)	*p=0.00000 ^a p=0.00000 ^c p=0.00000

H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney); * $p < 0.05$

^ap(CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден), ^cp(CAPC 8-28ден vs КГ)



Слика 9. Графички приказ на IL-6 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 9. Graphical representation of IL-6 in the acute, convalescent, and non-Covid groups

Зголемени вредности на IL-6 беа детектирани кај 16.92%(11) пациенти со КОВИД во акутна фаза, и исто така и кај сите пациенти со КОВИД во реконвалесцентна фаза. Сите пациенти без КОВИД имаа нормални вредности на IL-6.

Овие разлики во наодот на покачен IL-6 се потврдија како статистички сигнификантни меѓу двете КОВИД групи споредено со КГ ($p < 0.0001$) (табела 10, слика 10).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

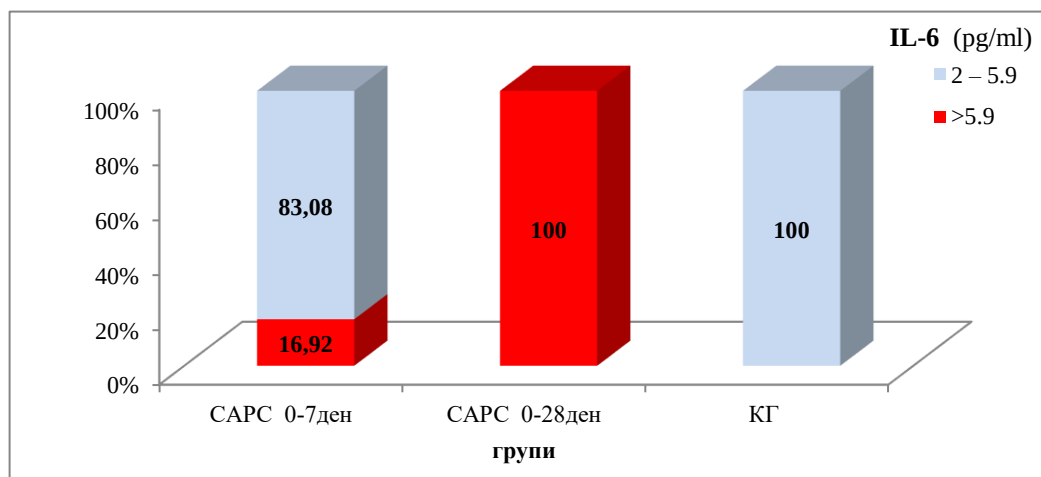
Табела 10. Дистрибуција на вредностите на IL-6 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 10. Distribution of IL-6 values in acute, convalescent and non-COVID groups

IL-6 (pg/ml)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
2 – 5.9 n (%)	119	54 (83.08)	0	65 (100)	X ² =156.6 *p=0.00000 ^b p=0.0000, ^c p=0.0005
>5.9 n (%)	76	11 (16.92)	65 (100)	0	

X² (Pearson Chi-square)

^bp(CAPC 0-7ден vs КГ), ^cp(CAPC 8-28 ден vs КГ)



Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на вредностите на IL-6 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 10. Graphic representation of the distribution of IL-6 values in the acute, convalescent, and non-Covid groups.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Во групата со КОВИД во реконвалесценција беа детектирани сигнификантно повисоки серумски вредности на прокалцитонин, споредено со групата со КОВИД во акутна фаза и со КГ (median=0.52ng/ml vs 0.01 ng/ml КГ, $p<0.0001$).

Овој статистички коментар се должи на тестираните разлики меѓу трите групи во однос на вредностите на прокалцитонин ($p<0.0001$) и консеквентната post-hoc анализа со меѓугрупни споредби.

Просечните вредности на прокалцитонин изнесуваа 0.022 ± 0.037 ng/ml во групата КОВИД пациенти со акутна болест, 0.66 ± 0.5 ng/ml во групата КОВИД пациенти во реконвалесценција и 0.025 ± 0.04 ng/ml во групата пациенти без КОВИД. (табела 11, слика 11)

Табела 11. Прокалцитонин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 11. Procalcitonin in the acute, convalescent and non-COVID groups

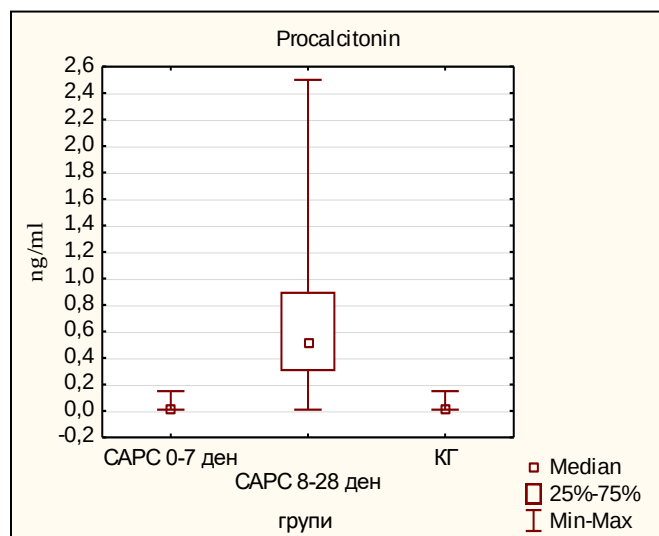
Procalcitonin (ng/ml)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ (без CAPC) n(%)	
mean $\pm$ SD	0.022 ± 0.037		0.66 ± 0.5	0.025 ± 0.04	H=110.3
median (IQR)	0.01(0.01–0.01)		0.52(0.3 – 0.9)	0.01(0.01-0.01)	* $p=0.0000$ ^a $p=0.00000$ ^c $p=0.00000$

H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney); * $p<0.05$

^a p (CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден), ^c p (CAPC 8-28ден vs КГ)



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 11. Графички приказ на прокалцитонин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 11. Graphical representation of procalcitonin in the acute, convalescent, and non-Covid groups

Зголемени вредности на прокалцитонин имаа само пациентите во реконвалесцентна фаза на КОВИД инфекција, при што 61.54%(40) пациенти имаа вредности помеѓу 0.6 и 2 ng/ml, 3.08%(2) пациенти имаа вредности повисоки од 2.1 ng/ml. (табела 12)

Табела 12. Дистрибуција на вредностите на прокалцитонин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 12. Distribution of procalcitonin values in the acute, convalescent and non-COVID groups

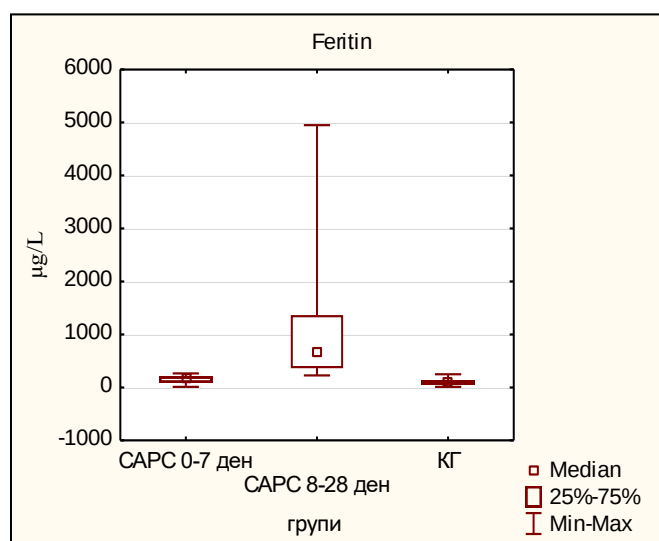
Procalcitonin (ng/ml)	групи			
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)
0 – 0.5	153	65(100)	23 (35.38)	65 (100)
0.6 –	40	0	40 (61.54)	0
2.1 – 5	2	0	2 (3.08)	0



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Серумските вредности на феритин беа највисоки во рековалесцентната КОВИД група (mean= 943.03±862.6µg/L, median=669µg/L), следено од акутната КОВИД група (mean =151.22±65.6µg/L,median=166.8µg/L) и КОВИД негативната група (mean=94.77±53.3µg/L, median=85.3µg/L).

За $p<0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на феритин меѓу трите групи. Сигнификантно повисоки вредности на феритин беа регистрирани кај пациентите со КОВИД во рековалесцентна фаза наспроти пациентите со КОВИД во акутна фаза и пациентите без КОВИД ($p<0.0001$), како и кај пациентите со КОВИД во акутна фаза наспроти пациентите без КОВИД ($p=0.0037$). (слика 12, табела 13)



Слика 12. Графички приказ на феритин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 12. Graphical representation of ferritin in the acute, convalescent, and non-Covid groups



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 13. Феритин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 13. Ferritin in the acute, convalescent and non-COVID groups

Feritin (µg/L)	групи				p-level
	n	CAPC 0- 7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
mean ±SD	151.22 ± 65.6		943.03±862 .6	94.77 ± 53.3	H=138.3 *p=0.00000 ^a p=0.000000
median (IQR)	166.8 (96.1–202)		669 (363 – 1365)	85.3 (52.9-124.5)	^b p=0.0037 ^c p=0.000000

H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney); *p<0.05

^ap(CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден), ^bp(CAPC 0-7ден vs КГ), ^cp(CAPC 8-28ден vs КГ)

Зголемени вредности на феритин имаа само пациентите со КОВИД во реконвалесцентна фаза – 93.85%(61). (табела 14,слика 13)

Табела 14. Дистрибуција на вредностите на феритин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

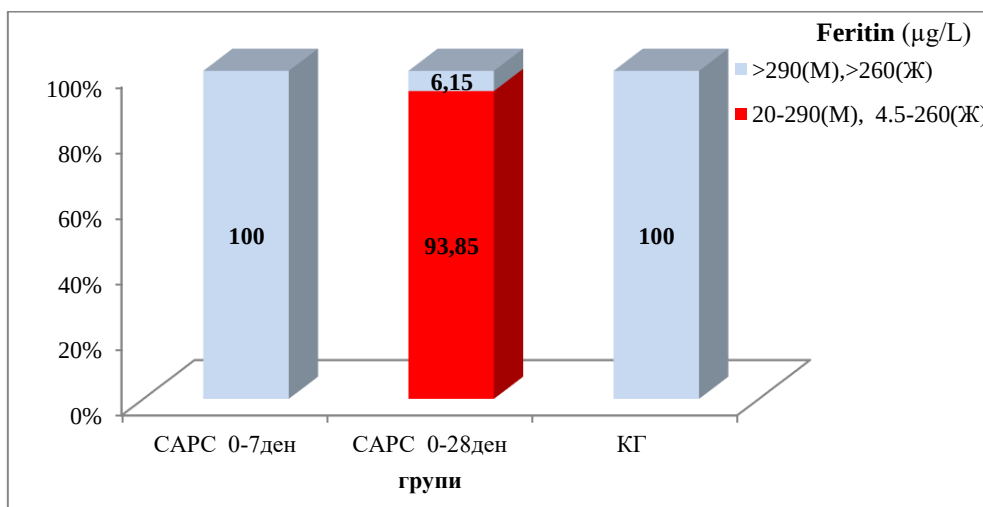
Table 14. Distribution of ferritin values in the acute, convalescent and non-COVID groups

Feritin (µg/L)	групи			
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ (без CAPC) n(%)
20-290(M), 4.5-260(Ж) n (%)	13 4	65(100)	4 (6.15)	65 (100)
>290(M), >260(Ж) n (%)	61	0	61 (93.85)	0

X² (Pearson Chi-square)



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 13. Графички приказ на дистрибуција на вредностите на феритин во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 13. Graphic representation of the distribution of ferritin values in the acute, convalescent, and non-Covid groups.

Просечните вредности на CRP изнесуваа 36.35 ± 32.3 mg/L, 107.84 ± 71.9 mg/L и 5.70 ± 4.1 mg/L, соодветно во акутната КОВИД група, реконвалесцентна КОВИД група и КГ. Медијалните вредности на CRP изнесуваа 29 mg/L, 104 mg/L и 4.3 mg/L, соодветно во акутната КОВИД група, реконвалесцентна КОВИД група и КГ. Статистичката анализа презентираше вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на CRP ($p < 0.0001$), која се должи на значајно повисоки вредности во реконвалесцентната КОВИД група наспроти акутната КОВИД група и КГ ($p < 0.0001$), и во акутната КОВИД група наспроти КГ ($p = 0.000135$) (табела 15, слика 13).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

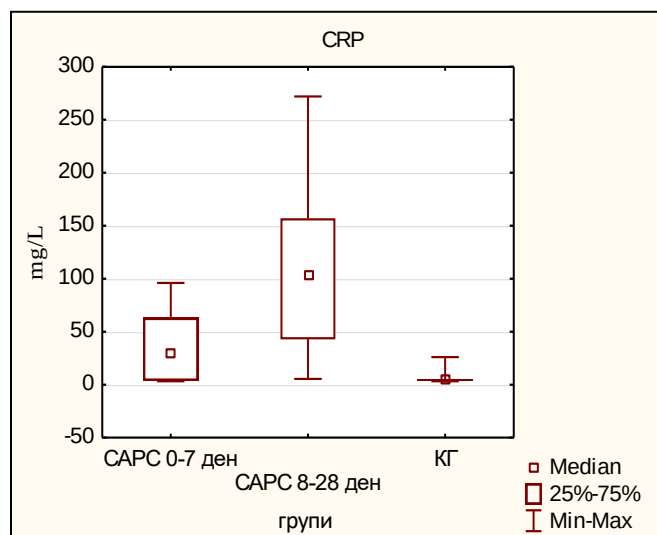
Табела 15. CRP во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 15. CRP in the acute, convalescent and non-COVID groups

CRP (mg/L)	групи			p-level
	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
mean $\pm$ SD	36.35 $\pm$ 32.3	107.84 $\pm$ 71.9	5.70 $\pm$ 4.1	H=102.6 *p=0.0000
median (IQR)	29(3.8 – 63)	104(42.7 – 157)	4.3 (3.6 – 5.3)	^a p=0.000000 ^b p=0.000135 ^c p=0.000000

H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney); *p<0.05

^ap(CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден), ^bp(CAPC 0-7ден vs КГ), ^cp(CAPC 8-28ден vs КГ),



Слика 14. Графички приказ на CRP во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 14. Graphical representation of CRP in the acute, convalescent, and non-Covid groups



Сите пациенти со КОВИД инфекција во реконвалесцентна фаза имаа покачен CRP, 67.69%(44) пациенти со акутна КОВИД инфекција и 29.23%(19) пациенти без КОВИД.

Сите меѓугрупни разлики во дистрибуцијата на нормални и зголемени CRP вредности беа статистички сигнификантни ($p < 0.0001$).

Пациентите во реконвалесцентна фаза значајно почесто од пациентите со акутна КОВИД инфекција и пациентите од КГ имаа покачен CRP,

Значајно почесто зголемени вредности имаа и пациентите со акутна КОВИД инфекција наспроти пациентите од КГ. (табела 16, слика 15)

Табела 16. Дистрибуција на вредностите на CRP во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 16. Distribution of CRP values in the acute, convalescent and non-COVID groups

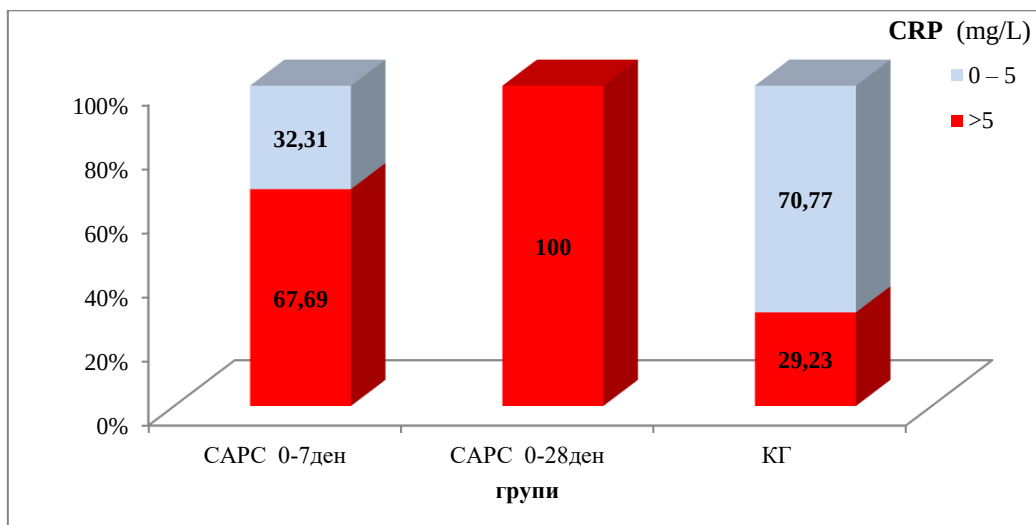
CRP (mg/L)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ (без CAPC) n(%)	
0 – 5 n (%)	67	21 (32.31)	0	46 (70.77)	$\chi^2=72.3$ * $p=0.00000$
>5n (%)	128	44 (67.69)	65 (100)	19 (29.23)	^{abc} $p=0.0000$

χ^2 (Pearson Chi-square); * $p < 0.05$

^a p (CAPC 0-7ден vs CAPC 8-28ден), ^b p (CAPC 0-7ден vs КГ), ^c p (CAPC 8-28ден vs КГ)



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 15. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на CRP во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 15. Graphical representation of the distribution of CRP values in the acute, convalescent, and non-Covid groups

4.3. Приказ на добиените резултати кои се однесуваат на тоталното IgE како и специфичното IgE кон инхалаторни алергени кај пациентите од ова истражување

Вкупните IgE имуноглобулини имаа сигнификантно различни вредности меѓу пациентите со акутна КОВИД инфекција, со реконвалесцентна КОВИД инфекција и пациентите без КОВИД ($p=0.0022$).

Post-hoc анализата за меѓугрупни споредби презентираше дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантна разлика меѓу пациентите со акутна КОВИД инфекција и КГ (median=59 IU/ml vs 95 IU/ml; $p=0.0037$), и меѓу пациентите со реконвалесцентна КОВИД инфекција и КГ (median=67.5 IU/ml vs 95 IU/ml; $p=0.017$).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Просечните вредности на вкупни IgE изнесуваа 78.28 ± 79.6 IU/ml во групата со акутна КОВИД инфекција, 139.26 ± 280.8 IU/ml во групата со реконвалесцентна КОВИД инфекција и 104.94 ± 52.4 IU/ml во групата без КОВИД инфекција (табела 17, слика 16).

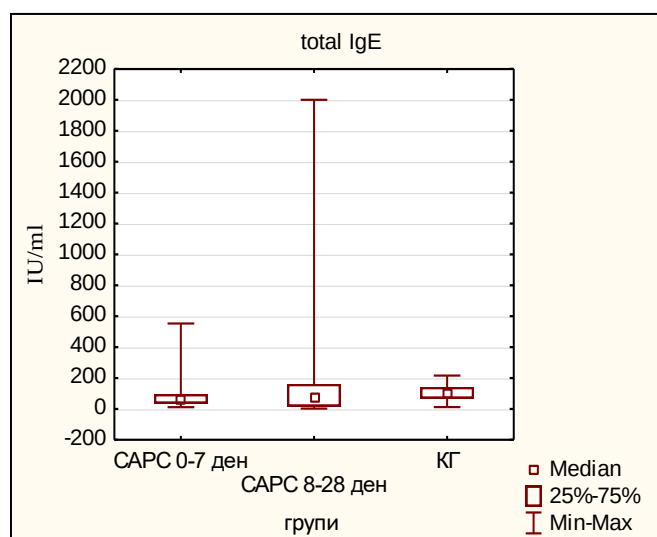
Табела 17. Вкупни IgE во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 17. Total IgE in the acute, convalescent and non-COVID groups

total IgE (IU/ml)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ (без CAPC) n(%)	
mean ±SD	78.28 ± 79.6	139.26 ± 280.8	104.94 ± 52.4	H=12.2 *p=0.0022	
median (IQR)	59 (34.9 – 95)	67.5(15.7 – 161)	95 (66.9– 140.8)	^b p=0.0037 ^c p=0.017	

H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney)

^bp(CAPC 0-7ден vs КГ), ^cp(CAPC 8-28ден vs КГ)



Слика 16. Графички приказ на вкупни IgE во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 16. Graphical representation of total IgE in the acute, convalescent, and non-Covid groups



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Вкупните IgE имуноглобулини беа зголемени кај 29.23%(19) пациенти со КОВИД во акутна фаза, 41.54%(27) пациенти со КОВИД во реконвалесцентна фаза, и кај 55.38%(36) пациенти без КОВИД. Како статистичка сигнификантна се потврди разликата во дистрибуција на нормални и зголемени вредности на вкупни IgE меѓу групата со акутна КОВИД инфекција и КГ ($p=0.0025$) (табела 18, слика 17).

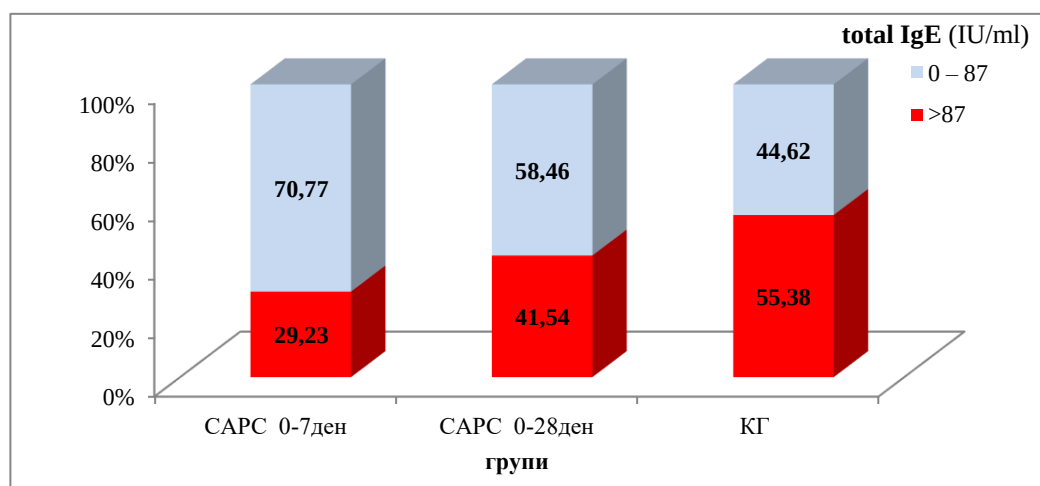
Табела 18. Дистрибуција на вредностите на вкупни IgE во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 18. Distribution of total IgE values in the acute, convalescent and non-COVID groups

total IgE (IU/ml)		групи				p-level
		n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
0 – 87	n (%)	113	46 (70.77)	38 (58.46)	29 (44.62)	$\chi^2=9.1$
>87	n (%)	82	19 (29.23)	27 (41.54)	36 (55.38)	$^a p=0.01$ $^b p=0.0025$

χ^2 (Pearson Chi-square); $^a p<0.05$

$^b p$ (CAPC 0-7ден vs КГ)



Слика 17. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на вкупни IgE во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 17. Graphical representation of the distribution of total IgE values in the acute, convalescent, and non-Covid groups.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

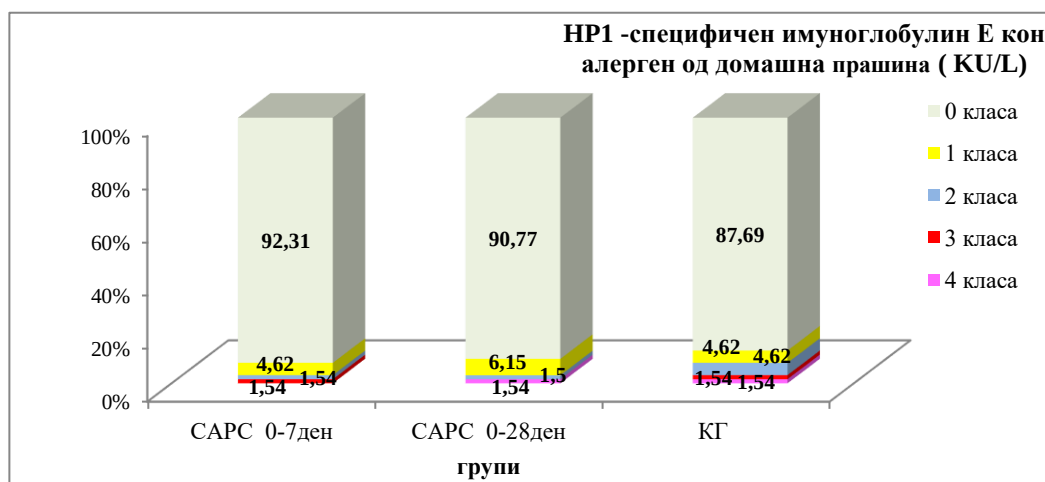
Специфичниот имуноглобулин Е кон алерген од домашна прашина (HP1) најчесто беше застапен во сите три групи со класа 0 или негативн резултат,, односно со вредности до 0.34 KU/L – 92.31%(60) пациенти, 90.77%(59) пациенти и 87.69%(57) пациенти, соодветно во групите со акутна КОВИД инфекција, реконвалесцентна КОВИД инфекција и групата без КОВИД, соодветно. Овие вредности на HP1 најчесто беа детектирани во групата со КОВИД во акутна фаза. По зачестеноста, во групите со акутна и реконвалесцентна КОВИД нфекција следи класата 1 – 4.62%(3) пациенти и 6.15%(4) пациенти, соодветно. Во КГ 4.62%(3) подеднакво беа застапени вредности на HP1 од класа 1 и 2 – 4.62%(3) пациенти. По 1 пациент од двете КОВИД групи имаа вредности на HP1 еквивалентни на класа 2.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на вредностите на HP1, односно на класите 0, 1, 2, 3 и 4 меѓу пациентите со акутна КОВИД инфекција, со реконвалесцентна фаза на КОВИД инфекција и без КОВИД статистички беше несигнификантна ($p=0.23$). (табела 19, слика 18)

Табела 19. Дистрибуција на вредностите на HP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 19. Distribution of HP1 values in the acute, convalescent and non-COVID groups

HP1 -специфичен имуноглобулин Е кон алерген од домашна прашина (KU/L)	групи				p-level
	n	ИГ1 CAPC 0- 7ден n(%)	ИГ2 CAPC 8- 28ден n(%)	КГ n(%)	
0 класа 0.0 – 0.34	17 6	60 (92.31)	59 (90.77)	57 (87.69)	Fisher's exact $p=0.92$
1 класа 0.35 – 0.69	10	3 (4.62)	4 (6.15)	3 (4.62)	
2 класа 0.70 – 3.49	5	1 (1.54)	1 (1.5)	3 (4.62)	
3 класа 3.5 – 17.4	2	1 (1.54)	0	1 (1.54)	
4 класа 17.5 – 52.4	2	0	1 (1.54)	1 (1.54)	



Слика 18. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на HP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 18. Graphical presentation of the distribution of HP1 values in acute, convalescent and non-COVID groups

Пациентите од трите групи најчесто имаа специфичен имуноглобулин Е кон алерген од мувли од класа 0 или негативен резултат, со највисока измерена честота во групите со КОВИД во акутна и реконвалесцентна фаза – 90.77%(59) и 89.23%(58) пациенти, соодветно, а најниска во КГ – 81.54%(53) пациенти.

Останатите класи на овој имуноглобулин имаа помала фреквенција на зачестеност: класа 1 беше застапена кај 3.08%(2) пациенти во двете КОВИД групи и кај 7.69%(5) пациенти од КГ; класа 2 беше застапена кај 4.62%(3) пациенти од акутната КОВИД група, 3.08%(2) пациенти од реконвалесцентната КОВИД група, и 7.69%(5) пациенти од групата без КОВИД; класата 3 беше застапена кај 4.62%(3) пациенти од реконвалесцентната КОВИД група и 1 пациент од останатите две групи.

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на вредностите на HP1, односно на класите 0, 1, 2, 3 и 5, меѓу пациентите со акутна КОВИД инфекција, со реконвалесцентна фаза на КОВИД инфекција и без КОВИД ($p=0.59$) (табела 20, слика 19).

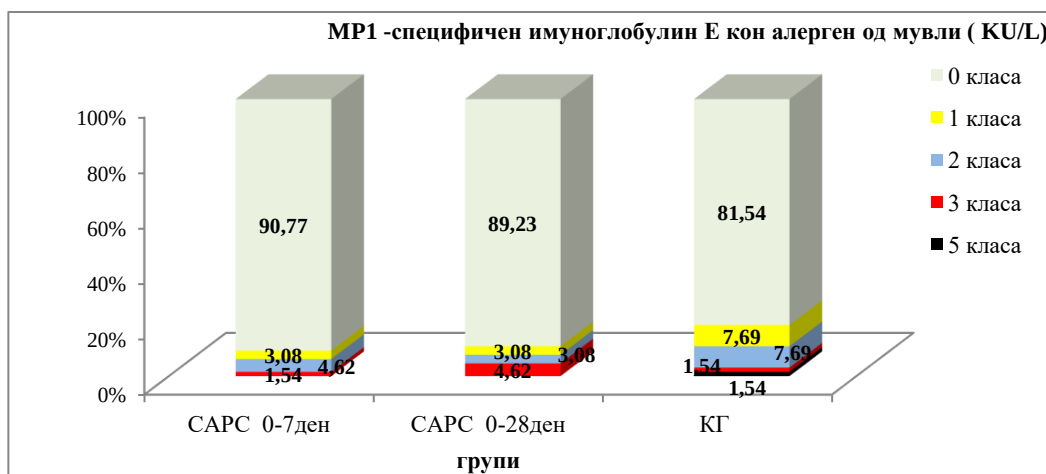


Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 20. Дистрибуција на вредностите на МР1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 20. Distribution of MP1 values in the acute, convalescent and non-COVID groups

MP1 -специфичен имуноглобулин Е кон алерген од мувли (KU/L)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8- 28ден n(%)	КГ n(%)	
0 класа 0.0 – 0.34	17 0	59 (90.77)	58 (89.23)	53 (81.54)	Fisher's exact p=0.59
1 класа 0.35 – 0.69	9	2 (3.08)	2 (3.08)	5 (7.69)	
2 класа 0.70 – 3.49	10	3 (4.62)	2 (3.08)	5 (7.69)	
3 класа 3.5 – 17.4	5	1 (1.54)	3 (4.62)	1 (1.54)	
5 класа 52.5 – 99.9	1	0	0	1 (1.54)	



Слика 19. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на МР1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 19. Graphical presentation of the distribution of MP1 values in the acute, convalescent and non-COVID groups

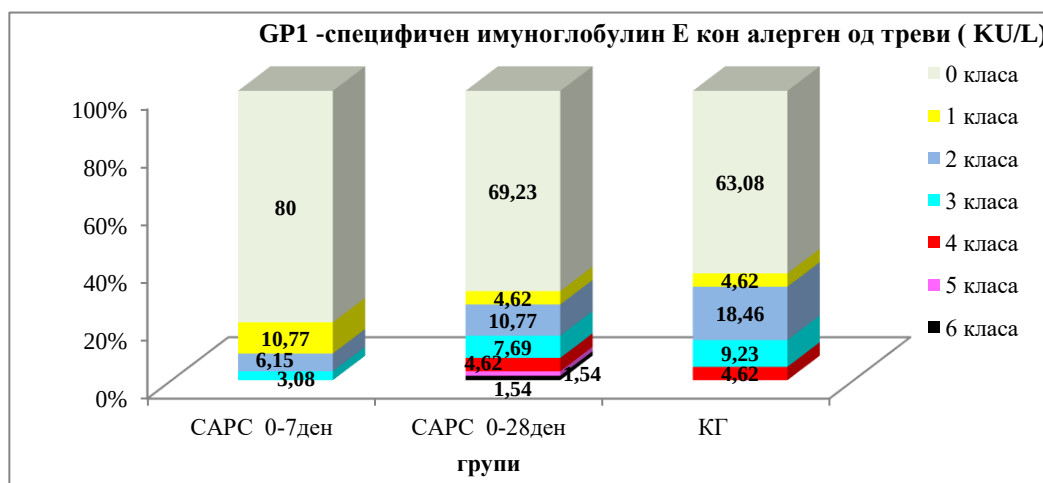


Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Специфичниот имуноглобулин Е кон алерген од треви (GP1) од 0 класа најчесто беше детектиран кај пациентите со акутна КОВИД болест – 80%(52) пациенти, следено од пациентите со реконвалесцентна КОВИД болест и пациентите без КОВИД – 69.23%(45) и 63.08%(45) пациенти, соодветно.

Пациентите со акутна КОВИД болест почесто од другите две групи имаа и GP1 вредности од класа 1 - 10.77%(7) пациенти и 4.62%(3) пациенти, соодветно. Класа 2 и 3 на GP1 најчесто беа детектирани кај пациентите без КОВИД – 18.46%(12) и 9.23%(6) пациенти соодветно, поретко кај пациентите со КОВИД во реконвалесцентна фаза – 10.775(7) и 7.69%(5) пациенти, соодветно, најретко кај пациентите со КОВИД во акутна фаза – 6.15%(4) и 3.08%(2) пациенти, соодветно. Кај 4.62%(3) пациенти од групата со реконвалесцентна КОВИД инфекција и од КГ беше детектиран GP1 од класа 4.

Опишаните разлики во дистрибуцијата на вредностите на GP1, односно на класите 0, 1, 2, 3,4,5 и 6, меѓу пациентите со акутна КОВИД инфекција, со реконвалесцентна фаза на КОВИД инфекција и без КОВИД, не беа доволни да се потврдат и статистички како сигнификантни ($p=0.096$) (табела 21,слика 20).



Слика 20. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на GP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 20. Graphical representation of the distribution of GP1 values in the acute, convalescent, and non-Covid groups



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 21. Дистрибуција на вредностите на GP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 21. Distribution of GP1 values in the acute, convalescent and non-COVID groups

GP1 -специфичен имуноглобулин Е кон алерген од треви (KU/L)	групи				p-level
	п	ИГ1 CAPC 0-7ден n(%)	ИГ2 CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
0 класа 0.0 – 0.34	13	52 (80)	45 (69.23)	41 (63.08)	Fisher's exact p=0.096
1 класа 0.35 – 0.69	8				
2 класа 0.70 – 3.49	13	7 (10.77)	3 (4.62)	3 (4.62)	
3 класа 0.70 – 3.49	23	4 (6.15)	7 (10.77)	12 (18.46)	
4 класа 3.5 – 17.4	13	2 (3.08)	5 (7.69)	6 (9.23)	
5 класа 17.5 – 52.4	6	0	3 (4.62)	3 (4.62)	
6 класа 52.5 – 99.9	1	0	1 (1.54)	0	
6 класа ≥100	1	0	1 (1.54)	0	

Пациентите со акутна КОВИД инфекција, со реконвалесцентна КОВИД инфекција и без КОВИД, не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите, односно дистрибуцијата на класите на специфичниот имуноглобулин Е кон алерген од плевел ($p=0.4$).

Пациентите со акутна КОВИД инфекција несигнификантно почесто од другите две групи пациенти имаа наод на класа 0 од WP1 – 87.69%(57) пациенти наспроти 73.85%(48) пациенти.

Пациентите со КОВИД во реконвалесцентна фаза почесто од пациентите без КОВИД и со КОВИД во акутна фаза имаа наод на класа 1 на WP1 – 10.77%(7) наспроти 6.15%(4) наспроти 4.62%(3) пациенти.

Пациентите без КОВИД почесто од пациентите со КОВИД во реконвалесцентна фаза и во акутна фаза имаа наод на класа 2 на WP1 – 12.31%(8) наспроти 6.15%(4) наспроти 3.08%(2) пациенти. WP1 од класа 3 имаа 6.15%(4) пациенти



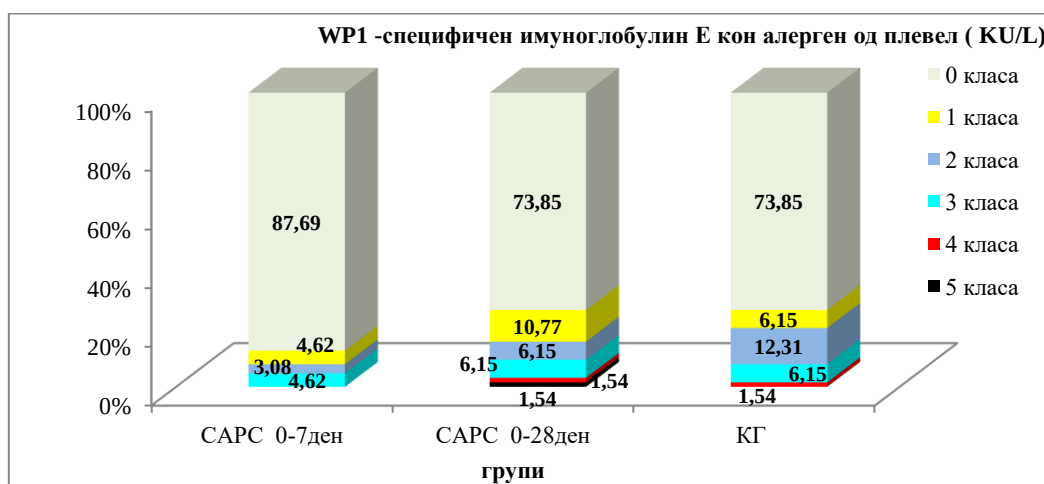
Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

со КОВИД во реконвалесцентна фаза и без КОВИД, и 4.62%(3) пациенти со КОВИД во акутна фаза (табела 22, слика 21).

Табела 22. Дистрибуција на вредностите на WP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Table 22. Distribution of WP1 values in acute, convalescent and non-COVID groups

WP1 -специфичен имуноглобулин Е кон алерген од плевел (KU/L)	групи				p-level
	n	CAPC 0-7ден n(%)	CAPC 8-28ден n(%)	КГ n(%)	
0 класа 0.0 – 0.34	15 3	57 (87.69)	48 (73.85)	48 (73.85)	Fisher's exact p=0.4
1 класа 0.35 – 0.69	14	3 (4.62)	7 (10.77)	4 (6.15)	
2 класа 0.70 – 3.49	14	2 (3.08)	4 (6.15)	8 (12.31)	
3 класа 3.5 – 17.4	11	3 (4.62)	4 (6.15)	4 (6.15)	
4 класа 17.5 – 52.4	2	0	1 (1.54)	1 (1.54)	
5 класа 52.5 – 99.9	1	0	1 (1.54)	0	



Слика 21. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на WP1 во групите со акутен, реконвалесцентен КОВИД и без КОВИД

Figure 21. Graphical representation of the distribution of WP1 values in acute, convalescent and non-COVID groups



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

4.4. Приказ на резултати од пациенти кои имаа покачени концентрации на тоталните имуноглобулини Е

Пациентите од ИГ со зголемени IgE имаа просечни вредности на IL-6 од 55.31 ± 71.8 pg/ml, медијални вредности од 45.65 pg/ml; пациентите од КГ со зголемени IgE имаа просечни вредности на IL-6 од 2.75 ± 0.8 pg/ml, медијални вредности од 2.55 pg/ml. (табела 23, слика 22).

За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи со зголемени IgE во однос на вредностите на IL-6 во серум. Значајно повисоки вредности на IL-6 беа регистрирани во серумот на пациентите со КОВИД инфекција со зголемени IgE споредено со пациентите без КОВИД со зголемени IgE. (табела 23)

Табела 23. IL-6 во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 23. IL-6 in the tested and control group with elevated IgE

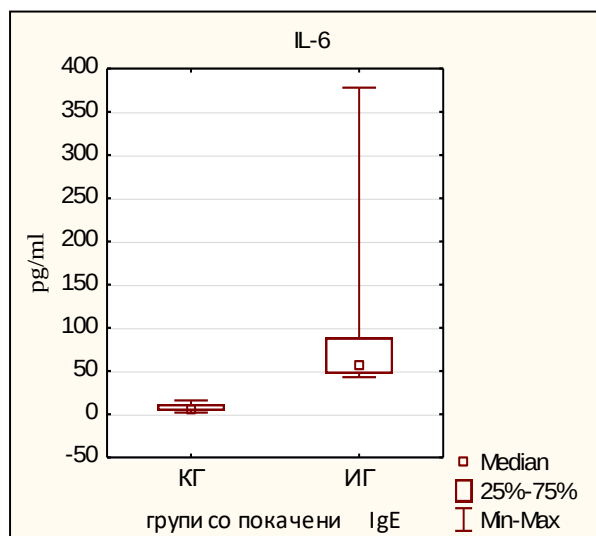
IL-6 (pg/ml)	групи		p-level
	ИГ	КГ	
mean $\pm$ SD	55.31 ± 71.8	2.75 ± 0.8	Z=5.7 *p=0.000000
min- max	2 – 378	2 – 4.8	
median (IQR)	45.65 (10.5 – 61.7)	2.55 (2 – 3.25)	

Z(Mann-Whitney test); *p<0.05

Пациентите со КОВИД кои имаа покачени IgE имаа сигнификантно почесто од пациентите без КОВИД и покачени IgE зголемени вредности на IL-6 ($p < 0.0001$). (табела 24).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 22. Графички приказ на вредностите на IL-6 во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 22. Graphic display of IL-6 values in the test and control group with elevated IgE

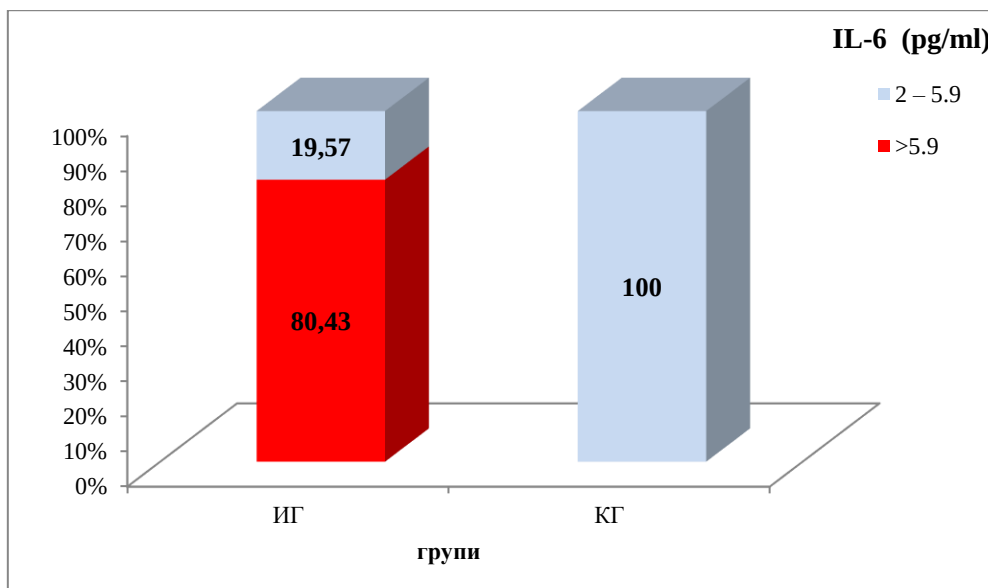
Во оваа група на пациенти со КОВИД, мнозинството, односно 80.43%(37) пациенти имаа зголемени вредности на IL-6, додека во групата без КОВИД со покачени IgE кај сите пациенти вредностите на IL-6 беа во граници на референтните. (табела 24, слика 23)

Табела 24. Дистрибуција на нормални и зголемени вредности на IL-6 во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 24. Distribution of normal and increased values of IL-6 in the tested and control group with elevated IgE

IL-6 (pg/ml)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
2 – 5.9	29	9 (19.57)	20 (100)	$\chi^2=36.6$
>5.9	37	37 (80.43)	0	*p=0.000000

χ^2 (Pearson Chi-square); *p<0.05



Слика 23. Графички приказ на дистрибуцијата на нормални и зголемени вредности на IL-6 во испитуваната и контролна група со покачени IgE

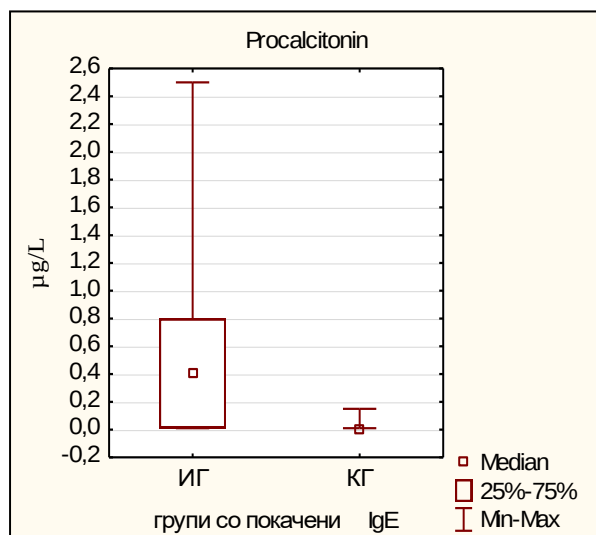
Figure 23. Graphic representation of the distribution of normal and elevated IL-6 values in the study and control group with elevated IgE

Во ИГ со покачени IgE беа детектирани сигнификантно повисоки концентрации на прокалцитонин, споредено со КГ со покачени IgE ($p=0.00014$).

РСТ имаше просечни вредности од 0.47 ± 0.5 ng/ml во групата КОВИД позитивни пациенти.

Прикалцитонинот имаше просечни вредности од 0.032 ± 0.05 ng/ml во групата КОВИД негативни пациенти; и медијални вредности од 0.04 ng/ml во групата КОВИД позитивни пациенти.

Просечната вредност од 0.01 ng/ml беше во групата КОВИД негативни пациенти (табела 25, слика 24)



Слика 24. Графички приказ на прокалцитонин (PCT) во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 24. Graphic representation of procalcitonin (PCT) in the study and control group with elevated IgE

Табела 25. Прокалцитонин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 25. Procalcitonin in the tested and control group with elevated IgE

Procalcitonin (PCT) (µg/L)	групи		p-level
	ИГ	КГ	
mean ±SD	0.47 ± 0.5	0.032 ± 0.05	Z=3.8
min- max	0.01 – 2.5	0.01 – 0.15	*p=0.00014
median (IQR)	0.4 (0.01 – 0.8)	0.01 (0.01 – 0.01)	

ИГ(SARS Cov-2+)

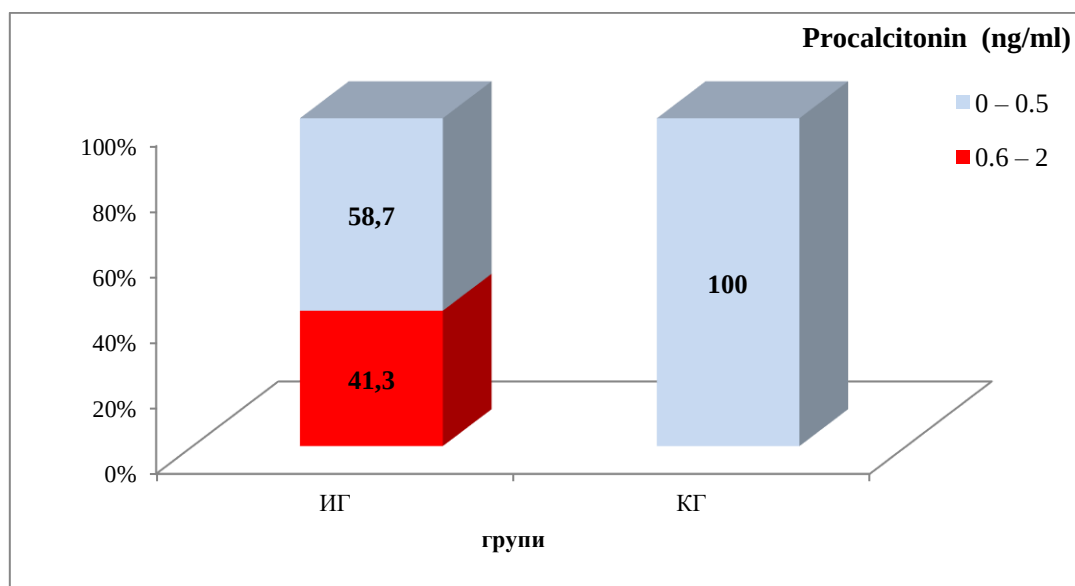
Z(Mann-Whitney test); *p<0.05



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Нормални серумски вредности на прокалцитонин беа измерени кај 58.7%(27) пациенти од ИГ со покачени IgE и сите пациенти од КГ. Вредностите на прокалцитонин беа зголемени кај 41.3%(19) пациенти со КОВИД и со покачени IgE, сите со вредности на прокалцитонин од 0.6 до 2 ng/ml. (табела 26, слика 25)

Тестираната разлика во дистрибуција на нормални и зголемени вредности на прокалцитонин меѓу групите со покачени IgE со и без КОВИД беше статистички сигнификантна, за $p=0.00066$. (табела 26)



Слика 25. Графички приказ на прокалцитонин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 25. Graphic representation of procalcitonin in the study and control group with elevated IgE



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Табела 26. Дистрибуција на вредности на прокалцитонин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 26. Distribution of procalcitonin values in the tested and control group with elevated IgE

Procalcitonin (ng/ml)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0 – 0.5	47	27 (58.7)	20 (100)	X ² =11.6 *p=0.00066
0.6 – 2	19	19 (41.3)	0	

X² (Pearson Chi-square); *p<0.05

Просечните и медијални серумски концентрации на феритин кај пациентите од ИГ со покачени IgE изнесуваа $831.02 \pm 1030.8 \mu\text{g/L}$ и $381.5 \mu\text{g/L}$, соодветно; $94.90 \pm 54.6 \mu\text{g/L}$ и $86.2 \mu\text{g/L}$, соодветно кај пациентите од КГ со покачени IgE. (табела 27, слика 26)

Статистичката анализа презентираше сигнификантна разлика во вредностите на феритин меѓу испитуваната и контролна група со покачени IgE; КОВИД позитивните пациенти имаа сигнификантно повисоки вредности од КОВИД негативните пациенти (табела 27).

Табела 27. Феритин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

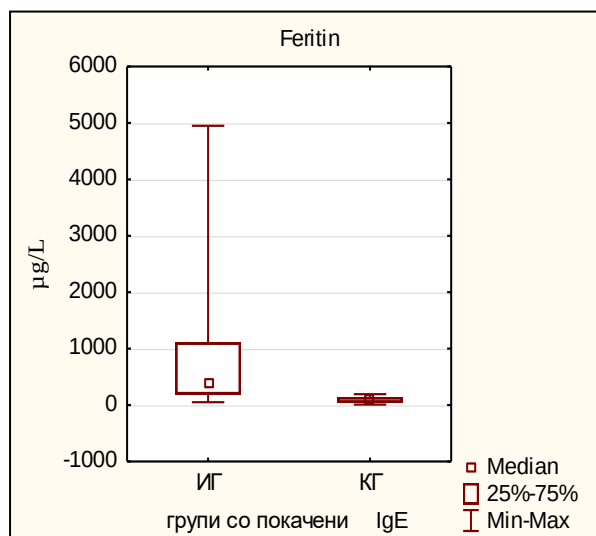
Table 27. Ferritin in the tested and control group with elevated IgE

Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	групи		p-level
	ИГ	КГ	
mean $\pm$ SD	831.02 ± 1030.8	94.90 ± 54.6	Z=5.2 *p=0.000000
min- max	51.9 – 4950	9.5 – 192.5	
median (IQR)	381.5 (196.6 – 1105)	86.2 (49.8 – 134.55)	

Z(Mann-Whitney test); *p<0.05



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 26. Графички приказ на феритин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 26. Graphic representation of ferritin in the study and control group with elevated IgE

Кај пациентите со КОВИД инфекција и покачени IgE значајно почесто од пациентите без КОВИД и покачени IgE беа регистрирани зголемени вредности на феритин; 56.52% (26) пациенти во ИГ, немаше пациенти од КГ со покачен феритин; $p=0.000016$. (табела 28, слика 27)

Табела 28. Дистрибуција на вредностите на феритин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 28. Distribution of ferritin values in the tested and control group with elevated IgE

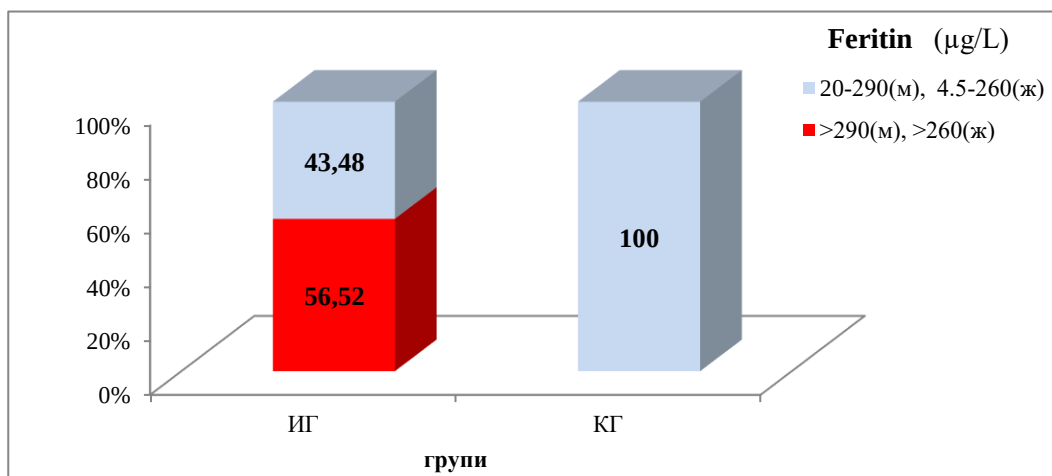
Feritin (µg/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
20-290(M), 4.5-260(Ж)	40	20 (43.48)	20 (100)	$\chi^2=18.65$
>290(M), >260(Ж)	26	26 (56.52)	0	* $p=0.000016$

ИГ(SARS Cov-2+)

χ^2 (Pearson Chi-square); * $p<0.05$



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 27. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на феритин во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 27. Graphic representation of the distribution of ferritin values in the tested and control group with elevated IgE

CRP имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КОВИД инфекција, споредено со пациентите без КОВИД, сите со покачени IgE ($p < 0.0001$). (табела 29)

Просечните вредности на CRP изнесуваа $108.68 \pm 69.9 \text{ mg/L}$ во ИГ, $5.88 \pm 5.1 \text{ mg/L}$ во КГ; медијаната на вредностите на CRP изнесуваа 90.95 mg/L во ИГ, 4.3 mg/L во КГ. (табела 29, слика 28)

Табела 29. CRP во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 29. CRP in the tested and control group with elevated IgE

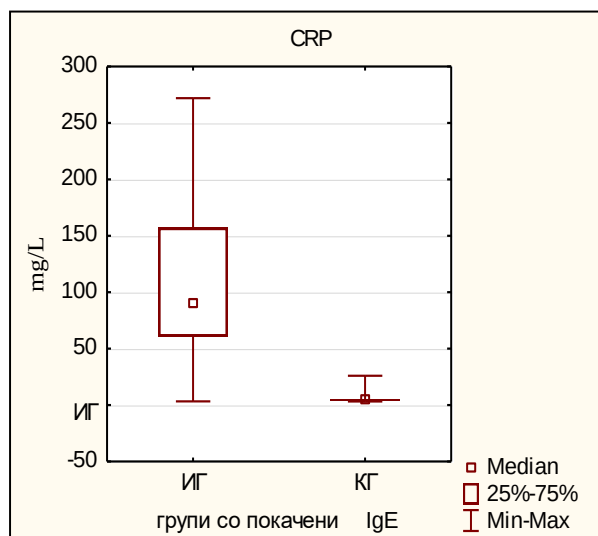
CRP (mg/L)	групи		p-level
	ИГ	КГ	
mean $\pm$ SD	108.68 ± 69.9	5.88 ± 5.1	Z=5.85
min- max	3.3 – 272	3.2 – 26	*p=0.0000000
median (IQR)	90.95 (61 – 157)	4.3 (3.7 – 5.15)	

ИГ(SARS Cov-2+)

Z(Mann-Whitney test); *p<0.05



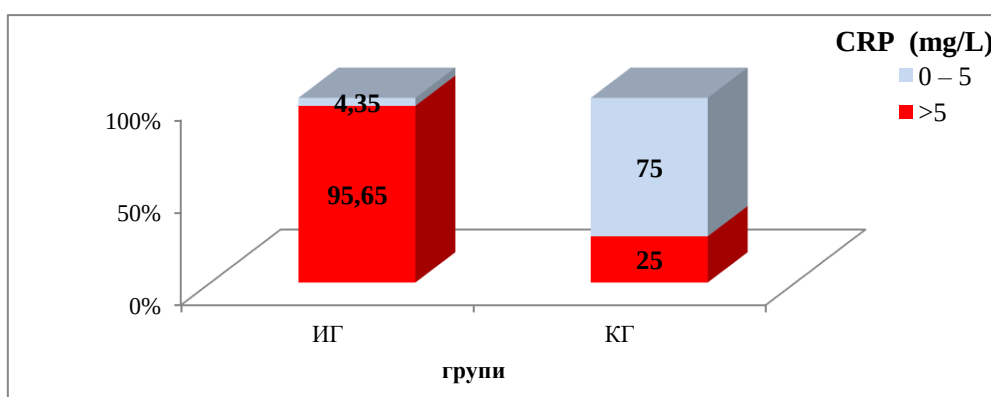
Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип



Слика 28. Графички приказ на CRP во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 28. Graphical representation of CRP in the study and control group with elevated IgE

Пациентите со и без КОВИД инфекција и со покачени IgE сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на зголемени вредности на CRP ($p < 0.0001$). Покачен CRP сигнификантно почесто имаа пациентите од ИГ, т.е. пациентите со КОВИД – 95.65%(44) наспроти 25%(5) (табела 30, слика 29)



Слика 29. Графички приказ на дистрибуцијата на вредностите на CRP во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Figure 29. Graphic representation of the distribution of CRP values in the study and control group with elevated IgE



Табела 30. Дистрибуција на вредностите на CRP во испитуваната и контролна група со покачени IgE

Table 30. Distribution of CRP values in the tested and control group with elevated IgE

CRP (mg/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0 – 5	17	2 (4.35)	15 (75)	X ² =36.39 *p=0.0000000
>5	49	44 (95.65)	5 (25)	

ИГ(SARS Cov-2+)

X² (Pearson Chi-square); *p<0.05

Согласно добиените резултати, дерматолошки алергиски заболувања почесто имаа пациентите од КГ со покачени IgE – 50%(10) наспроти 21.74%(10).

Со историја за алергиски заболувања на долнореспираторниот систем почесто имаа пациентите од ИГ со покачени IgE антитела – 78.26%(36) наспроти 50%(10). Тоа е прикажано на табела 31 и слика 30.

Статистичката анализа презентираше сигнификантна разлика во дистрибуцијата на дерматолошки и пулмолошки алергиски дијагнози, меѓу пациентите со и без КОВИД и со покачени тотални IgE антитела (p=0.022). (табела 31)



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

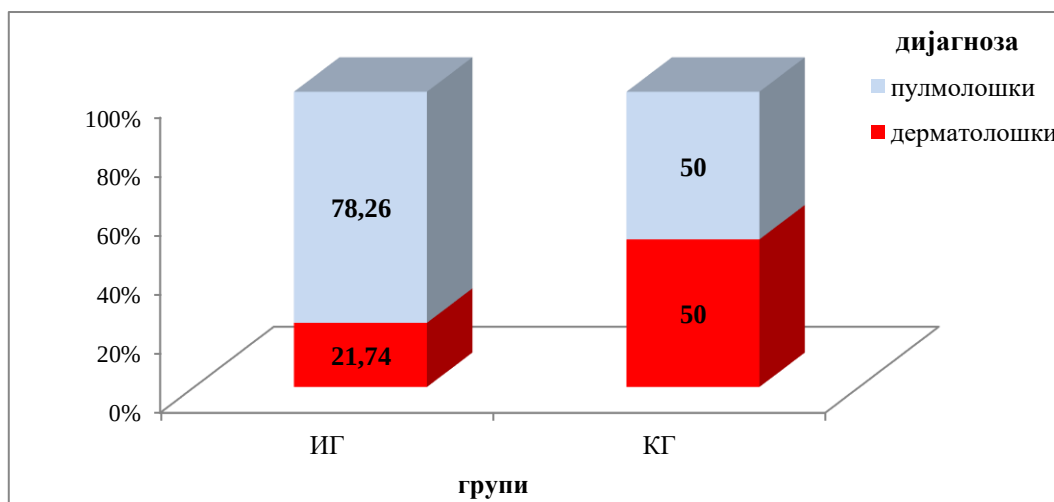
Табела 31. Дистрибуција на пациентите од испитуваната и контролна група со покачени IgE според дијагноза

Table 31. Distribution of patients from the study and control groups with elevated IgE according to diagnosis

Дијагноза	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
дерматолошки	20	10 (21.74)	10 (50)	X ² =5.27 *p=0.022
пулмолошки	46	36 (78.26)	10 (50)	

ИГ (SARS Cov-2+)

X² (Pearson Chi-square), *p<0.05



Слика 30. Графички приказ на дистрибуција та на пациентите од испитуваната и контролна група со покачени IgE според дијагноза

Figure 30. Graphic representation of the distribution of patients from the study and control groups with elevated IgE according to diagnosis



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Во однос на тежината на клиничката слика, пациентите со КОВИД инфекција и покачени IgE најчесто беа со тешка клиничка слика - 47.83%(22) пациенти, следено од ациенти со лесна и средно тешка клиничка слика на болеста – 41.3%(19) и 10.87%(5) пациенти, соодветно.(табела 32.)

Табела 32. Дистрибуција на пациентите од ИГ со покачени IgE според тежина на болеста

Table 32. Distribution of IG patients with elevated IgE according to disease severity

Тежина на клиничка слика	n	ИГ n (%)
Лесна	19	19 (41.3)
Средна	5	5 (10.87)
Тешка	22	22 (47.83)

ИГ(SARS Cov-2+)



5. Дискусија

Состојбата со светска пандемија на корона вирусот наречена КОВИД-19 претставуваше огромен предизвик за глобалното здравје.¹³ Патогенот кој е идентификуван е нов бета корона вирус со едноверижна рибонуклеинска киселина и е именуван како Тежок акутен респираторен синдром коронавирус 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS CoV-2). Овој вирус споделува приближно 79% сличност на ниво на нуклеотиди со Тежок акутен респираторен синдром коронавирус (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - SARS CoV).¹⁴

Болеста КОВИД-19 се манифестира со многу различна клиничка тежина која може да биде од асимптоматска до критична пневмонија, синдром на акутен респираторен дистрес па дури и смрт.¹⁵

Со оглед дека се соочуваме со нова болест не постојат голем број на претходни истражувања во ова поле за споредба и поткрепа на добиените резултати, но дел од достапните информации ќе бидат соодветно презентирани.

Пациентите со алергиски заболувања се посебна популација со свои особености и затоа се разгледувани како посебен предизвик кога е во прашање новото ковид заболување.

Добро е познато дека за започнување на алергиска реакција како тригер може да биде некој вирус. Респираторните вируси се најчестиот предизвикувач на егзацербации на астма¹⁶. Сите вируси не влијаат подеднакво на пациентите со астма. Некои вируси како што се грипот и риновирусот имаат поголема веројатност да предизвикаат напад на астма отколку другите.

Една од најважните компоненти на имунолошката хиперсензитивност е Имуноглобулинот Е, кој е исто така значаен и кај алергиите, и кој учествува во хиперактивноста на имунолошкиот систем на различни фактори. Луѓето со

¹³ WHO, 2020

¹⁴ Zhang and Holmes, 2020

¹⁵ Guan et al., 2020

¹⁶ Tuomas et al., 2020



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

алергии имаат имунолошки ситеми кои претерано реагираат на вообичаени безопасни материи во нивното живеалиште. Активноста на ИгЕ предизвикува ослободување на хепарин, хистамин и некои други цитокини.

Овие супстанции предизвикуваат и системски реакции, особено во респираторниот тракт, предизвикувајќи на пример астма, која има сличност со респираторниот дистрес забележан кај Ковид-19¹⁷. Затоа, со оглед на суштинската улога на ИгЕ кај алергиите и нивната поврзаност со вирусните инфекции, од клучно значење е да се проучи неговата улога во инфекцијата со SARS CoV-2. Ин витро студиите покажаа дека производството на специфичен ИгЕ за различни вируси и способноста на ИгЕ да потисне некои вируси укажуваат на важната улога на ИгЕ или укажуваат на специфичната ИгЕ експресија против вирусот во вирусната патогенеза¹⁸.

Покрај тоа, неодамнешните податоци од модели на глумци сугерираат дека развојот на астма по тешка респираторна инфекција може да се избегне поради производство на антивирусен ИгЕ. Оттука, оваа нова парадигма помага да се најдат и да се развијат идни терапии за спречување или подобрување на atopиската болест после прележување на вирусот. Така ИгЕ може да претставува нов маркер за човечки вирусни заболувања и исто така ИгЕ може да игра и функционална улога во патогенезата на вирусните болести¹⁹.

Инфламаторниот одговор предизвикан од брзата репликација на SARS CoV-2 и клеточното оштетување може да предизвика да се активираат макрофагите и моноцитите и да поттикнат ослободување на цитокини и хемокини. Тие пак ги привлекуваат имунолошките клетки и го активираат имунолошкиот одговор, што доведува до цитокинска бура и влошување на состојбата на болниот.

Неколку воспалителни маркери имаат добра точност за следење и проценка на тежината на болеста и ризикот за фатален исход. Инфламаторните фактори како што се интерлеукин-6, прокалцитонин, Ц-реактивен протеин,

¹⁷ Abbas et al., 2014

¹⁸ Smith-Norowitz et al., 2011

¹⁹ Jacofsky et al., 2020



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

феритин и стапка на седиментација на еритроцитите се пријавени дека се значително поврзани со висок ризик од развој на тежок Ковид-19²⁰.

После статистичката обработка на податоците за пациентите од истражувањето кое е основа на овој труд произлегоа одговорите на поставените хипотези.

Во однос на описните разлики помеѓу пациентите од трите групи кои учествуваа во истражувањето може да се заклучи дека во групата ИГ2 (пациенти со алергиски заболувања 8-28ми ден од заразување со SARS CoV-2) има сигнификантно постари пациенти (средна вредност 56,8 години) отколку во другите две групи, додека групата ИГ1 (пациенти со алергиски заболувања 1-7ми ден заразени со SARS CoV-2) беа најмлади (52,7) а КГ (пациенти со алергиски заболувања негативни на SARS CoV-2) имаа средна вредност 54,8 години. Групите беа со идентична полова дистрибуција.

Со цел да се објасни кои разлики ги прави дополнителното заразување со SARS CoV-2 вирусот кај пациентите кои имаат примарни алергиски состојби се анализираа видот на алергиска дијагноза, времето на лекување и тежина на болеста како и измерената сатурација и добиениот рентгенолошки наод кај трите групи на пациенти.

Од добиените податоци може да се заклучи дека има статистички сигнификантна разлика во застапеноста на алергиските дијагнози помеѓу трите групи на пациенти. Односно кожни заболувања има најмногу во КГ, додека горнореспираторни дијагнози има најмногу во ИГ1 а долнореспираторни дијагнози има најмногу во групата ИГ2.

Јасно се гледа дека болните од Ковид кои се заразиле 1-7ден имаат почесто горнореспираторни алергиски заболувања како алергичен ринит кој е најчест, додека пациентите кои се испитувани во реконвалесцентен период имаат

²⁰ Furong et al., 2020



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

долнореспираторни алергиски дијагнози најчесто астма. Со тоа нултата хипотеза 5 неможе да се прифати и се заклучува дека вирусното заболување со SARS CoV-2 вирусот има влијание на видот на алергиска дијагноза.

Понатаму беа анализирани групите на пациенти во однос на тежината на клиничка слика која потполно кореспондира со времетраењето на лекувањето. Има сигнификантна разлика во рапределбата на пациентите по овие два белези при што дистрибуцијата на пациентите од групата ИГ1 е во групата на лесна клиничка слика и сите 65 пациенти беа на домашно лекување. Групата ИГ2 имаше 47,2% пациенти кои беа лекувани во времетраење од 14 дена и 52,3% пациенти со средна и тешка клиничка слика кои беа лекувани до 30 дена. Ниту еден пациенти од ниту една група немаше смртен исход иако имаше висок процент на пациенти со тешка клиничка слика на ковид. Постоењето на сигнификантна разлика помеѓу групите на пациентите од истражувањето ја побива нултата хипотеза 6 и се заклучува дека вирусното ковид заболување предизвикува различна тежина на болеста и времетраење на лекување на пациентите со алергиски заболувања.

Дистрибуцијата на пациентите во однос на рентген наодите укажува на тоа дека ИГ1, односно групата која има акутен ковид има типичен рентгенолошки наод со дамчесто-тракести засенчувања без консолидација. Додека групата ИГ2 има потешки ренген наоди и 60 пациенти од вкупно 65 имаа развиено пневмонија поради која беа на кислородна поддршка а 5 паиенти беа на оксигенотерапија со апарат за воздух под притисок.

Соодветно на тоа измерената сатурација е во нормалниот ранг кај првата група ИГ1 кои имаа добар ренген наод а сатурацијата паѓаше кај пациентите со развиена парцијална или масивна пневмонија и до 70%. И покрај лошите ризик фактори групата ИГ2 немаше ниту еден смртен исход и пациентите беа излечени најдолго за 28 дена. Поради тоа што дистрибуцијата на рентген наодите е сигнификантно различна кај испитуваните групи, се дава заклучок дека нултата хипотеза 7 се отфрла бидејќи вирусното заболување со SARS



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

CoV-2 предизвикува различен рентгенолошки наод кај пациентите со алергиски заболувања. Исто така се отфрла и нултата хипотеза 8 и се заклучува дека вирусната инфекција со SARS CoV-2 предизвикува различен степен на сатурација на кислород во крвта кај пациентите со алергиски заболувања.

Со довивање на заклучоците за овие поединечни цели се покажува дека постојат утврдените влијанија и нултата хипотеза 1 од првата посебна цел се отфрла, со заклучок дека дополнителното заразување со SARS CoV-2 на пациентите со алергиски заболувања предизвикува промена на времето на лекување и тежината на болеста.

Смртноста е еден од главните проблеми на новата болест, и постоењето на ризик фактори и хронични болести се сметаат за главна причина на високата стапка на смртност на ковидот. Но, во истражувањето иако сите испитаници имаа историја на алергиски заболувања немаше ниту еден смртен исход. Иако ИГ2 имаше сигнификантно постари пациенти и возраста е еден од ризик факторите за смртност кај заразените со ковид, сепак немаше ниту еден пациент со смртен исход.

Како што споменав и времето на лекување кај ИГ2 беше сигнификантно подолго отколку испитаниците од ИГ1 и со тоа би се очекувало поголем ризик за настанување на смртен настан, сепак кај пациентите со алергиски заболувања немаше воопшто ниту еден смртен случај. Тоа ни дава за право да заклучиме дека оваа група на пациенти кои имаат алергиски заболувања се посебен вид на популација која не ги следи вообичаените очекувања за исходот од болеста, односно кај овие пациенти има некоја причина поради која тие се повеќе заштитени од смртен исход од останатата популација кога се заразени со SARS CoV-2. Тоа е една добра подлога за понатамошни истражувања со кои ќе се откријат овие причини, што би дало можност на ист начин да се заштити и останатото население.

Влијанието на инфламаторните фактори кај пациентите кои се заразиле со SARS CoV-2 беше прикажано преку четирите прогностички најдобри



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

показатели за ткивно и клеточно оштетување а тоа се интерлеукин-6, прокалцитонин, Ц-реактивен протеин и феритин.

Со статистичката обработка се покажа статистички сигнификантна разлика во однос на нивото на Интерлеукин 6 (IL-6) во трите испитувани групи ИГ1, ИГ2 и КГ. Пациентите од ИГ2 имаа значајно повисоки вредности за IL-6 од сите останати пациенти. Со тоа нултата хипотеза 9 не се прифаќа, и се заклучува дека нивото на IL-6 има влијание кај пациентите со алергиски заболувања болни од Ковид-19.

Во однос на концентрацијата на Прокалцитонин, статистичката обработка покажа сигнификантно повисоки серумски вредности на прокалцитонинот во групата ИГ2 која е група на реконвалесцентни пациенти односно заразени со SARS CoV-2 измерено во период од 8-28ми ден од болеста. Со тоа нултата хипотеза 10 се отфла како неточна и се заклучува дека Нивото на прокалцитонин има влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се позитивни на КОВИД.

Обработката на податоците за концентрацијата на Ц-реактивен протеин (CRP) кај пациентите од ова истражување даде информација дека има значајна разлика помеѓу групите ИГ2 и ИГ1 и ИГ2 и КГ како и помеѓу ИГ1 и КГ. Со тоа се отфрла нултата хипотеза 11 и се заклучува дека концентрацијата на CRP има влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заболени од КОВИД.

Исто така се потврди и статистички сигнификантна разлика во вредностите за Феритин помеѓу трите групи. Повисоки вредности беа регистрирани кај пациентите од групата ИГ2 во однос на ИГ1 и КГ како и ИГ1 наспроти КГ. Со тоа нултата хипотеза 12 се отфла како недокажана и се заклучува дека концентрацијата на Феритинот има влијание кај пациентите со алергиски заболувања кои се позитивни на SARS CoV-2.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Со давање на одговор на поставените хипотези за овие поединечни цели, се формира заклучокот за втората посебна цел. Нултата хипотеза 2 се отфрла и се заклучува дека инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирале со вирусот SARS CoV-2.

Во истражувањето се обработи еден посебен дел за проверка на концентрациите на тоталното и специфичното IgE кај сите пациенти кои учествуваа во него. Сигнификантно различни вредности на тотално IgE имаше помеѓу групите ИГ1 и ИГ2 како и ИГ2 со КГ. Од тоа се гледа дека групите ИГ1 и КГ покажале слично ниво на IgE, додека заболелите со ковид кои се во реконвалесцентна фаза од некоја причина го зголемиле нивото на IgE.

Причината може да биде поради активирање на секундарна имунолошка одбрана каде има улога IgE. Исто така причина може да биде подолгото лекување за чие време се создава повеќе IgE отколку во акутната фаза на Ковид кога во првите 7 дена нема доволно време да се зголеми нивото на IgE. Поради овие податоци нутата хипотеза 13 се отфрла и се заклучува дека вирусното заболување со SARS CoV-2 е причина за зголемување на нивото на тотално IgE кај пациентите со алергиски заболувања.

Пациентите со алергиски заболувања во претходни истражувања се покажа дека најчесто се позитивни на инхалаторни алергени и тоа најчестите се: домашна прашина, мувли, треви и плевел²¹. Со користената метода од точка 3.2.2. анализата беше направена користејќи ги комерцијално достапните панели домашна прашина - DP1, мувли - MP1, треви - GP1 и плевел - WP1. Можностите на методата покажуваат хиперсензитивни реакции кај пациенти кои се алерични на овие алергени и тоа реакции кои по интензитет се означуваат како класа 0 -негативен наод, додека класите 1-6 се позитивен наод со позитивна градација од најслаба реакција кон најинтензивна алергиска реакција. Мерењето е квантитативно а како аналит кој се докажува е нивото на циркулирачки специфичен IgE кој се формирал кон испитуваниот

²¹ Jakjimoska V., 2019



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

алерген. Податоците укажаа на тоа дека нема сигнификантни разлики во дистрибуцијата на вредностите на класите на алергиски реакции на ниту еден од четирите испитувани алергени. Со тоа нултите хипотези 14, 15, 16 и 17 се потврдуваат за точни и се заклучува дека видот на алерген нема влијание кај пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2.

Со одговарањето на овие поединечни цели се формира заклучок за нултата хипотеза од третата посебна цел. Се отфли само нултата хипотеза 13, додека нултите хипотези 14,15,16 и 17 немаше доволно докази да се потврдат и соодветно на тоа беа прифатени како точни. Поради тоа посебната цел кој ја формира нултата хипотеза 3 се прифати и се даде заклучок дека видот на алерген кон кој пациентот е алергичен нема поврзаност со инфицирањето со вирусот SARS CoV-2..

Но, поради статистички добиените резултите кои укажаа на тоа дека вирусното заболување со SARS CoV-2 е причина за зголемување на нивото на тотално IgE кај пациентите со алергиски заболувања, во еден посебен дел се анализираа само пациентите кои имаа покачени вредности на овој имуноглобулин како најзначаен белег на хиперсензитивните реакции.

Сигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на дијагнозите кај пациентите со покачени вредности на IgE, односно, кај испитуваната група најчести беа пулмолошки заболувања а кај контролната група дерматолошки заболувања. Тоа укажува дека пациентите со пулмолошки алергиски болести почесто се заразуваат со SARS Cov-2. Поради тоа, се отфрла нултата хипотеза 18 и се заклучува дека видот на алергиска дијагноза има влијание кај пациентите со покачено ниво на IgE на можноста за инфекција со SARS CoV-2.

Од обрботката на податоците за клиничката слика кај пациентите со покачени вредности на IgE, се гледа дека има сигнификантна разлика во истата и најчесто застапени се пациенти со тешка клиничка слика. Со тоа се отфрла



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

нултата хипотеза 19 и се заклучува дека има разлика во клиничката слика кај пациентите со покачени вредности на IgE.

Понатаму се анализираа вредностите на сите инфламаторни фактори кои се значајни за COVID-19. Од добиените резултати се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу вредностите на IL-6, прокалцитонин, CRP и феритин кај испитуваната и контролната група на пациенти кои имаа покачени вредности на IgE, и со тоа се отфрлаат нултите хипотези 20, 21, 22 и 23 и се заклучува дека има разлика во концентрациите на инфламаторните фактори IL-6, прокалцитонин, CRP и феритин кај пациентите со алергиски заболувања кои имаа покачени вредности на IgE.

Со одговарање на постаневите нулти хипотези од овие поединични цели се дефинира заклучокот на нултата хипотеза 4 која служи за докажување на четвртата посебна цел. Се покажа дека има доволно докази за оваа хипотеза да се отфрли и да се даде заклучок дека инфекцијата со SARS CoV-2 го променува вкупното ниво на Имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања

Покачувањето на вредности на имуноглобулинот Е е тесно поврзано со активирањето а инфламаторните фактори кои се вклучени во имунолошката одбрана и се право пропорционални. При алергиски заболувања нема активирање на овие фактори и затоа контролната група која е сочинета од пациенти кои не се заразиле со вирусот SARS CoV-2 нема покачени концентрации на истите а сепак пациентите имаат покачено ниво на IgE.

Пациентите имаат покачено ниво на IgE иако не се во контакт со алерген кон кој имаат хиперсензитивна реакција, но се во контакт со вирус кој е на неко начин тригер на синтеза на имуноглобулин Е, посебно кај реконвалесценти кои поради тежината на болеста имаат потреба од подолго лечење. Тоа укажува на тоа дека Имуноглобулинот Е има и многу важна секундарна одбранбена улога при инфекција со SARS Cov-2, додека инфламаторните фактори учествуваат во примарна одбрана од вирусот.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Пациентите кои имаат алергиски заболувања имаат веќе зголемени нивоа на Имуноглобулин Е формирани кон некој алерген, и кога истите тие пациенти бидат инфицирани со SARS CoV-2 имаат веќе активирана секундарна одбрана што се претпоставува дека е причина зошто кај пациентите со алергии нема смртни случаи. Понатамошни истражувања се потребни за да се поткрепат овие претпоставки кои даваат едно многу важно и ново значење на Имуноглобулин Е.



6. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Зголемувањето на Имуноглобулин Е антителата кај пациенти со COVID-19 со историја на алергиска реакција е интензивирана во реконвалесцентната фаза на Ковид, односно во 8 до 28 ден од болеста.
2. Инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со SARS CoV-2, нивната активност постепено се зголемува и е најинтензивна во реконвалесцентната фаза кога се активира и продукцијата на Имуноглобулин Е кој добива улога на секундарен фактор на инфламација.
3. Нема поврзаност на видот на алерген кон кој се формираат Имуноглобулин Е антителата бидејќи кај пациентите заразени со SARS CoV-2 иницијатор за формирање на антителата е самиот вирус а не алергија.
4. Повисокото ниво на ИгЕ има заштитна улога кај пациентите со алергиски заболувања при прележување на ковид и постоењето на хронична болест како алергија во било која форма не е ризик фактор за смртност од вирусна инфекција со SARS CoV-2.



7. ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S.F., Quadeer A., & McKay M.R. (2020) Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARSCoV Immunological Studies. *Viruses* 2020, 12(3),254.
2. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. (2021) Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infection Diseases*, 21(1):257.
3. Arasi S., Porcaro F., Cutrera R., Fiocchi A.G. (2019) Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective. *Frontiers in Pediatrics*, 7:28.
4. Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C., Kimball A., James A., Jacobs J.R., et al. (2020) Presymptomatic SARSCoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine*, 382(22):2081-90.
5. Arthus N.M. (1921) De l'anaphylaxie à l'immunité; anaphylaxie, protéotoxies, evenimations, anaphylaxie-immunité, sérums antivenimeux. Paris, Masson, 363.
6. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., et al. (2020) Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*, 183(7):1901-1912.e9.
7. Bai Y., Yao L., and Wei T. (2020) Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA Network*, 323(14):1406-1407.
8. Bahna S.L., Horwitz C.A., Heiner D.C. (1978) IgE in cytomegalovirus mononucleosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 61: 177.
9. Bahna S.L., Horwitz C.A., Ficula M., Heiner D.C. (1978) IgE response in heterophil-positive infectious mononucleosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 62(3): 167-173.
10. Bergmann K.C. and Ring J., (2014) History of allergy. Basel, Switzerland: Karger 54.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

11. Berkovich S., Millian S.J., Snyder R.D. (1970) The association of viral and mycoplasma infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Annals of Allergy*, 28(22):43-9.
12. Benefield A.E., Skrip L.A., Clement A., Althouse R.A., Chang S., Althouse BM. (2020) SARS-CoV-2 viral load peaks prior to symptom onset: a systematic review and individual-pooled analysis of coronavirus viral load from 66 studies. *medRxiv*, . p. 2020.09.28.20202028.
13. Bentley J.K., Han M., Jaipalli S., Hinde J.L., Lei J., Ishikawa T., Goldsmith A.M., Rajput C., Hershenson M.B. (2019) Myristoylated rhinovirus VP4 protein activates TLR2-dependent proinflammatory gene expression. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 317(1):L57-L70.
14. Calisher C., Carroll D., Colwell R., Corley R.B., Daszak P., Drosten C., et al. (2020) Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19. *The Lancet* , 395(10226):42-43.
15. Campbell F., Archer B., Laurenson-Schafer H., Jinnai Y., Konings F., Batra N., et al. (2021) Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern. *Euro Surveill*, 26(24) .
16. Capozza K., Schwartz A., Lang J.E., Chalmers J., Camilo J., Abuabara K., Kelley K., Harrison J., Vastrup A., Stancavich L., Tai A., Kimball A.B. and Finlay A.Y. (2022) Impact of childhood atopic dermatitis on life decisions for caregivers and families. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(6) 6 p. e451-e454.
17. Cauchemez S., Nouvellet P., Cori A. et al. (2016) Unraveling the drivers of MERS-CoV transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(32): 9081–9086.
18. Center for Infectious Disease Research and Policy, University of Minnesota, (2020) Short time between serial COVID-19 cases may hinder containment
Превземено на 28.10.2021 <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/03/short-time-between-serial-covid-19-cases-may-hinder-containment>



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

19. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. (2021) SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*, 2(1):e13-e22
20. Chau-Etchepare F., Hoerger J.L., Kuhn B.T., Zeki A.A., Haczku A., Louie S., Kenyon N.J., Davis C.E., Schivo M. (2019) Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. *Journal of Investigational Medicine*. 67(7):1029-1041.
21. Chen Y., Liang W., Yang S., et al. (2013) Human Infections with the Emerging Avian Influenza A H7N9 virus from Wet Market Poultry: Clinical Analysis and Characterisation of Viral Genome. *Lancet* 381 (9881):1916-1925.
22. Cheung D.S. and Grayson M.H. (2012) Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12(6):613-20.
23. Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020) Guidelines for Epidemiological Investigation of COVID-19. Превземено на 28.10.2021 http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html
24. Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020) Guidelines for Investigation and Management of Close Contacts of COVID-19 Patients. Превземено на 28.10.2021 http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html
25. Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020) Technical Guidelines for COVID-7 9 Laboratory Testing. Превземено на 28.10.2021 http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html
26. Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020) Technical Guidelines for Disinfection of Special Sites. Превземено на 28.10.2021 http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html
27. Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020) Guidelines for Personal Protection of Specific Groups. Превземено на 28.10.2021 http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

[//www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309214241.html)

28. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., Sparks J.A., Padera R.F., Qiu X., et al. (2020) Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *New England Journal of Medicine*, 383(23):2291-3.
29. Chun J.Y., Baek G., Kim Y. (2020) Transmission onset distribution of COVID-19. *International Journal of Infectious Disease*, 99:403-7.
30. Clinical Trials Arena (2020) Covid-19: Pharmaceutical companies and agencies that partnered for coronavirus vaccine development. Превземено на: 19.04.2021 <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/covid-19-pharmaceutical-company-partnerships-for-coronavirus-vaccines-development/>
31. Cohen S., Dworetzky M., Frick O.L. (2003). Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *The Journal of Allergy and clinical immunology*. 111(1):205-10.
32. Elias C, Sekri A, Leblanc P, Cucherat M, Vanhems P. (2021) The incubation period of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 104:708-10.
33. Ellerin T. (2022) Coronavirus Resource Center, Harvard Health Publishing, Превземено на 28.10.2021 <https://www.health.harvard.edu/blog/as-coronavirus-spreads-many-questions-and-some-answers-2020022719004#q14>
34. Farmani A.R., Mahdavinezhad F., Moslemi R., Mehrabi Z., Noori A., Kouhestani M., Noroozi Z., Ai J., Rezaei N. (2021) Anti-IgE monoclonal antibodies as potential treatment in COVID-19. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 43(3):259-264.
35. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42(6):659-668.
36. Freeman G.L., Todd R.H. (1962) The role of allergy in viral respiratory tract infections. *American Journal of Diseases of Children*, 104(4):330-334.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

37. Frick O.L., Ashton F.A., Mills J. (1977) Virus infection association with onset of allergic sensitization in infants. *Annals of Allergy*, 38:449.
38. Furukawa N.W., Brooks J.T., Sobel J. (2020) Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic. *Emerging infectious diseases*, 26(7) .
39. Gao H.N., Lu H.Z., Cao B., et al. (2013) Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9). *New England International Journal of Medicine*, 368(24):2277-2285.
40. Garn H., Mittermann I., Valenta R., Renz H. (2007) Autosensitization as a pathomechanism in asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1107:417–25.
41. Ge Y., Martinez L., Sun S., Chen Z., Zhang F., Li F., et al. (2021) COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. *JAMA Internal Medicine*, 181(10):1343-50.
42. Glenet M., Lebreil A.L., Heng L., N'Guyen Y., Meyer I., Andreoletti L. (2021) Asymptomatic COVID-19 Adult Outpatients identified as Significant Viable SARS-CoV-2 Shedders. *Scientific Reports*, 11(1):20615.
43. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Barie R.S., et al. (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome - related Coronavirus - The Species and its Viruses, a Statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*, 5:536-544
44. Gralinski L.E., Menachery V.D. (2020) Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2):135.
45. Hamburger F., Moro E. (1903). Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach den Seruminjektion. *Wien Klin Wochenschr*; 16:445-7.
46. Han M., Ishikawa T., Bermick J.R., Rajput C., Lei J., Goldsmith A.M., Jarman C.R., Lee J., Bentley J.K., Hershenson M.B. (2020) IL-1 β prevents ILC2 expansion, type 2 cytokine secretion, and mucus metaplasia in response to early-life rhinovirus infection in mice. *Allergy*, 75(8):2005-2019.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

47. Hay J.A., Kissler S.M., Fauver J.R., Mack C., Tai C.G., Samant R.M., et al. (2022) Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv 2022.01.13.22269257.
48. He X., Lau E.H.Y., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X., et al. (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Medicine, 26(5):672-5.
49. Heylen L., Oris E., Wollants E., Maes P., Van Kerrebroeck M., Peeters J., et al. 128 days of SARSCoV-2 viral shedding in a haemodialysis patient. Clinical Kidney Journal, 14(4):1284-6.
50. Homma Y., Katsuta T., Oka H., Inoue K., Toyoshima C., Iwaki H., et al. (2021) The incubation period of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant is shorter than that of other strains. The Journal of Infection, 83(2):e15- e7.
51. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamerzanezhad A., Reddy S., Myers L. (2020) Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and MiddleEast Respiratory Syndrome, American Journal of Roentgenology, 214:1078-082.
52. Huber B. (2006) 100 years of allergy: Clemens von Pirquet - his concept of allergy and his basic understanding of the disease: 2: The Pirquet concept of allergy. Wiener Klinische Wochenschrift, 118(23-24):7(18-27).
53. Ida S., Hooks J.J., Siraganian R.P., Natkins A.L. (1977) Enhancement of IgE-mediated histamine release from human basophils by viruses: Role of interferon. Journal of Experimental Medicine 145(4):892-906.
54. Igea J.M. (2013) The history of the idea of allergy. Allergy ,68(8):966-73.
55. Ito K., Piantham C., Nishiura H. (2022) Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARSCoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. Journal of medical virology. 94(5):2265-8.
56. Jackson R. (2000). Serum sickness. Journal of cutaneous medicine and surgery. 4(4):223-5.
57. Jacofsky D. , Jacofsky E.M. and Jacofsky M. (2020) Understanding Antibody Testing for COVID-19. Journal Arthroplasty ;35(7S):S74-S81.
58. Jakjimoska V. and Gjorgjeska B. (2019) Proving immunoglobulin E mediated allergy with allergotestes and interpretation of results. In: XXIII International



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

Scientific Conference - Knowledge in practice, 12–15 Dec 2019, Bansko, Bulgaria.

59. Johansson S.G. (2011) The history of IgE: from discovery to 2010. *Current Allergy Asthma Reports* 11(2):173–7.
60. Jones T.C., Biele G., Mühlemann B., Veith T., Schneider J., Beheim-Schwarzbach J., et al. (2021) Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*, 373(6551):eabi5273.
61. Kay A.B. (2006) 100 years of 'Allergy': can von Pirquet's word be rescued?, *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 36(5):555-9.
62. Khan S.H., Park S.S. Sirajuddin I.A., Grayson M.H. (2008) Respiratory virus and asthma: the role of immunoglobulin E. *Clinical Therapeutics*. 2008, 30 Spec No:1017-1024.
63. Kissler S.M., Fauver J.R., Mack C., Tai C.G., Breban M.I., Watkins A.E., et al. (2021) Viral Dynamics of SARSCoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *The New England Journal of Medicine*, 385(26):2489-91.
64. Kjellman N.M., Johansson S.G., Roth A. (1976) Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clinical Allergy* 6(1):51-59.
65. Kramer O. N., Strom M. A., Ladizinski B., Lio P. A. (2017). The history of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 35 (4): 344–348.
66. Kumar A. and Grayson M.H. (2009) The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 103(3):181-6; quiz 186-7, 219.
67. Kumar S., Karuppanan K., Subramaniam G. (2022) Omicron (BA.1) and sub-variants (BA.1.1, BA.2, and BA.3) of SARS-CoV-2 spike infectivity and pathogenicity: A comparative sequence and structural-based computational assessment. *Journal of medical virology*.94(10):4780-4791.
68. Lennette E.H. and Schmidt N.J. (1977) Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections. New York, American Public Health Association Inc.,119-128



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

69. Leonardy J.G. and Peacock L.B (1972) An evaluation of quantitative serum immunoglobulins determinations in clinical practice. *Annals of Allergy* 30(7):378-390.
70. Lilja G., Forsgren M., Johansson S.G., Kusoffsky E., Oman H. (1997) Influence of maternal infections with viral agents or *Toxoplasma gondii* during pregnancy on fetal IgE production. *Allergy*. 52(10):978-84.
71. Li B., Deng A., Li K., Hu Y., Li Z., Shi Y., et al. (2022) Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nature Communications*, 13(1):460.
72. Li L., Han Z.G., Qin P.Z., Liu W.H., Yang Z., Chen Z.Q., et al. (2022) Transmission and containment of the SARS-CoV-2 Delta variant of concern in Guangzhou, China: A population-based study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(1):e0010048
73. Li Y. and Xia L. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management, *AJR American Journal of roentgenology*, 214(6):1280-1286.
74. Liu X., Zhang Y., Xu X., et al. (2015) Evaluation of Plasma Exchange and Continuous Veno-venous Hemofiltration for the Treatment of Severe Avian Influenza A (H7N9): a Cohort Study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(2):178-184.
75. Liu Y., Rocklov J. (2021) The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *Journal of Travel Medicine*, 28(7):taab124.
76. Lipsich M., Phil D., Swerdlow D.L., Finelli L. (2020) Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies needed. *The New England Journal of Medicine*, 382:1194-1196
77. Lorente F., Laffond E., Moreno E. and Davila I. (2001) Viral infection and asthma: immunologic mechanisms. *Allergology and Immunopathology*, 29(3):126-33.
78. Lu R. , Zhao X. , Li J. et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395: 565–74.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

79. Lyngse F.P., Mortensen L.H., Denwood M.J., Christiansen L.E., Møller C.H., Skov R.L., et al. (2021) SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. medRxiv.:2021.12.27.21268278.
80. Ma Q., Liu J., Liu Q., Kang L., Liu R., Jing W., et al. (2021) Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open ,4(12):e2137257.
81. Martorano L.M. and Grayson M.H. (2018) Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. European Journal of Immunology. 48(3):407-414.
82. May C.D. (1985) The ancestry of allergy: being an account of the original experimental induction of hypersensitivity recognizing the contribution of Paul Portier, The Journal of Clinical Immunology. 75(4):485-95.
83. Mayo Clinic (2020) Diseases and Conditions: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Превземено на 19.04.2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>
84. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S., Lybass T.G., Eller J.J., Fulginiti V.A. (1973) The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. Journal of Pediatrics 82:578.
85. Minor T.E., Dick E.C., DeMeo A.N., Ouellette J.J., Cohen M., Reed C.E. (1974) Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. JAMA Network, 227:292.
86. Molina L.P., Chow S.K., Nickel A., Love J.E. (2020) Prolonged Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an Obstetric Patient With Antibody Seroconversion. Obstetrics and gynecology, 136(4):838-41.
87. Nakajima Y., Ogai A., Furukawa K., Arai R., Anan R., Nakano Y., et al. (2021) Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 27(2):387-9.



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

88. National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. (2020) Protocols for Diagnosis and Treatment of COVID-19 (7th Trial Version). Превземено на 19.04.2021 http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm
89. National Health Commission of the People's Republic of China. Protocols for Prevention and Control of COVID-19 (6th Version). Превземено на 19.04.2021 <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e97a6f76-c07f-4d43-bd73-51067a4fc9f9>
90. Neant N., Lingas G., Le Hingrat Q., Ghosn J., Engelmann I., Lepiller Q., et al. (2021) Modeling SARS-CoV-2 viral kinetics and association with mortality in hospitalized patients from the French COVID cohort. Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America, 23;118(8) .
91. Niederberger V. (2009) Allergen-specific immunotherapy. Immunology Letters, 122(2):131-3.
92. Ogawa M., Berger P.A., McIntyre O.R., Clendenning W.E., Ishizaka K.. (1971) IgE in atopic dermatitis. Archives of Dermatology 103(6):575–80.
93. Ouellette J.I., Reed C.E. (1965) Increased response of asthmatic subjects to methacholine after influenza vaccine. Journal of Allergy 36:558
94. Pritchard D.I., Shakib F., Walsh E.A., Smith S.J. (1994) Measurement of hookworm infection intensity and circulating levels of IgE and autoantibodies to IgE in atopics and nonatopics living in a parasitized community in Papua New Guinea. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 4(5):238-241.
95. Perelmutter L., Potvin L. (1978) A study on the IgE levels of military recruits and association with HLA antigens. Annals of Allergy, 40:319-321.
96. Perelmutter L., Phipps P., Potvin L. (1978) Viral infections and IgE levels. Annals of Allergy, 41: 158,159.
97. Perelmutter L., Potvin L. ,Phipps P. (1979) Immunoglobulin E response during viral infections; The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 64(2):127-30.
98. Petros B.A., Turcinovic J., Welch N.L., White L.F., Kolaczyk E.D., Bauer M.R., et al. (2022) Early Introduction and Rise of the Omicron Severe Acute



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variant in Highly Vaccinated University Populations. *Clinical Infectious Diseases*, ciac 413.
99. Puhach O., Adea K., Hulo N., Sattonnet P., Genecand C., Iten A., et al. (2022) Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV2. *Nature Medicine*, 28: 1491-1500.
100. Qiu X., Nergiz A.I., Maraolo A.E., Bogoch, I.I., Low N., Cevik M. (2021) The role of asymptomatic and presymptomatic infection in SARS-CoV-2 transmission-a living systematic review. *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious disease* , 27(4):511-9.
101. Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillen VF, Arriero-Marin JM, Gutierrez F, Carratala-Munuera C. (2021) Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Revista Clinica Espanola*, 221(2):109-17.
102. Ra S.H., Lim J.S., Kim G.U., Kim M.J., Jung J., Kim S.H. (2021) Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax*, 76(1):61-3.
103. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Incubation period for COVID-19: a systematic review and metaanalysis. (2021) *Zeitschrift fur Gesundheitswissenschaften*, 23:1-8.
104. Rasmussen A.L., Popescu S.V. (2021) SARS-CoV-2 transmission without symptoms. *Science*, 371(6535):1206-7.
105. Sanjuan M.A., Sagar D., Kolbeck R. (2016) Role of IgE in autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(6):1651–61.
106. Schwarze J., Gelfand E.W. (2020) Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *European Respiratory Journal*, 19(2):341-9.
107. Sentis C., Billaud G., Bal A., Frobert E., Bouscambert M., Destras G., et al. (2022) SARS-CoV-2 Omicron Variant, Lineage BA.1, Is Associated with Lower Viral Load in Nasopharyngeal Samples Compared to Delta Variant. *Viruses*, 14(5).



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

108. Smith-Norowitz T.A., Wong D., Kusunruksa M., Norowitz K.B., Joks R., Durkin H.G. and Bluth M.H. (2011) Long term persistence of IgE anti-influenza virus antibodies in pediatric and adult serum post vaccination with influenza virus vaccine. *International Journal of Medical Science* . 18;8(3):239-44.
109. Shulman S.T. (2017) Clemens von Pirquet: A Remarkable Life and Career. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(4):376-379.
110. Singanayagam A., Hakki S., Dunning J., Madon K.J., Crone M.A., Koycheva A., et al. (2022) Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *The Lancet. Infection Disease*, 22(2):183-95.
111. Snell L.B., Awan A.R., Charalampous T., Alcolea-Medina A., Douthwaite S.T., Edgeworth J.D., et al. (2021) SARS-CoV-2 variants with shortened incubation periods necessitate new definitions for nosocomial acquisition. *The Journal of Infection*, 84(2):248-288.
112. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. (2020) The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(22):11875-7.
113. Stempel D.A., Clyde W.A. Jr., Henderson F.W., Collier A.M. (1980) Serum IgE levels and the clinical expression of respiratory illnesses. *The Journal of Pediatrics*. 97(2):185-90.
114. Sun P. et al. (2020) Understanding of Covid-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*, 92(6):548-551.
115. Suzuki R., Yamasoba D., Kimura I., Wang L., Kishimoto M., Ito J., et al. (2002) Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*. 603(7902):700-5.
116. Tang X. et al., (2020) On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2; *National Science Review*, 7(6):1012-1023.
117. To K.K.-W., Tsang O.T.-Y., Leung W.-S., Tam A.R., Wu T.-C., Lung D.C., et al. (2020) Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

- samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5):565-574.
118. Valenta R., Maurer D., Steiner R., Seiberler S., Sperr W.R., Valent P., et al. (1996) Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *Journal of Investigational Dermatology* 107(2):203–8.
119. van Kampen J.J.A., van de Vijver D., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., Okba N., et al. (2021) Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature Communications*, 12(1):267.
120. van Rijt L.S., van Kessel C.H., Boogaard I., Lambrecht B.N. (2005) Respiratory viral infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? *Journal of Clinical Virology*. 2005, 34(3):161-9.
121. Wang C., Harby P.W., Hayden F.G., et al. (2020) A novel coronavirus outbreak of global health concern U]. *Lancet*. London, England, 395(10223):470-473.
122. Wang Y., Chen R., Hu F., Lan Y., Yang Z., Zhan C., et al. (2021) Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinical Medicine*, 40:101129.
123. Wei et al. (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study 2020. *American Journal of Roentgenology*, 214(5):1072-1077.
124. Weill D., Benden C., Carris P.A., et al. (2015) A Consensus Document for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2014-An Update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplant*, 34 (I):1-15.
125. World Health Organization (2020) Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report. Превземено на 15.06.2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
126. World Health Organization (2020) COVID-19 Situation Reports, Situation Reports, Coronavirus disease (COVID-19) Weekly epidemiological updates and Monthly operational updates. Превземено на 15.06.2021



Факултет за медицински науки, Школа за докторски студии, Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

127. World Health Organization (2020) Use of chest imaging in COVID-19. A rapid advice guide. Превземено на 15.06.2021, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>
128. World Health Organization (2020) Pneumonia of unknown cause - China, COVID-19 China. Превземено на 10.03.2021 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
129. Xin H., Wong J.Y., Murphy C., Yeung A., Taslim Ali S., Wu P., et al. (2021) The Incubation Period Distribution of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 73(12):2344-52.
130. Yonker L.M., Neilan A.M., Bartsch Y., Patel A.B., Regan J., Arya P., et al. (2020) Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *The Journal of pediatrics*, 227:45-52.e5.
131. Zeller S., Rhyner C., Meyer N., Schmid-Grendelmeier P., Akdis C.A., Cramer R. (2009) Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(2): 278–85, 285.e1–7.
132. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., et al. (2020) Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ Clinical research ed.*, 369:m1443.
133. Zuin M., Gentili V., Cervellati C., Rizzo R., Zuliani G. (2021) Viral Load Difference between Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Infectious Disease Reports* ,13(3):645-53.