

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ВЕНСКИ УЛКУСИ НА ДОЛНИТЕ ЕКСТРЕМИТЕТИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” - ШТИП

Со Одлука број 0206-667/3 од 23.11.2021 година, донесена на 46. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев” - Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори во третманот на венски улкуси на долните екстремитети кај пациенти со хронична венска инсуфициенција”, пријавена и изработена од кандидатката д-р Мирела Василева, во состав:

- проф. д-р Милка Здравковска – претседател,
- проф. д-р Елизабета Зисовска – член, интерен ментор,
- проф. д-р Александар Анчевски – член, екстерен ментор,
- проф. д-р Андреј Петров – член,
- проф. д-р Миленка Благоевска – член,

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

ИЗВЕШТАЈ

1. *Анализа на трудот*

Докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори во третманот на венски улкуси на долните екстремитети кај пациенти со хронична венска инсуфициенција” претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од д-р Мирела Василева специјалист дерматовенеролог. Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатот доктор Мирела Василева, специјалист дерматовенеролог, е напишана на 130 страници, А4 формат, со вкупно 43 табели, 37 слики и 211 литературни цитати. Содржината на трудот е категоризирана во 13 поглавја, организирани по следниов редослед: Содржина, Апстракт, Апстракт на англиски јазик, Вовед, Актуелност на проблемот, Предмет и цел на истражувањето, Хипотези, Материјал и методи, Варијабилни, Фази во истражувањето, Резултати, Дискусија, Заклучок, Користена литература.

Во првиот *Воведен дел*, кандидатката д-р Мирела Василева во кратки црти ги елаборира основните карактеристики на заболувањето хронична венска инсуфициенција, осврнувајќи се на историскиот преглед на болеста, анатомските карактеристики на вените, некои можни етиолошки моменти, клиничка слика, како и можностите за третман на хроничните венски улкуси.

На почетокот на 20 век за прв пат се опишува врската помеѓу валвуларната дисфункција, проширените вени и венските улкуси на долните екстремитети. Во 1937 година, Едвардс и Едвардс ги опишале штетните ефекти на тромбофлебитисот врз венскиот залисток и неговите последици во развојот на проширени вени и хроничната венска инсуфициенција.

Во наредните години па сè до денес се работи на пронаоѓање на нови методи за валвуларна и венска реконструкција, а со тоа подобрување на венскиот крвоток и конечно решавање на хроничната венска инсуфициенција која е една од најчестите патологии на денешницата.

Анатомијата на вените долги години ја опишувале повеќе лекари и анатомичари, меѓутоа во 1579 година во Падова градбата на вените и венските заливоци јавно била презентирани од страна на Фабрициј аб Аквалпенденте.

Вените од нозете ја враќаат крвта назад до срцето преку површните или суперфицијални вени и длабоките вени кои меѓусебно се поврзани со т.н. комуникантни вени или перфорантни вени. Најзначајните површни вени се *v.Saphena magna* која е најдолга вена во човековото тело и се движи започнувајќи од внатрешниот крај на дорзалниот венски лак по предната страна од медијалниот малеолус нагоре по медијалната страна на екстремитетот влевајќи се во феморалната вена (*v.Femoralis*), *v.Saphena parva* се движи како продолжеток на дорзалниот венски лак на стапалото зад латералниот малеолус нагоре низ задниот дел од потколеницата до поплитеалната јама каде се влева во поплитеалната вена (*v.Poplitea*).

Двете вени се поврзани меѓусебно преку дорзалниот венски плексус, преку бројни колатерали, а со длабокиот венски систем се поврзани преку перфорантните вени.

Хроничната венска инсуфициенција е заболување на периферниот венски систем кое се карактеризира со покачен венски притисок, варикозитети и промени на кожата.

Основен патофизиолошки процес кај ХВИ е венската хипертензија. Поради нарушено одведување на крвта и создавање на стаза, или покачување на венскиот отпор поради опструкција, венската хипертензија ќе доведе до микроциркулаторни абнормалности кои се однесуваат на морфолошките и физиолошките карактеристики на микроциркулацијата.

Главна карактеристика е хроничитетот и прогресивната состојба.

Етиологијата на болеста опфаќа васкуларни и екстраваскуларни фактори. Карактеристични клинички знаци за ХВИ се присуство на перималеоларно и периплантарни телеангиектазии (*сogona phlebectatica paraplantaris*), едем, стазен дерматитис, пигментација, хиподермитис, липодерматосклероза, бела атрофија на кожата, хиперкератоза и венозен улкус. Пациентите може да имаат само неколку клинички манифестации на болеста, а може да се присутни и сите горенаведени промени. Најчесто користена класификација според клиничката слика на хроничната венска инсуфициенција е CEAP класификацијата која е широко прифатена. ХВИ одговара на класа 4-6 од скалата на CEAP (Porter and Moneta 1995) класификацијата, иако може да вклучи и карактеристики од класа 3 на истата класификација. CEAP претставува меѓународна класификација според која се класифицира степенот на болеста, а се покажала доста практична за клиничка употреба.

C – клинички манифестации (симптоматска, асимптоматска, степен од 0-6)

E – етиологија (примарна, секундарна, конгенитална)

A – анатомски промени (површна, длабока, перфораторна)

P – патолошки нарушувања (рефлукс, опструкција на лумен или комбинација од двете).

Според класификацијата постојат 6 класи на клинички знаци на хроничните венски заболувања на нозете.

CEAP (Porter and Moneta 1995) класификација

0 – без видливи или палпабилни знаци за венско заболување

1- Телеангиектазии, ретикуларни вени, малеоларни капиларни мрежи

2- Варикозни вени

3- Едем без кожни промени

4- Кожни промени како пигментација, венски дерматит, липодерматосклероза

5- Кожни промени (претходно наведени) и излечен венски улкус

6- Кожни промени (претходно наведени) и активен венски улкус.

Третманот на хроничните венски улкуси вклучува конзервативен менаџмент, механичка обработка, медикаментозна и хируршка терапија.

Независно што во воведниот дел д-р Василева дава податоци околу заболувањето хронична венска инсуфициенција, основната симптоматологија и третман, во следниот дел *Актуелност на проблемот*, таа ги објаснува честото дијагностицирање на болеста, и проблемите со кои се соочуваат пациентите.

Хроничната венска инсуфициенција денес е многу честа појава и спаѓа во групата на заболувања кои се сметаат за најмасовни. ХВИ е присутна кај 5-30% од населението зависно за кој дел од светот станува збор. Во нашата земја ХВИ е присутна кај 50% од возрасните жени и 30% од возрасните мажи, а сè почесто може да се сретне и кај младата популација. Овие лица освен со здравствени проблеми се соочуваат и со значително намалување на квалитетот на животот, земајќи ги предвид проблемите од естетска природа

поради измениот изглед на кожата на долните екстремитети, потребата од преврски и долгата хоспитализација во последниот стадиум на ХВИ каде што се присутни венски улкуси, потребата од постојано носење на компресивни завои или еластични чорапи.

Последните неколку децении е постигнат значителен развој во полето на флебологијата, подобрена е дијагностиката, а исто така и терапијата, меѓутоа бројот на пациенти постојано расте.

Бидејќи станува збор за прогресивна состојба, освен на терапијата потребно е да се има посериозен пристап и кон превенцијата особено кон превенирањето на прогресијата на веќе постоечката ХВИ во понапреднати стадиуми.

По обемниот литературен преглед следува делот *Предмет и цел на трудот*, каде што се дефинирани прецизно и практично тезите кои ги поставила кандидатката д-р Мирела Василева за експерименталното истражување.

Основна цел на истражувањето ќе биде утврдување на прогностичките фактори и нивното влијание врз одложување или забрзување на процесот на гранулација и затворање на раната.

Предмет на трудот е анализа и процена и предиктивните фактори при терапевтски пристап кај пациентите со хроничен венски улкус.

Како посебни цели што се реализирани во докторскиот труд се:

- Утврдување на влијанието на коморбидитетите врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на возраста врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на локализацијата на промената врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на времетраење на промената пред посета на дерматолог врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на околината на промената (еритем, еритем и едем, липодерматосклероза) врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на димензијата на улкусот врз заздравувањето.
- Утврдување на влијанието на секундарната бактериска инфекција врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на присутниот едем на потколеницата (од која било причина) врз заздравувањето на венскиот улкус.
- Утврдување на влијанието на болестите на зависност врз заздравувањето на венскиот улкус.

Во следното поглавје *Хипотези*, д-р Василева ги поставува своите очекувања од истражувањето, кои понатаму во дисертацијата се презентирани во поглавјето *Резултати*. Во ова поглавје се поставени 8 хипотези. Главната хипотеза е „Утврдувањето на прогностичките фактори во третманот на венските улкуси може значајно да влијае во времетраењето на болеста”.

Во следното поглавје *Материјал и метод*, д-р Василева го презентира и детално објаснува процесот на целото истражување.

Во истражувањето се вклучени 105 пациенти со развиен венозен улкус на долните екстремитети. Критериуми за вклученост во студијата биле

- Лица со дијагностицирана хронична венска инсуфициенција,
- Лица над 18 години,
- Лица способни да потпишат информирана согласност .

Во истражувањето учествувале 105 пациенти кои кандидатката ги поделила во 3 групи според возраста до 50 години, од 51 до 65 години, над 65 години. Сите пациенти биле подложени на стандардна терапија која се состои од компресивна терапија, венотоници и механичка обработка и дресинг на улкусот. Во истражувањето бил вклучен ултразвучен доплер на долните екстремитети. На првиот клинички преглед била одредувана големината на улкусот, времетраење на промената пред посета на дерматолог, промените во околината на улкусот и е пополнуван личен прашалник за пол, возраст и целни минати заболувања.

Секој пациент бил детално прегледан, а податоците за коморбидитетите биле искористени од постара медицинска документација.

Според крајниот исход на третманот пациентите биле поделени на 2 групи, пациенти со нормално затворање на венскиот улкус до 12 недели и пациенти со одложено затворање на улкусот над 12 недели.

Добиените информации од пациентите биле зачувани во Microsoft Excel, а потоа статистички се обработени со цел да се анализираат односите помеѓу клиничките и лабораториските податоци на пациентите, а потоа е направена описна анализа врз основа на добиените резултати.

Во следното поглавје *Варијабилности* во истражувањето д-р Василева дава осврт на независните и зависните варијабилности. Како независни варијабилности во ова истражување се сметаат лица со дијагностицирана хронична венска инсуфициенција. Зависни варијабилности во ова истражување се венски рефлукс, големината на улкусот, околината на венскиот улкус, времетраењето на промената пред третманот, присутната секундарна бактериска инфекција, коморбидитетите, болестите на зависност и возраста на пациентот.

Во следното поглавје *Фази на истражувањето* д-р Василева детално ги објаснува фазите кои се поминати до доаѓање на конечните резултати. Опишани се 3 фази. Во првата фаза биле собирани податоци од пациентите односно земање на детална анамнеза, дерматолошки статус и имидинг метода во овој случај ултразвучен преглед на долните екстремитети. Втората фаза се однесувала на сумирање на резултатите и потоа следела квалитативна и квантитативна обработка. Во третата фаза кандидатот пристапува кон пишување на финален извештај.

Понатаму во поглавјето *Резултати* д-р Мирела Василева на едноставен начин, хронолошки ги реферира добиените вредности и резултати од своите испитувања.

Во истражувањето учествувале 105 испитаници, пациенти со дијагностицирана хронична венска инсуфициенција и развиен венозен улкус на долни екстремитети.

Половата структура на пациентите ја сочинувале 45 (42.9%) машки пациенти и 60 (57.1%) пациенти од женски пол. Пациентите биле на возраст од 32 до 87 години, просечната возраст е 62.1 ± 13 години. Со застапеност од 47 (44.8%), доминираат пациенти на 65-годишна возраст и постари. Кај 80 (76.2%) пациенти времетраењето на улкусот пред дерматолошкиот третман било повеќе од 2 недели; 47 (44.8%) пациенти имале улкус со димензии поголеми од 2 цм.

Најпрво била направена компаративна анализа помеѓу пациентите кај кои улкусот се затворил во нормално време на затворање т.е. до 12 недели и пациенти кај кои улкусот се затворил во одложено време на затворање т.е. над 12 недели. Потоа е направена компаративна анализа помеѓу пациенти кај кои е забележано брзо затворање на улкусот до 4 недели од појавата, пациенти кај кои е забележано нормално затворање на улкусот од 4 до 12 недели и пациенти кај кои е присутно одложено затворање на улкусот над 12 недели. Била користена логистичка регресиона анализа за да се утврдат независните предиктори за одложено здравување на венскиот улкус. Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Како важни предиктивни фактори се покажале возраста над 65 години ($p = 0.026$), постоењето на коморбидитети како тромбофлебит ($p = 0.0079$) и Периферна артериска оклузивна болест ($p = 0.00097$), секундарната бактериска колонизација ($p < 0.0001$), димензиите на улкусот поголеми од 2 цм ($p = 0.0012$), стагниот дерматит и липодерматосклерозата ($p = 0.000031$), едемот од која било природа ($p = 0.0017$), како и одложеното време за отпочнување со третман ($p = 0.0036$).

Хронолошки, во континуитет во дисертацијата се надоврзува поглавјето *Дискусија*, во кое кандидатката д-р Мирела Василева ги објаснува, елаборира сопствените резултати од реализираниот експериментален дел, воедно ги споредува и со литературните сознанија околу оваа проблематика.

Одложеното здравување на раните го доведува до прашање и квалитетот на животот на овие пациенти, со оглед на потребата од долготрајните хоспитализации и неможноста нормално да се вршат секојдневните обврски. Пациентите се засегнати и од финансиски аспект, имајќи ги предвид трошоците за третманот и секојдневните преврски. Овие социо-

економски проблеми може да се минимизираат со постоење на прогностички модел со кој уште на почетокот ќе се идентификуваат факторите кои влијаат на текот на третманот на улкусите и раното воспоставување на правилна терапија, а со тоа и порано ќе добиеме задоволителен терапевтски одговор на раната.

Докажана е важноста на раното препознавање на прогностичките индикатори за терапевтскиот одговор и времетраењето на венскиот улкус.

Исто така, анализата и толкувањето во компарација со сознанијата на научната јавност одат во прилог на земањето предвид на предиктивните фактори како услов за видот на третман кој ќе се употреби уште во раниот стадиум на појавата на улкус и очекуваното време на целосно заздравување на раната.

Во делот *Заклучок* се презентирани сумарно базичните вредности кои извлечени од целосното истражување, ја дополнуваат научната вредност и даваат препораки за клиничките услови, очекуваниот исход од третманот и изборот на терапија на венски улкус, кај пациентите со хронична венска инсуфициенција.

Докторската дисертација продолжува со поглавјето *Литература*, во кое авторот цитира 211 референци, систематизирани и обележани.

2. Научен придонес

Докажана е потребата од информирање на пациентите за природата на болеста уште на почетокот од дијагностицирањето на хроничната венска инсуфициенција и важноста за редовни контроли и терапија.

Пациентите кои покажуваат присуство на повеќе фактори на одложено заздравување се кандидати за поагресивна терапија уште при јавување на преглед и имаат потреба од мултидисциплинарен пристап, особено пациентите со периферна артериска оклузивна болест и нерегулиран дијабетес мелитус. Кај дел од овие пациенти е потребен хируршки дебридман или васкуларна интервенција. Одложеното заздравување на раните го доведува до прашање и квалитетот на животот на овие пациенти, со оглед на потребата од долготрајните хоспитализации и неможноста нормално да се вршат секојдневните обврски.

Пациентите се засегнати и од финансиски аспект, имајќи ги предвид трошоците за третманот и секојдневните преврски. Овие социо-економски проблеми може да се минимизираат со постоење на прогностички модел со кој уште на почетокот ќе се идентификуваат факторите кои влијаат на текот на третманот на улкусите и раното воспоставување на правилна терапија, а со тоа и порано ќе добиеме задоволителен терапевтски одговор на раната.

Од раната идентификација на прогностичките фактори при заздравувањето на венскиот улкус големи се и клиничките придобивки. Со навременото предупредување за очекуваниот слаб одговор на стандардниот третман ќе има и навремена модификација и приспособување на истиот спрема потребите на пациентот.

Раната проценка на пациентот и улкусот треба да претставува основа за правилно третирање на хроничните рани од типот на венските улкуси.

Рани и правилни проценки на ризик факторите за одложено заздравување и исходот од третманот може да обезбеди само искусен клиничар. Затоа е потребно да се создаде алгоритам за помалку искусните лекари заснован на овие прогностички фактори со цел рана правилна проценка. Освен првичната проценка потребно е постојано следење на раните и нивниот одговор на препишаната терапија. Се следи околината на раната, нејзината големина и можноста од појава на компликации кои може да го нарушат нормалниот тек на епителизација. Сите претходно набројани фактори кои се покажаа како значајни во предикцијата на исходот од третманот се мерливи и лесно се изведуваат и во амбулантски услови, со што е овозможено резултатите од нив да се искористат при правилно одредување на третманот.

Со рано одредување на прогностичките фактори во клиничката пракса се олеснува изборот на правилен третман кај венските рани и скратено е времето на лекување. За пациентите е важно дека кај дел од нив е скратена потребата од хоспитализација, се намалуваат шансите од појава на рецидивни улкуси, намалени се финансиските трошоци околу третманот на улкусот и подобрен е квалитетот на живот на пациентите.

Докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори во третманот на венски улкуси на долните екстремитети кај пациенти со хронична венска инсуфициенција”, односно како англиска верзија „Prognostic factors in treatment of venous ulcers of the lower extremities in patients with chronic venous insufficiency“ од д-р Мирела Василева, студент на трет циклус студии на Факултетот за медицински науки, насока Базични и клинички истражувања во медицината, е изработена под менторство на проф. д-р Елизабета Зисовска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор и проф. д-р Александар Анчевски, редовен професор, дерматовенеролог во пензија, како екстерен ментор, е успешно завршена. Трудот е напишан јасно, концизно, на научно и стручно ниво, испитувањата и анализите се добро систематизирани, а добиените резултати се со оригинален карактер, конципирани на ефективен и разбирлив начин и добиени се конкретни заклучоци. Согласно со поставените цели на истражувањето и нивната актуелност добиените резултати прецизно, симплифицирано и хронолошки се презентирани и во секој поглед демонстрираат оригиналност.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката д-р Мирела Василева, специјалист дерматовенеролог, студент на трет циклус студии, на студиската програма Базични и клинички истражувања во медицината, пред готовата докторска дисертација ги има објавено следните рецензирани научни трудови:

1. **Vasileva M, Brishkoska Boshkovski V.** Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Our Dermatol Online*. 2020;11(e):e119.1-e119.3.

2. **Vasileva M, Brishkoska Boshkovski V.** Cutaneous side effects of hydroxyurea in a patient with thrombocytosis. *Our Dermatol Online*. 2020;11(Supp. 3):10-12.

3. **Vasileva M, Brishkoska Boshkovski V, Petrov A, Zisovska E.** Treatment of venous ulcers in drug addicts: A case report. *Our Dermatol Online*. 2021

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа готовата докторска дисертација со наслов „Прогностички фактори во третманот на венски улкуси на долните екстремитети кај пациенти со хронична венска инсуфициенција” односно како англиска верзија „Prognostic factors in treatment of venous ulcers of the lower extremities in patients with chronic venous insufficiency“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација. Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научен совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори во третманот на венски улкуси на долните екстремитети кај пациенти со хронична венска инсуфициенција” од кандидатката д-р Мирела Василева и да се одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Милка Здравковска – претседател, редовен професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, с.р.

Проф. д-р Елизабета Зисовска – член, интерен ментор, редовен професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, с.р.

Проф. д-р Александар Анчевски, член, екстерен ментор, редовен професор во пензија, с.р.

Проф. д-р Андреј Петров, член, вонреден професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, с.р.

Проф. д-р Миленка Благоевска, член, редовен професор во пензија, с.р.