



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

---

**КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“**

**Д-р Десислава Цветанова Димитрова**

**Съвременни клиничко-епидемиологични и медико-социални аспекти при пациенти с Акне вулгарис**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд  
за придобиване на образователната и научна степен  
**„Доктор“**

Научна специалност: Дерматология и венерология  
Професионално направление: 7.1. Медицина  
Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

**Научен ръководител: Доц. д-р Ивелина Аспарухова Йорданова, д.м.**

**Научен консултант: Доц. д-р Катя Николова Тодорова, д.м.**

**Плевен, 2020 г.**

Дисертационният труд съдържа 168 страници. Резултатите са представени в 5 таблици, 57 фигури, 4 приложения и книгопис с 236 заглавия.

Структурата на дисертацията включва:

Използвани съкращения - 5 стр.

Въведение - 1 стр.

Литературен обзор - 45 стр.

Цел и Задачи на Дисертационен труд - 1 стр.

Материал и Методи - 8 стр.

Резултати от собствени проучвания - 53 стр.

Обсъждане на резултатите - 20 стр.

Изводи - 1 стр.

Приноси - 1 стр.

Книгопис - 18 стр.

Приложения - 4 бр., общо 11 стр.

Дисертационния труд е обсъден на заседание на Катедрен съвет на Катедра „Дерматология, венерология и Алергология“ при Медицински Университет – Плевен на 19.02.2020 г. с решение за официална защита.

Научно жури в състав:

**Рецензенти:**

1. Проф. д-р Снежина Георгиева Василева, дмн – външен член за МУ – Плевен, Катедра Дерматология и венерология към Медицински Университет София.
2. Доц. д-р Гриша Стефанов Матеев, дм – външен член за МУ – Плевен, Катедра Дерматология и венерология към Медицински Университет София.

**Становища от:**

1. Проф. д-р Димитър Константинов Гостподинов, дмн – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по Дерматология, венерология и алергология към Медицински Университет Плевен.
2. Доц. д-р Ивелина Аспарухова Йорданова, дм – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по Дерматология, венерология и алергология към Медицински Университет Плевен.
3. Доц. д-р Даниела Тихомирова Грозева, дм – външен за МУ – Плевен, Факултет Обществено здраве и здрави грижи към Русенски Университет „Ангел Кънчев“.

**Резервни членове:**

1. Проф. д-р Евгения Христакиева, дм – външен за МУ – Плевен, Катедра Обща и клинична патология, деонтология и дерматовенерология, Факултет Медицина, Тракийски Университет Стара Загора.
2. Доц. д-р Катя Николова Тодорова, дм – вътрешен за МУ – Плевен, Катедра Кардиология, пулмология и ендокринология, Медицински Университет – Плевен, научен консултант на докторанта.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на

.....  
.....

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>Използвани съкращения</b> .....	5
<b>Въведение</b> .....	6
<b>Цел и задачи на дисертационния труд</b> .....	7
<b>Материали и методи</b> .....	8
Клиничен материал .....	8
Методи .....	9
Видове проучвания	
Анкетен метод	
Медико-диагностични методи	
Лабораторни методи	
Инструментални изследвания и допълнителни консултации	
Статистически методи за обработка на резултатите	
<b>Резултати от собствени проучвания</b> .....	15
Резултати от Проспективно епидемиологично проучване за определяне продължителността и данните за наследственост на <i>Acne vulgaris</i> за период от три години .....	15
Резултати от Проспективно епидемиологично проучване за оценка тежестта на <i>Acne vulgaris</i> , наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации при различна степен на тежест на заболяването .....	16
Резултати от проспективно епидемиологично проучване за определяне наличието и влиянието на рискови фактори и вредни навици (консумация на храни с висок гликемичен индекс, тютюнопушене) в групата на пациентите за период от три години. ....	21
Резултати от едногодишно проспективно сравнително проучване за нарушения в нивата на половите и щитовидни хормони и антитела при пациенти с <i>Acne vulgaris</i> и тези в контролната група.....	22
Резултати от едногодишно проспективно сравнително проучване за наличие на хиперинсулинемия - HOMA-IR и промени индекс на телесна маса (BMI, ИТМ) при пациентите с <i>Acne vulgaris</i> и тези в контролната група.....	26
Резултати от едногодишно проспективно сравнително проучване относно наличие на придружаващи гинекологични и ендокринологични заболявания при пациенти с <i>Acne vulgaris</i> и в контролната група.....	27
Резултати от проспективно епидемиологично проучване за влиянието на AV върху качеството на живот .....	29
<b>Обсъждане на резултатите</b> .....	33
<b>Изводи</b> .....	45
<b>Приноси на дисертационния труд</b> .....	46
<b>Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертацията</b> .....	47
<b>Приложения</b> .....	48

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

Автоимунен тиреоидит (АИТ)

Антитела срещу Тироидно-специфичната пероксидаза (anti-TPO, МАТ)

Глобалната система за определяне тежестта на Acne vulgaris - Global Acne Grading System (GAGS).

Глобалната скала за оценка тежестта на цикатриксите (Scale for Acne Scar Severity, SCAR-S)

Глобулин свързващ половите хормони (SHBG)

Дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S)

Естрадиол (Е)

Западна диета (Western diet, WD)

Индекс на телесна маса (ИТМ)

Инсулинова резистентност (IR, ИР)

Качество на живот (КЖ)

Лутеинизиращ хормон (LH)

Метаболитен синдром (Мет. с-м.)

Постинфламаторните хиперпигментации (ПИХ)

Прогестерон (Prog)

Пролактин (Prol)

Свободен тироксин (FT4)

Свободен трийодтиронин (FT3)

Синдром на поликистозните яйчници (СПЯ, PCOS)

Тиреоглобулинови антитела (ТАТ, anti-TG)

Тироидстимулиращ хормон, тиреотропин (TSH)

Тотален Тестостерон (ТТ)

Фоликулостимулиращ хормон (FSH)

Хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (НОМА-IR index)

Acne adultorum (AA)

Acne vulgaris (AV)

Cardiff Acne Disability Index (CADI)

## ВЪВЕДЕНИЕ

Acne vulgaris (AV) е едно от най-честите заболявания на кожата, засягащо космено-мастния фоликул. Наблюдава се в себорейните области – лице, гърди, гръб и се представя от комедони, папули, пустули, нодули, а в някои случаи и цикатрикси. Клиничната му изява е най-често между 14 и 30-годишна възраст. В около 20-40% от случаите заболяването персистира при пациенти над 25-години (т.нар. Acne adultorum). В последните години Acne vulgaris е социално-икономически проблем, най-вече в развитите страни.

Подлежащи ендокринни нарушения (синдром на поликистозните яйчници, заболявания на щитовидната жлеза, метаболитен синдром, системна хиперандрогенемия) могат да бъдат причина за клиничната изява на заболяването. Най-често такива промени се описват при Acne adultorum (AA). По последни литературни данни за тази форма на заболяването може да се мисли, когато акнеични лезии са налице след 23-годишна възраст. В зависимост от клиничната изява на Acne vulgaris дерматолога трябва да изключи на първо място Синдром на поликистозните яйчници (СПЯ), както и да бъдат потърсени подлежащи заболявания на щитовидната жлеза, менструални нарушения, инфертилитет, Метаболитен синдром и др.

Психологическият ефект на Acne vulgaris е различен за всеки пациент. Има данни, че ежедневния стрес нарушава епидермалната бариера и може да действа като причина за възпалителни кожни заболявания. Процента пациенти съобщаващи за емоционални тригерни моменти варира в зависимост от заболяването, приблизително 50% при Acne vulgaris до повече от 90% при розацея, алопеция ареата и lichen simplex. Ниското самочувствие на пациентите с Acne vulgaris е добре известно. Степените на нарушенията им в качеството на живот са сравними с тези на болните със захарен диабет, артрит и неврологични заболявания. Поради тази причина някои автори класифицират Acne vulgaris, като част от групата на психодерматозите. Според данни от периодичната литература ежедневните дейности, свързани с начина на хранене, вредни навици (тютюнопушене) също оказват влияние върху патогенезата и клиничната изява на заболяването.

Настоящото изследване е проведено сред подрастващи и възрастни амбулаторни пациенти селектирани за тригодишен период. То разглежда различията в клиничната картина на заболяването, според възрастта, пола, данните за наследственост, начина на хранене, въздействието на вредни навици (тютюнопушене), промените в хормоналния статус и свързаните с тях бъдещи изяви на инфертилитет. Обследвано е влиянието на дерматозата върху качеството на живот при различни възрастови групи от двата пола, за да бъдат установени най-често и най-тежко засегнатите аспекти от ежедневието. Надяваме се, че резултатите ще спомогнат за изготвяне на бъдещ диагностичен и терапевтичен алгоритъм относно заболяването. По този начин ще се осъществи по-ранна превенция на нарушения свързани със стерилитет и тежки депресивни състояния при българските пациенти с Acne vulgaris.

## **ЦЕЛ:**

**Да се проучат зависимостите между рисковите фактори, хормоналните нарушения, придружаващите заболявания и промените в качеството на живот при пациенти в репродуктивна възраст с различна степен на тежест *Acne vulgaris*.**

## **ЗАДАЧИ:**

1. Да се проучи възрастово-половото разпределение, фамилната обремененост и продължителността на заболяването AV при пациенти от мъжки и женски пол между 14 и 40 години.
2. Да се определи степента на тежест на заболяването, наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации, при пациенти на възраст между 14 и 40 години.
3. Да се установи ефекта на определени рискови фактори и вредни навици (консумация на храни с висок гликемичен индекс, тютюнопушене) върху тежестта на AV
4. Да се проучи корелационната зависимост между нивата на половите хормони (в съответните фази на месечния цикъл – фоликуларна и лутеална), хормоните на щитовидната жлеза и антитироидните антитела при пациенти с различни степени на тежест AV от женски пол на възраст от 14 до 40 години.
5. Да се анализира връзката между AV и показателите за хиперинсулинемия - Хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност (НОМА-IR) и индекса на телесна маса (ИТМ).
6. Да се определи наличието на придружаващи заболявания - Синдром на поликистозните яйчници, Автоимунен тиреоидит, Базедова болест, Хипотиреоидизъм и др. при пациенти с AV от женски пол.
7. Да се проучи влиянието на AV върху КЖ.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:**

### **1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ**

Проучването е епидемиологично, проспективно сравнително. За период от три години (от 2016 до 2019 г.) са обхванати 182 амбулаторни пациенти на възраст от 14 до 40 години, разпределени, както следва:

**1.1 Основна група** – включва 146 пациенти с AV от мъжки 18% (n=27) и женски пол 82% (n=119) между 14 и 40 години, (средна 18,7г.). Определена е продължителността и тежестта на заболяването, влиянието на различни рискови фактори (наследственост, промени в диетата, вредни навици и др.), както и отражението на AV върху качеството на живот на пациентите.

Включващи критерии: наличие на AV с различна степен на тежест според Global Acne Grading System (GAGS), възраст от 14 до 40 години.

Изключващи критерии: Липса на AV, бременност, възраст под 14 и над 40 години.

Според възрастовото разпределение, в основната група най-голям е относителния дял на пациентите от 14 до 19 години – 67% (n=98), а най-нисък при пациентите от 31 до 40-годишна възраст –3% (n=5). Съответно от 20 до 24 години са 23%, а от 25 до 29 години 7% от проучваната група. Резултатите показват, че AV е заболяване по-често срещано при подрастващите, в сравнение с възрастните пациенти. При определяне степента на тежест на заболяването най-голям е относителния дял на тези с умерено тежко AV - 39,04% (n=57), а при най-малка част е установено много тежко протичане според GAGS 12,33% (n=18).

**1.1.1 Подгрупа 1** включва 42 пациенти от женски пол, част от основната група с различна степен AV, на възраст от 14 до 40 години (средна 22,9г.). Проучването в Подгрупа 1 е проведено за едногодишен период от м.06.2016 до м.06.2017. През това време са обследвани нивата на полови и щитовидни хормони и антитела, ИТМ и НОМА-IR. Сред тези участници е потърсена информацията относно нарушения в менструалния цикъл (аменорея, дисменорея и др.). При стойности на полови и щитовидни хормони и антитела извън референтните граници са провеждани консултативни прегледи с акушер-гинеколог и ендокринолог.

Включващи критерии: AV, женски пол, възраст от 14 до 40 години, липса на бременност, данни за настъпила първа менструация, независимо от докладвани впоследствие смущения в менструалния цикъл. Пациентите не трябва да са прилагали хормонална терапия с контрацептиви или други лекарствени средства повлияващи глюкозния метаболизъм и нивата на полови и щитовидни хормони, в последните 6 месеца, подписано от пациента информирано съгласие за включване в проучването (в случаите на непълнолетни пациенти информираното съгласие да е подписано от двамата му родители/настойници).

Изключващи критерии: Липса на AV, възраст под 14 и над 40 години, липса на първа менструация, мъжки пол, бременност, данни за провеждана към момента на прегледа и изследванията, както и в последните шест месеца хормонална терапия или лечение при



което се повлиява глюкозния метаболизъм, нивата на половите и щитовидните хормони, липса на подписано информирано съгласие.

**1.2 Контролна група** - включва 36 жени, на възраст от 14 до 40 години (средна 23.7 г.). За едногодишен период от 06.2016 до 06.2017 са проучени нивата на полови и щитовидни хормони и антитела, ИТМ и НОМА-IR. Потърсена е информацията относно нарушения в менструалния цикъл (аменорея, дисменорея и др.). При стойности на полови и щитовидни хормони и антитела извън референтните граници са провеждани консултативни прегледи с акушер-гинеколог и ендокринолог. Резултатите, получени от здравите контроли, са съпоставени с данните на пациентите в **Подгрупа 1**.

Включващи критерии: Липса на AV, възраст от 14 до 40 години, данни за настъпила менструация, независимо от докладвани смущения в месечния цикъл, подписано информирано съгласие за включване в проучването.

Изключващи критерии: Наличие на AV, липса на първа менструация, мъжки пол, възраст под 14 и над 40 години, бременност, данни за провеждана в последните 6 месеца хормонално-заместителна терапия или такава повлияваща глюкозния метаболизъм, нивата на половите и щитовидните хормони, липса на подписано информирано съгласие.

## 2. МЕТОДИ

### 2.1 Видове проучвания:

**2.1.1 Проспективно срезово епидемиологично проучване** върху 146 пациенти, с различна степен на тежест на AV. Те са консултирани за периода 01.03.2016 – 01.06.2019. Относно възрастта си пациентите са разпределени според класификацията на СЗО, както следва: 0 – 17 години – детска възраст и 18 – 44 години – младежка възраст.

За осъществяване на това проучване допълнително са организирани и проведени доброволни дерматологични прегледи за ученици с AV в три училища на територията на Плевенска област, през м. Януари 2019.

Провеждани са и медицински прегледи от дерматолог в Диагностично консултативен блок (ДКБ) на Клиника по Кожни и Венерически заболявания УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен, по повод AV за периода 01.03.2016 г. – 01.06.2019 г.

**2.1.2 Проспективно отворено клинично проучване** за проследяване на нарушения в стойностите на полови и щитовидни хормони и антитела, ИТМ и НОМА-index при 78 пациентки от женски пол между 14 и 40-годишна възраст. Обследваната група включва 42 пациентки с различна по тежест AV (**Подгрупа 1**) и 36 здрави доброволци, при които заболяването липсва. Проучването е финансирано по **Проект №8** към Медицински Университет Плевен за 2016 година на тема **„Доказване на зависимостта между Акне вулгарис, Синдром на Поликистозните яйчници и Нарушенията във функциите на Щитовидната жлеза“**, получил Много добра оценка от Научния съвет към МУ Плевен.

**2.2 Анкетен метод:** С помощта на **анкетна карта** попълвана от лекар при **Основната група пациенти (Приложение 1)** са снети данни за възраст, пол, наследственост по отношение на AV, както и за начина на хранене (консумацията на мляко, млечни продукти и храни с висок гликемичен индекс - шоколад и други захари) и наличие на вредни навици (тютюнопушене). В **Приложение 1** са отбелязани и данни от амбулаторен клиничен преглед с анализ степента на тежест на заболяването, съгласно GAGS.

При пациентите с AV включени в **Подгрупа 1** също съвместно с лекар е попълвана анкетна карта (**Приложение 2**). В нея освен горепосочените данни е потърсена информация за менструални нарушения. Отразени са документално стойностите на изследваните инсулин, кръвна захар, полови и щитовидни хормони и антитела. Отбелязано е и дали след проведените хормонални изследвания е поставена диагнозата СПЯ и/или АИТ.

**Анкетна карта (Приложение 3)** е попълвана и при пациентките в **Контролната група**, при които няма клинични данни за AV, с цел получаване на информация за възраст, хранителни навици, менструални нарушения. В **Приложение 3** също е отразена информацията относно установените стойности на глюкоза, инсулин, полови и щитовидни хормони и антитела. След проведени консултации са попълнени данни за установени СПЯ, АИТ и/или други заболявания свързани с хормонални нарушения.

При всички 146 пациента с AV на принципа на анкетния метод е приложен еднократно специфичния въпросник **Cardiff Acne Disability Index (CADi)**. Чрез него се оценява влиянието на AV върху **Качеството на живот (КЖ)** за последния един месец. За целите на нашето проучване горепосочения въпросник е валидиран на български език след официалното разрешение на Prof. Andrew Finlay, Cardiff University Medical School UK. Одобрената Българска версия на CADi е публикувана на официалния сайт на Cardiff University Medical School UK (**Приложение 4**). Този въпросник е съставен от 5 въпроса, отразяващи ефекта на дерматозата върху КЖ на пациентите с AV, както следва:

- **Въпрос 1 и 2 отразяват психологически и социални последици от заболяването като цяло за последния един месец**
- **Трети въпрос е таргетиран към пациенти с локализация на AV предимно в областта на гърдите и/или гърба и оценява влиянието на дерматозата през последния един месец**
- **Четвърти въпрос проучва психологичния статус на пациента за последния един месец.**
- **Пети въпрос дава информацията относно субективната оценка на пациента за тежестта на неговото заболяване към момента на попълване на въпросника**

На всеки от възможните дадени отговори, съответства степен на тежест, която се оценява с точкова скала от 0 до 3 точки. Отговора представящ най-тежко влияние на заболяването

върху съответната дейност се оценява с 3 т., а липсата на ефект върху КЖ се оценява с 0 т. Резултата от CAD1 се изчислява чрез сумиране на получените за всеки въпрос точки. Максималната сума показваща негативен ефект на AV върху КЖ на пациентите е 15, а минималния резултат, при който заболяването няма ефект върху КЖ е 0.

## **2.3 Медицинско-диагностични методи (Физикален преглед и Дерматологичен статус)**

### **2.3.1 ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД.**

#### Изчисляване на антропометрични показатели.

Към данните от соматичния статус се изчислява ИТМ при участниците в подгрупа 1 и група 2 според формулата  $ИТМ = \text{Телесна Маса (кг)} / \text{Ръст (м}^2\text{)}$  при пациентите над 18 г. Получените резултати бяха класифицирани в 4 категории, според табл. 1

**Таблица 1 Данни за Индекс на телесна маса при пациенти над 18 г.**

<b>Индекс на телесна маса</b>	<b>Интерпретация на резултата</b>
Под 18,5	Поднормено тегло
От 18,5 до 24,9	Нормално тегло
От 25,0 до 29,9	Свръхтегло
Над 30,0	Затлъстяване

При проучваните 23 непълнолетни пациенти до 18-годишна възраст ИТМ се определя, като се вземат под внимание не само височината на пациентите и телесното им тегло, но и пола и възрастта, тъй като количеството на мазнините в тялото се променя спрямо тези фактори. Получените данни се изчисляват в персентили, според критериите на Световната Здравна Организация (СЗО) от 2007 година. Резултатите дават информация съответно за поднормено тегло, здравословно, наднормено тегло и затлъстяване при деца (табл. 2).

**Таблица 2 Данни за определяне на индекс на телесна маса в детска възраст от 2 до 18 г.**

<b>Индекс на телесна маса (в персентили)</b>	<b>Интерпретация на резултата</b>
< 5 <sup>ти</sup> персентил	Поднормено тегло
От 5 <sup>ти</sup> до 85 <sup>ти</sup> персентил	Нормално телесно тегло
От 85 <sup>ти</sup> до 95 <sup>ти</sup> персентил	Свръхтегло
Над 95 <sup>ти</sup> персентил	Затлъстяване

### 2.3.2 ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ДЕРМАТОЛОГИЧЕН СТАТУС

За оценка тежестта на AV се използва GAGS. Според тази класификация се определят общо шест анатомични топографски области включващи – чело, лява и дясна буза, нос, брадичка, гърди и гръб. На всяка топографска област съответства определен фактор от 1 до 3 (табл.3). Границите на лицето са очертавани от линията на косата, челюстта и ушите. При наличието на определена обривна единица се дава и съответна цифра, както следва: липса на лезии – 0, комедони – 1, папули – 2, пустули -3 и нодули - 4. За всяка област се изчислява локален резултат (local score), като факторът на който отговаря се умножи по числото, съответстващо на обривната единица с най-голяма тежест в съответната топографска зона. Общият резултат се изчислява като сума от получените за различните области данни. Тоест, ако в областта на челото например има комедони, папули и пустули. Именно последните се взимат под внимание, и съответният им коефициент 3 се умножава по 2 (факторът за областта на челото), т.е. т.нар. локален резултат (local score) за областта на челото е 6. След това се събират всички получени суми за различните области и според резултата се определя тежестта на заболяването - леко AV –точки от 1 до 18, умерено по тежест AV – точки от 19-30, 31-38т. – тежко AV и повече от 39 точки много тежко AV.

**Таблица 3 Global Acne Grading System**

Локализация	Фактор
Чело	2
Дясна буза	2
Лява буза	2
Нос	1
Брадичка	1
Гърди и гръб	3

При пациентите с AV е определяно и наличието на цикатрикси. Последните са класифицирани според Dreno et al. (табл. 4).

**Таблица 4 Морфологична класификация на цикатриксите при Acne vulgaris (Dreno et al.)**

Видове цикатрикси	Клинични характеристики
Iserick	Пунктиформени, V-образни атрофични цикатрикси <2 mm в дълбочина
Rolling	Атрофични цикатрикси с M-образна форма, по-широки от 4 до 5 mm
Boxcar <3 mm в диаметър >3 mm в диаметър	Кръгли до овални вдлъбнатини с U-образна форма с рязко очертани вертикални ръбове, подобни на белези от варицела. Те са с по-широко дъно в сравнение с iserick цикатриксите.

## 2.4 ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

Сред пациентите с AV (подгрупа 1) и здравите контроли (група 2) са проучени лабораторните стойности на полови и щитовидни хормони и антитела, базален инсулин и кръвна захар. Определено е и наличието на инсулинова резистентност сред участниците.

Нивата на полови и щитовидни хормони се изследваха при взимане на венозна кръв между 7 и 9 часа сутрин, на гладно в съответните дни както следва: от 3<sup>ти</sup> до 5<sup>ти</sup> ден на месечния цикъл, по време на фоликуларната фаза, са проследявани стойностите на Фоликулостимулиращ хормон (FSH), Лутеинизиращ хормон (LH), Естрадиол (E), Пролактин (Prol), Тиреостимулиращ хормон (TSH), Тетрайодтиронин (fT4), Тиреоглобулинови антитела (TGAB, TAT) и Антитиреоидни микрозомални антитела (AMAB, MAT). В тази фаза са проучени и нивата на базален инсулин и кръвна захар. От 21 до 23 ден, в лутеалната фаза на месечния цикъл са проследявани стойностите на Прогестерон (Prog), Тотален Тестостерон (TT) и Дехидроепиандростендион-сулфат (DHEA-S).

Лабораторната обработка на резултатите е проведена в сертифицирана Медико-диагностична лаборатория. За хормоналните изследвания е използван Автоматичен Имунологичен Анализатор Covas E 411. Принципът на работа с него включва имунологично определяне с маркирани антитела с биотин-стрептавидин, с електро-хемилюминисцентна

детекция. Референтните стойности на обследваните показатели са съобразени с възрастта на пациентите.

За изчисляване на данните за инсулинова резистентност е използван HOMA-IR index. При изчисляването на HOMA-IR index при непълнолетни пациенти са взети под внимание пола и това, че са в пубертетна възраст. Резултатите се изчисляваха по формулата:  $HOMA-IR = \text{Fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Fasting glucose } (\text{mg/dL}) / 22,5$ . Според получените резултати при изчисляване на HOMA-IR бяха интерпретирани следните данни както следва:

- Нормален HOMA-IR < 2.5
- Риска зона - 2.5-5.0
- Висока Инсулинова резистентност ( HOMA-IR ) >5.

**2.5 ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ДОПЪЛНИТЕЛНИ КОНСУЛТАЦИИ:** След получаване на резултатите, при отклонения от референтните стойности на полови, щитовидни хормони и антитела, инсулин и/или кръвна захар при пациентките от подгрупа 1 и група 2 се провеждаха допълнителни консултации с акушер-гинеколог и/или с ендокринолог. По време на тези прегледи се извършваха следните инструментални изследвания: ехография на тазови органи и ехография на щитовидна жлеза. Диагнозата Синдром на поликистозните яйчници (СПЯ) се поставя според критериите на Ротердам от 2003 г.: при наличие на два или повече от следните показатели – хиперандрогенемия (представена от клинични и/или биохимични признаци), олиго- или аменорея и доказани, чрез ултразвуково изследване наличие на 12 и повече фоликула, с размери от 2 до 9 мм и/или обем на яйчника повече от 10 см<sup>3</sup>.

При пациентките в подгрупа 1 и група 2 се определя и съотношението LH:FSH. То е 1:1 при отсъствие на СПЯ, а резултат повече от 2:1 може да бъде доказателство за наличие на СПЯ.

## **2.6 СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА ДАННИТЕ**

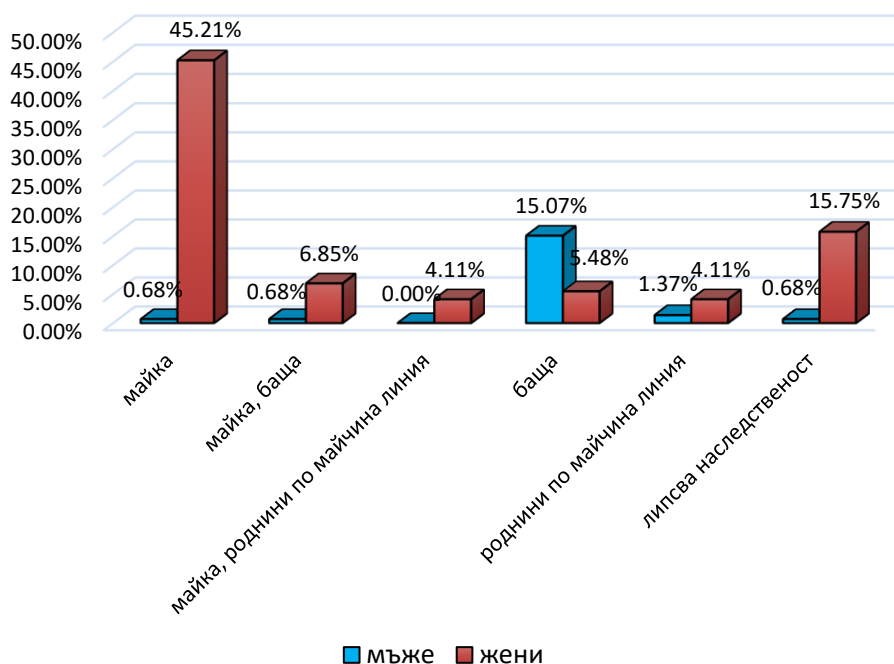
В това проспективно сравнително проучване обработката на резултатите е извършена с програмата STATGRAPHICS plus Ver.19 и EXCEL for Windows. Включени са следните видове анализи: корелационен, вариационен и дисперсионен анализи. Проверката на хипотезите се извършва с параметрични и непараметрични методи. За сравняване на честотите е използван  $\chi^2$ . Като ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано  $p < 0.05$ .

Резултатите за оценка на епидемиологичните показатели, данните за качество на живот, връзката между СПЯ, автоимунни и хормонални нарушения на щитовидната жлеза при пациентките с AV и тези в контролната група са описани чрез графики и числови показатели за структура, честота, корелационни коефициенти (на Pierson и Contingency coefficient).

### 3. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

**3.1 Резултати от Задача 1: Проспективно епидемиологично проучване** върху 146 пациенти, с различна степен на тежест на AV, консултирани за период от 3 години (01. 03. 2016 г. – 01. 06. 2019 г.).

**Определяне на корелационна статистическа значимост между пола на пациентите и данните за наследственост по отношение на AV.** Сред проучвания от нас контингент пациенти с AV е установена сигнификантна значимост относно пола и данните за наследственост на заболяването, (Contingency Coff.=0,5906, Pierson's R= - 0,0393,  $\chi^2=78,20$ ,  $P<0,01$ ). В групата на пациентите с AV от женски пол (n=119) е висок относителния дял - 45,21% (n=66) на тези, които имат майка с AV. В групата на пациентите с AV от мъжки пол се установява най-висок относителен дял на съобщаващите за наследственост по бащина линия - 15,07% (n=22) (фиг.1). При жените е по-висока вероятността за развитие на AV, когато майката има същото заболяване. Сред мъжете по-често има данни за баща с AV.



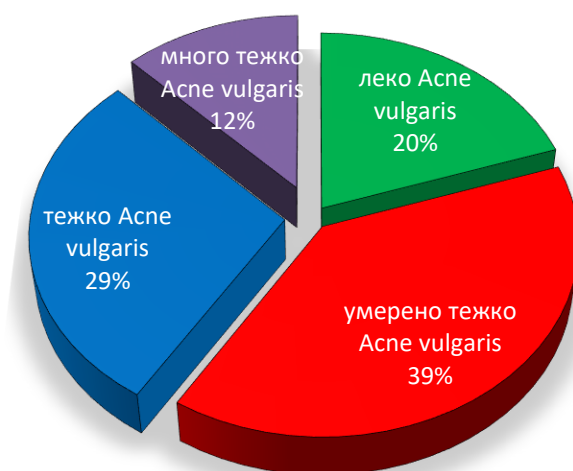
Фиг.1 Разпределение на циентите с AV по пол и наследственост.

**Определяне на продължителността на AV при пациентите в основната група.** При направен статистически анализ относно давността на заболяването в години се установяват следните резултати: при 47,95% (n=70) се наблюдава давност от 2 до 4 години, при 44,52% (n=65) е от 5 до 7 години. Най-малък е относителния дял на участниците, съобщаващи за продължителност на AV от 7-10 години –7,53% (n=11).

**3.2 РЕЗУЛТАТИ ОТ ЗАДАЧА 2: Епидемиологично проучване за оценка тежестта на AV, наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации, при 146 пациенти между 14 и 40 години, от мъжки и женски пол с различна степен на тежест на заболяването. Консултациите са проведени за период от 3 години (01. 03. 2016 г. – 01. 06. 2019 г.).**

**3.2.1 Разпределение на пациентите с AV по тежест на заболяването определена чрез Global Acne Grading System (GAGS).**

При обследване на пациентите според степента на тежест на заболяването им, се установи, че най-голям е относителния дял на пациентите с **умерено тежко AV - 39,04% (n=57)**, а най-нисък е този в групата пациенти с много тежко протичане според GAGS 12,33% (n=18) (фиг.2)



Фиг.2 Разпределение на пациентите с Acne vulgaris според GAGS

**3.2.2 Зависимост на тежестта на AV (според GAGS) спрямо неговата давност.** При продължителност на заболяването от 7 до 10 години, най-висок е относителния дял на тези с тежко 3,42% (n=5) и много тежко 3,42% (n=5) AV. В групата на пациентите с леко AV се установява най-висок относителен дял на тези, при които заболяването датира между 2 и 4 години 13,70% (n=20). При тежкото AV най-висок е процента на участниците, които съобщават за продължителност на заболяването между 5 и 7 години –15,07% (n=22). Сред пациентите с много тежко AV, най-висок е относителния дял при тези, с продължителност между 5 и 7 години 6,85% (n=10). При най-малка част заболяването продължава от 2 до 4 години –2,05% (n=3). Установява се положителна корелационна зависимост между тежестта на заболяването и неговата продължителност (Contingency Coeff.=0,3910, Pierson's R= - 0,3974,  $\chi^2=26,36$ , p=0,0002). Според получените резултати при пациентите с леко AV се наблюдава най-малка давност на заболяването, а при тези с тежко и много тежко AV е налице правопрпорционална зависимост свързана с неговата продължителност в години.



### 3.2.3 Зависимост между тежестта на заболяването AV и възрастовата група на пациентите.

Получени са сигнификантни резултати относно увеличаване тежестта на заболяването с нарастване възрастта на пациентите (Contingency Coeff.=0,4369, Pierson's R= - 0,4035,  $\chi^2=34,45$ ,  $p=0,0001$ ). Във възрастовата група 14-19 години, най-висок е относителния дял пациенти с умерено по тежест AV –30,14% (n=44), а по-нисък е относителния дял на тези с тежко - 13,70% (n=20) и много тежко AV - 4,11% (n=6). Във възрастовата група от 25 до 30 год., преобладават пациенти с тежка 4,11% (n=6), а липсват такива с лека форма на заболяването. Според нашите данни вероятността за по-тежко протичане на заболяването нараства с напредване на възрастта (табл.5).

Таблица 5 Разпределение на пациентите с различно по тежест AV според възрастта

Възрастова група	Леко Acne vulgaris	Асне Acne vulgaris	Умерено тежко Acne vulgaris	Тежко Acne vulgaris	Много тежко Acne vulgaris
14 – 19г.	19,18% (n=28)	30,14% (n=44)	13,70% (n=20)	4,11% (n=6)	
20- 24г.	0,68 (n=1)	6,16% (n=9)	9,59% (n=14)	6,16% (n=9)	
25 – 30 г.	0,00%	2,05% (n=3)	4,11% (n=6)	0,68% (n=1)	
31 – 40 г.	0,00%	0,68% (n=1)	1,37% (n=2)	1,37% (n=2)	

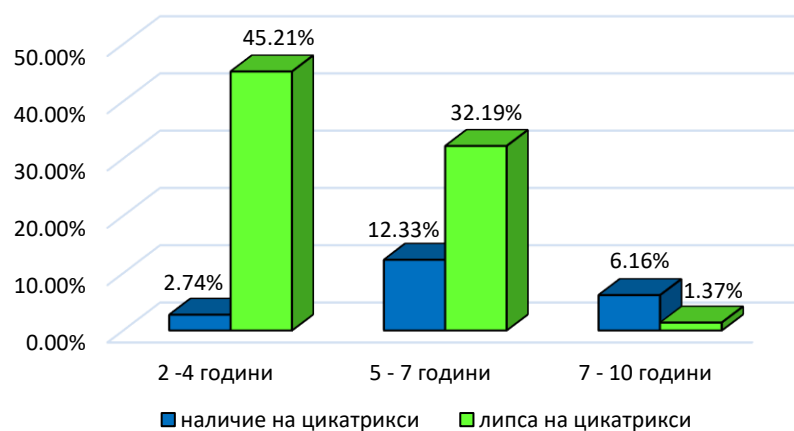
### 3.2.4 Зависимост между тежестта на AV и топографската локализация на обривните единици

Най-висок е относителния дял на пациентите със засягане в областта на лицето - 58,22% (n=85), от които: с леко протичане на заболяването са 17,81% (n=26), умерено тежко AV 21,23% (n=31), тежко AV –15,07% (n=22) и много тежко AV – 4,11% (n=6). Втори по стойност е относителния дял на пациентите със засягане на областите лице и гръб - 23.29 % (n=34), от тях преобладават тези с умерено тежко протичане на заболяването - 11,64% (n=17). Най-нисък е относителния дял на групата пациенти с ангажиране на 3 топографски зони – лице, деколте и гръб - 8.90% (n=13), от които с тежко AV са 4,79% (n=7). От горепосочените резултати, се установява положителна корелация между тежестта на заболяването и вида на засегнатите области (Contingency Coeff.=0,4152, Pierson's R= -0,2818,  $\chi^2=30,41$ ,  $P=0,002$ ). При по-тежко протичане на AV се ангажира повече от една анатомична област.

### 3.2.5 Определяне наличието на цикатрикси при пациентите с AV

От всички 146 пациенти с AV, при 21,23% (n=31) се открива наличие на цикатрициални лезии.

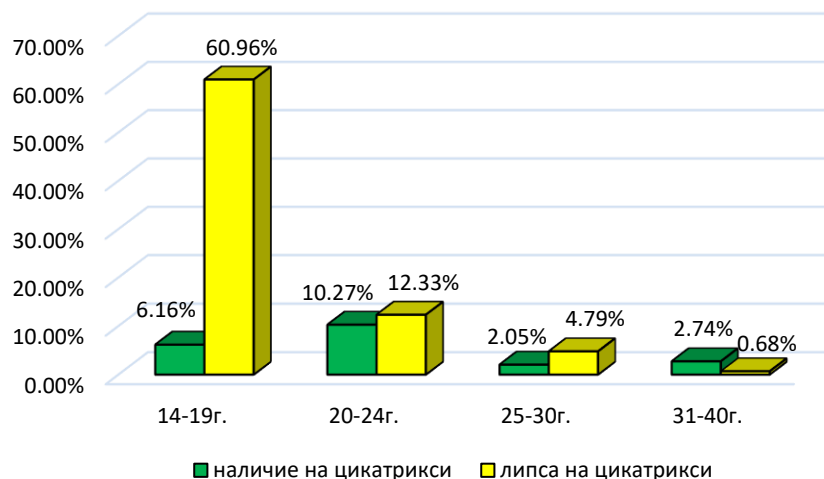
Според получените резултати най-нисък е относителния дял на пациенти с цикатрициални лезии вследствие на AV с продължителност на заболяването 2 до 4 години 2,74% (n=4). Най-често цикатрикси се наблюдават при пациенти с продължителност на заболяването от 5 до 7 години –12,33% (n=18). При давност на AV от 7 до 10 години значително по-висок е относителния дял на пациентите с цикатрикси 6,16% (n=9), в сравнение с останалите, при които такива промени липсват 1,37% (n=2). Получените данни показват, че с увеличаване давността на заболяването се повишава и риска от развитието на цикатрициални лезии. Contingency Coeff.= 0.4440, Pierson's = - 0,4692,  $\chi^2=35,84$ , P<0,001 (фиг.3).



Фиг.3 Зависимост между продължителността на заболяването и наличието на цикатрикси

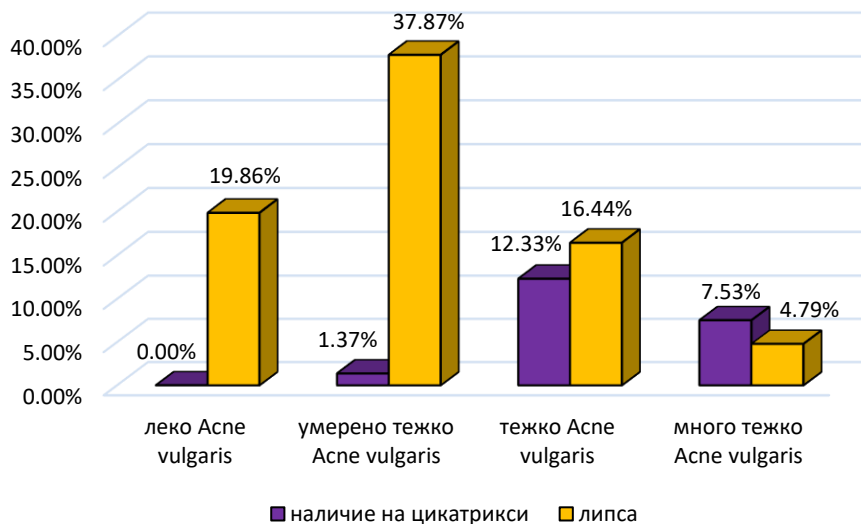
### 3.2.6 Определяне на статистическа зависимост между възрастта на пациентите и образуването на цикатрикси

Най-голям е относителния дял на цикатрициални лезии във възрастовата група от 20-24 години – 10,27 % (n=15). При по-малка част от пациентите се установяват цикатрикси във възрастта от 14 до 19 години – 6,16 % (n=9). Най-малък е относителния дял на пациентите с цикатрикси във възрастовите групи от 25-30 години – 2,05% (n=3) и 31 -40 години - 2,74% (n=4). Във възрастовата група от 31 до 40 години се установява по-висок относителен дял на пациентите с цикатрикси 2,74% (n=4), в сравнение с тези при които липсват такъв тип лезии 0,68% (n=1). Сигнификантна е зависимостта между наличието на цикатрициални лезии вследствие на AV с напредване на възрастта: Contingency Coeff.= 0.4178, Pierson's R= -0.4043,  $\chi^2=30,87$ , P<0,001 (фиг. 4).



Фиг. 4 Относителен дял на пациентите с и без cicатрикси в различните възрастови групи

**3.2.7 Определяне на корелационна зависимост между наличието и липсата на cicатрициални лезии и тежестта на AV.** В групата на пациентите с леко по тежест AV няма данни за наличие на cicатрикси – 0,00%. Сред пациентите с тежка форма на заболяването 12,33% (n=18) са с cicатрикси. В групата на много тежко протичащото AV, по-висок е относителния дял на пациентите с cicатрициални лезии 7,53% (n=11), в сравнение с пациентите без cicатрикси - 4,79% (n=7). С увеличаване тежестта на заболяването по-често се наблюдава наличие на cicатрикси. Полученият резултат е статистически значим - Contingency Coeff=0,4950, Pierson's R= - 0,5324  $\chi^2=47,38$ , P<0,001 (фиг. 5).



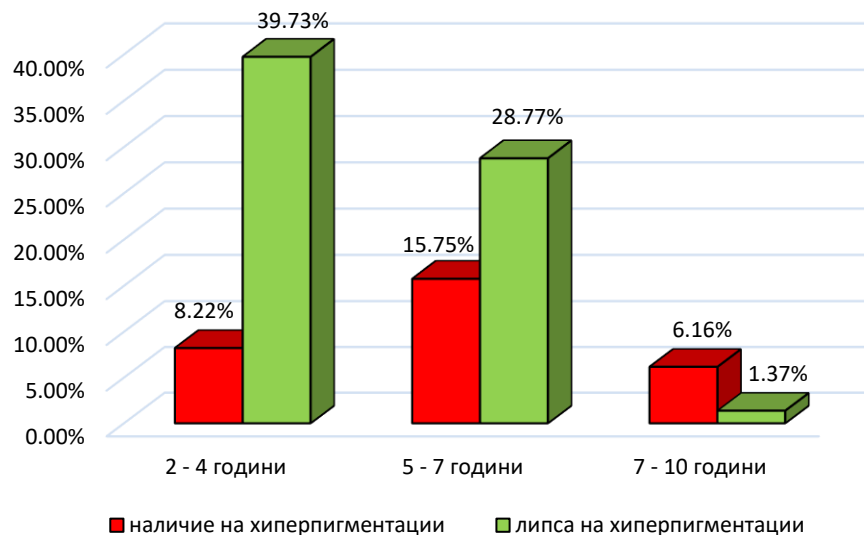
Фиг.5 Разпределение на пациентите с различно по тежест Acne vulgaris, спрямо наличието и липсата на cicатрикси

В проучената група на пациентите с цикатрикси, най-голям е относителния дял на т.нар. ісеріск цикатрикси –54,84% (n=17), следван от този на rolling –35,48% (n=11), а при най-малък брой от участниците 9,68% (n=3) са установени boxcar цикатрикси.

### 3.2.8 Постлезионални хиперпигментации (ПЛХ) при пациенти с AV

При проучване наличието на ПЛХ сред пациентите с AV са установени следните резултати: При 30,14% (n=44) има такива промени, а при 69,86% (n=102) те липсват.

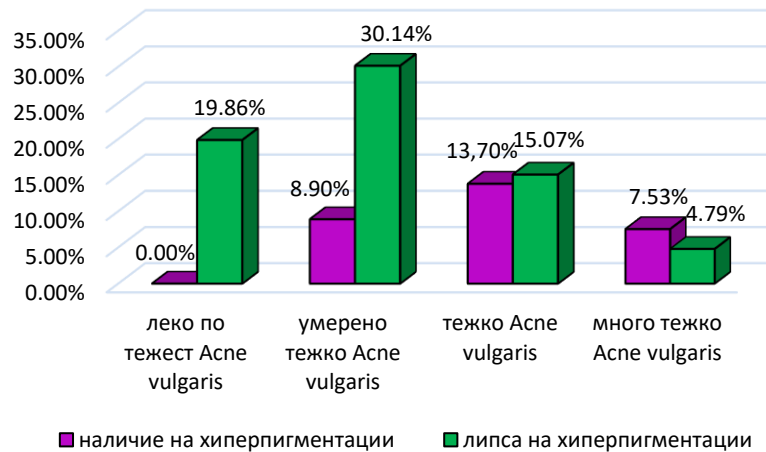
От общо 44 (30,14%) пациенти с ПЛХ вследствие на AV, най-голям е относителния дял на тези при които има давност на заболяването от 5 до 7 години –15,75% (n=23). При продължителност на AV от 7 до 10 години по-голям е относителния дял на пациентите с ПЛХ - 6,16% (n=9), в сравнение със случаите, при които липсват такива промени- 1,37% (n=2). Установява се сигнификантна зависимост между развитието на ПЛХ при пациентите с AV с напредване давността на заболяването (7 – 10 години) - Contingency Coeff.= 0.3503, Pierson's R= -0.3526,  $\chi^2=20,42$ , P<0,001 (фиг.6).



Фиг.6 Разпределение на пациентите с Acne vulgaris според продължителността на заболяването и данните за наличие и липса на хиперпигментни лезии

### 3.2.9 Зависимост между наличието на ПЛХ и тежестта на заболяването AV

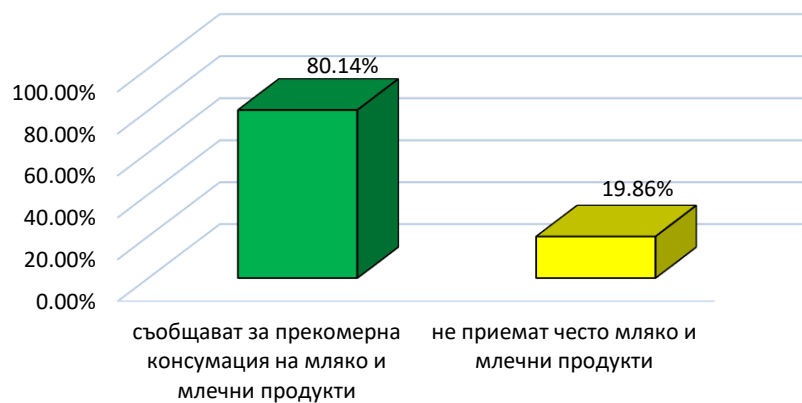
В групата на пациентите с ПЛХ вследствие на AV, най-голям е относителния дял на пациентите с тежко AV 13,70% (n=20), в сравнение с тези с умерено тежко - 8,90% (n=13) и много тежко AV - 7,53% (n=11). При пациентите с леко по тежест AV липсват хиперпигментации (0.00%). Установява се статистическа зависимост между увеличаване тежестта на заболяването и развитието на ПЛХ Contingency Coeff.= 0.4027, Pierson's R= -0.4366,  $\chi^2=28,26$ , P<0,001 (фиг.7).



Фиг.7 Разпределение на пациентите с различно по тежест AV, според наличието и липсата на ПЛХ.

**3.3 Резултати от Задача 3: Проспективно епидемиологично проучване за определяне наличието и влиянието на рисков фактори и вредни навици (консумация на храни с висок гликемичен индекс, тютюнопушене) в групата на пациентите с AV от мъжки и женски пол на възраст от 14 до 40 години.**

**3.3.1** Според данните за консумация на мляко и млечни продукти има данни че 80,14% (n=117) консумират често мляко и млечни продукти (повече от 3 пъти седмично) и 19,86% (n=29) от пациентите отричат този прекомерен прием (фиг.8).



Фиг.8 Разпределение на пациентите с AV според приема на мляко и млечни продукти.

От пациентите които докладват за чест прием на мляко и млечни продукти - повече от 3 пъти седмично 80,14% (n=117) има данни за влошаване тежестта на заболяването при 71,92% (n=105), в сравнение с 8,22% (n=12), които не съобщават за такива промени. Установява се положителна статистическа зависимост между по-честата консумация на мляко и млечни продукти и влошаване протичането на заболяването - Contingency Coeff =0,5985, Pierson's R = 0,7470,  $\chi^2=77,30$ , P<0,0001.

В групата на пациентите с AV 64,29% (n=117) докладват за консумация на мляко и млечни продукти повече от 3 пъти седмично, в сравнение със 6,04% (n=11) от пациентите в контролната група. Получените данни установяват положителна статистическа зависимост между по-честата консумация на мляко и млечни продукти (повече от 3 пъти седмично) в групата на пациентите с AV в сравнение с контролната група Contingency Coeff =0,3969, Pierson's R = 0,4324,  $\chi^2=31,69$ , P<0,0001.

### 3.3.2 Зависимости между консумацията на шоколад, захарни изделия - храни с висок гликемичен индекс (над 55) > 100гр./дн. и последващото влошаване тежестта на заболяването.

Пациентите с AV, които съобщават за честа употреба на шоколад, захарни изделия и храни с висок гликемичен индекс (над 55) са 55,48% (n=81), останалите 44,52% (n=65) отричат такъв прием (фиг.9). По-висок е относителния дял на пациентите, които съобщават за влошаване протичането на AV, поради честата употреба на шоколад и захарни изделия е 31,51% (n=46) в сравнение с тези които не свързват честата употреба на шоколад и захари с влошаване на тяхното AV - 23,97% (n=35). От получения резултат може да се направи извода, че консумацията на шоколад и храни с висок гликемичен индекс влошава тежестта на AV, Contingency Coeff =0,4813, Pierson's R = 0,5491,  $\chi^2=41,72$ , P<0,0001.



Фиг.9 Данни за консумация на шоколад и захари при пациентите с AV.

### 3.4 РЕЗУЛТАТИ ОТ ЗАДАЧА 4: Анализ на данните от едногодишно проспективно сравнително проучване (06.2016 – 06.2017) за нарушения в нивата на половите и щитовидни хормони и антитела при пациентите с AV и тези в контролната група от женски пол на възраст от 14 до 40 години.

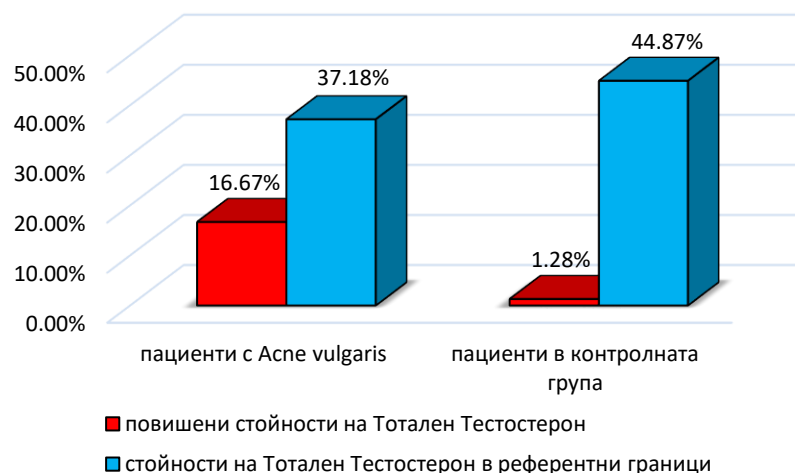
3.4.1 Лабораторни данни за изследваните естрогени в групата на пациентите с AV и контролната група. При 8,97% (n=7) от пациентите с AV има данни за повишени стойности на LH в сравнение с участниците в контролната група - само 2,56% (n=2). Установява се положителна статистическа зависимост между повишени нива LH-хормон при участниците с

AV, в сравнение тези в контролната група Contingency coeff.=0,1708, Pierson's R=0,1734, P<0,05.

Нашите резултати във връзка със **съотношението LH:FSH** установяват по-голям относителен дял на пациентите с повишено съотношение LH:FSH > 2:1 - 14,10% (n=11) в групата с AV, в сравнение с участниците от контролната група –5,13% (n=4). Установява се положителна статистическа зависимост на повишеното съотношение LH:FSH > 2:1, при пациенти с AV, в сравнение с тези от контролната група, Contingency coeff.=0,2029, Pierson's R=0,1164, P<0,05.

### 3.4.2 Зависимости между лабораторните стойности на андрогени в групата на пациентите с AV и тази на здравите контроли.

При пациентите с AV при 16,67% (n=13) са доказани по-високи стойности на **ТТ**, спрямо 1,28% (n=1) в групата на здравите контроли. Установява се статистическа корелационна зависимост между лабораторните данни за хиперандрогенемия и наличието на AV в сравнение с резултатите получени при контролната група, Contingency coeff.=0,3437, Pierson's R=0,3660,  $\chi^2=8,62$ , P=0,003 (фиг.10).



Фиг.10 Относителен дял на пациентите с Acne vulgaris и тези в контролната група с промени в стойностите на Тотален Тестостерон.

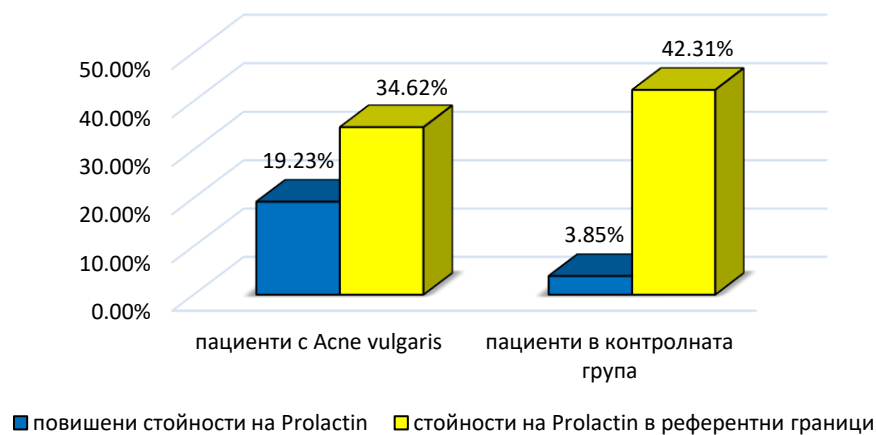
В групата на пациентите с AV хиперандрогенемия (повишени стойности на **ТТ**) се установява в 30,95% (n=13). Най-голям е относителния дял тези с тежко Acne vulgaris и стойности на **ТТ** над референтните стойности - 19,05% (n=8). Установява се сигнификантна значимост на данните относно повишените стойности на **ТТ**, при по-тежкото протичане на AV - Contingency coeff.=0,1722, P<0,05.

С повишени нива на **DHEA-S** са общо 11,54% (n=9) от пациентите с AV и 6,41% (n=5) от участниците в групата на здравите доброволци. Получената разлика е статистически значима. Може да бъде направен извода, че в проучваната група пациенти с AV, повишените

нива на DHEA-S повлияват патогенезата на заболяването, Contingency coeff.=0,1911, Pierson's R=0,0615, P<0,05.

### 3.4.3 Лабораторни данни за стойностите на Prol в групата на пациентите с AV и контролната група.

С данни за хиперпролактинемия са 19,23% (n=15) от пациентките с AV, в сравнение с 3,85% (n=3) от здравата контролна група. Установява се положителна статистическа зависимост между повишените лабораторни стойности на **Prol** в групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната група Contingency coeff.=0,3082, Pierson's R=0,3240,  $\chi^2=6,72$ , P=0,009 (фиг.11).

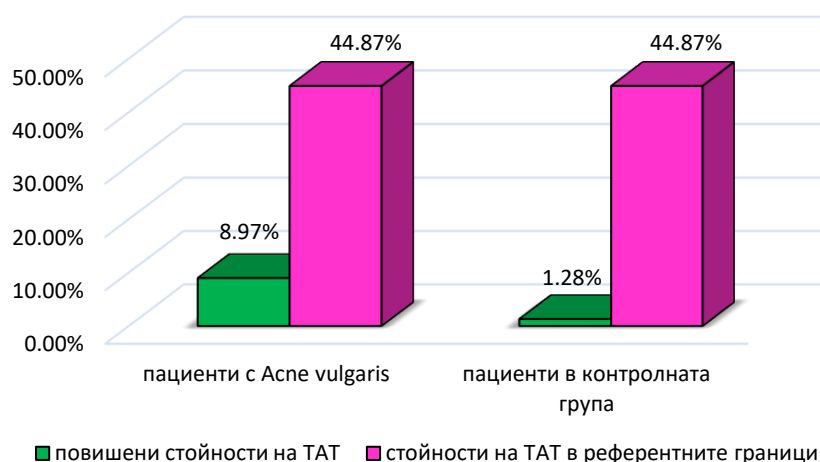


Фиг.11 Данни за повишени стойности на Prol в двете проучвани групи пациенти

Само в групата с AV с повишени стойности на Prol са общо 35,71% (n=15) от пациентите. Според тежестта на заболяването определена по GAGS, 14,29% (n=6) от тях са с тежко и 7,14% (n=3) с много тежко AV. Установява се сигнификантна значимост относно по-честото откриване повишени стойности на Prol при пациенти с по-тежко протичане на заболяването, Contingency coeff.=0,2337, Pierson's R=0,1636, P<0,05.

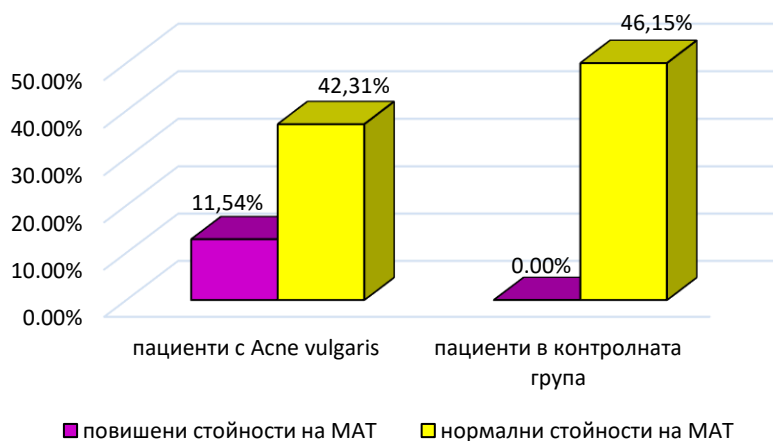
Стойности на **TAT** над референтните граници са установени при 8,97 % (n=7) от участниците с AV, в сравнение със само 1,28% (n=1) в контролната група. Налице е положителна корелационна зависимост между по-честото откриване на повишени стойности на TAT при пациентите с AV, в сравнение с данните в контролната група, Contingency coeff.=0,2225, Pierson's R=0,2282,  $\chi^2=4,06$ , P=0,02 (фиг.12). От тук следва, че роля в патогенезата на заболяването имат повишените нива на TAT.





Фиг.12 Относителен дял на пациентите с повишени стойности на TAT в двете групи

При пациентите с AV се установяват повишени стойности на **MAT** при 11,54% (n=9) от участниците, в сравнение с групата на здравите контроли където подобни нарушения не се наблюдават (0,00%). Според полученият статистически значим резултат повишените стойности на MAT имат роля в патогенезата на AV и влошаване на тежестта на заболяването, независимо от възрастта на пациентите Contingency coeff.=0,3171, Pearson's R=0,3344,  $\chi^2=6,75$ , P=0,009 (фиг.13).



Фиг.13 Относителен дял на пациентите с повишени стойности на MAT в двете наблюдавани групи

Установява се положителна статистическа зависимост между данните за едновременно завишени стойности на TAT и MAT, в групата на пациенти с AV. Според получените данни от общо 9 участника с повишени стойности на MAT, при 8,97% (n=7) има едновременно увеличение и на TAT. Полученият резултат е статистически сигнификантен, P=0,00,  $\chi^2=20,68$ .

**3.5 Резултати от Задача 5: Анализ на данните от едногодишно проспективно сравнително проучване (06.2016 – 06.2017) за хиперинсулинемия - HOMA-IR index и ИТМ при пациентите женски пол с *Asne vulgaris* и тези в контролната група на възраст от 14 до 40 години.**

### **3.5.1 Индекс на телесна маса при пациентите с AV и тези в контролната група**

С данни за свръхтегло (ИТМ 25 – 29,9) са 11,54% (n=9) от пациентите с AV, в сравнение с 3,85% (n=3) в контролната група. Затлъстяване (ИТМ>30) се установява при 5,13% (n=4) от пациентите с AV, в сравнение с 1,28% (n=1) от пациентите в контролната група. Установява се положителна корелационна зависимост между резултатите за повишен индекс на телесна маса над 25 (свръхтегло) и над 30 (затлъстяване) в групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната група, Contingency coeff=0,2342, Pierson's= - 0,2108,  $\chi^2= 4,53$ , P=0,03 (Табл. 6).

**Таблица 6 Разпределение на пациентите от 14 до 40 год. според данните за ИТМ**

<b>ИТМ (стойности)</b>	<b>Пациенти с <i>Asne vulgaris</i></b>	<b>Пациенти в контролната група</b>
<i>Слаби ИТМ&lt;18,5</i>	7,69% (n=6)	8,97% (n=7)
<i>Нормално тегло ИТМ 18,5 – 24,9</i>	29,49% (n=23)	32,05% (n=25)
<b><i>Свръхтегло ИТМ 25 – 29,9</i></b>	<b>11,54% (n=9)</b>	<b>3,85% (n=3)</b>
<b><i>Затлъстяване ИТМ &gt;30</i></b>	<b>5,13% (n=4)</b>	<b>1,28% (n=1)</b>

В групата на непълнолетните пациенти от 14 до 18 години е определен ИТМ в персентили (Табл.7). Няма данни за положителна статистическа зависимост между получените резултати за свръхтегло и затлъстяване в групата на пациентите с AV, в сравнение с тези в контролната група: Contingency coeff= 0,2837, Pierson's R=0,2687,  $\chi^2=2,01$ , P=0,36.

**Таблица 7 Разпределение на пациентите до 18 год. възраст според данните за ИТМ (определен в персентили)**

<b>Проучвани групи</b>	<b>ИТМ – 5 – 85<sup>ти</sup> персентил (нормално тегло)</b>	<b>ИТМ – 85 – 95<sup>ти</sup> персентил (наднормено тегло)</b>	<b>ИТМ над 95<sup>ти</sup> персентил (затлъстяване)</b>
Пациенти с AV	39,13% (n=9)	4,35% (n=1)	8,70% (n=2)
Пациенти в контролната група	43,48% (n=10)	4,35% (n=1)	0,00%

### **3.5.2 Определяне средна стойност на HOMA-IR index за двете групи и проучване на повишените стойности на HOMA-IR>2.5 в групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната група.**

Средни стойности на HOMA-IR index в групата на пациентите с AV –  $2,22 \pm 2,09$

Средни стойности на HOMA-IR index при пациентите в контролната група –  $2,00 \pm 1,36$

От получените резултати става ясно, че не се наблюдават значителни разлики в средните стойности на HOMA-IR index, както и на техните стандартни отклонения при двете групи пациентки. Не се установява положителна статистическа зависимост между по-високите стойности на HOMA-IR при пациенти с AV, в сравнение с контролната група F ratio =0,28, P=0,59.

От получените данни за разпределение стойностите на HOMA-IR в групата на пациентите с AV се установяват 41,03% (n=32) със стойности в референтните граници. Относно здравите доброволци данните показват, че 37,18% (n=29) са без отклонения в стойностите на HOMA – IR index. В т.нар. рисковата зона със стойности на HOMA – IR index от 2,5 до 5 попадат 8,97% (n=7) с AV, в сравнение със 7,69% (n=6) от групата на здравите доброволци. С данни за висока ИП (HOMA – IR index > 5) са 3,85% (n=3) от пациентите с AV, в сравнение с тези в контролната група 1,28% (n=1). Не се установява сигнификантно значим резултат между по-честото развитие на ИП при наличие на AV, в сравнение с данните получени за контролната група: Contingency Coeff=0.09, Pierson's R=0.07,  $\chi^2=0.77$ , P=0.63.

### **3.5.3 Сравняване на данните за инсулинова резистентност и повишен индекс на телесна маса в групата на пациентите с AV**

Установяваме, че в групата на пациентите с AV с данни за HOMA-IR от 2,5 до 5 и с висока инсулинова резистентност (HOMA-IR index > 5) са общо 23,81% (n=10). От тях със затлъстяване и свръхтегло са общо 14,28% (n=6). Има данни за положителна статистическа зависимост между повишеният ИТМ и наличието на инсулинова резистентност в групата на пациентите с AV. Полученият резултат е статистически значим Contingency coeff=0,4149, Pierson's R=0,4188,  $\chi^2=8,73$ , P=0,003.

### **3.6 Резултати от Задача 6: Анализ на данните от едногодишно проспективно сравнително проучване относно наличие на придружаващи заболявания (Синдром на поликистозните яйчници, Автоимунен тиреоидит, Базедова болест, Хипотиреоидизъм и др.) при пациенти с AV и тези в контролната група от женски пол на възраст от 14 до 40 години.**

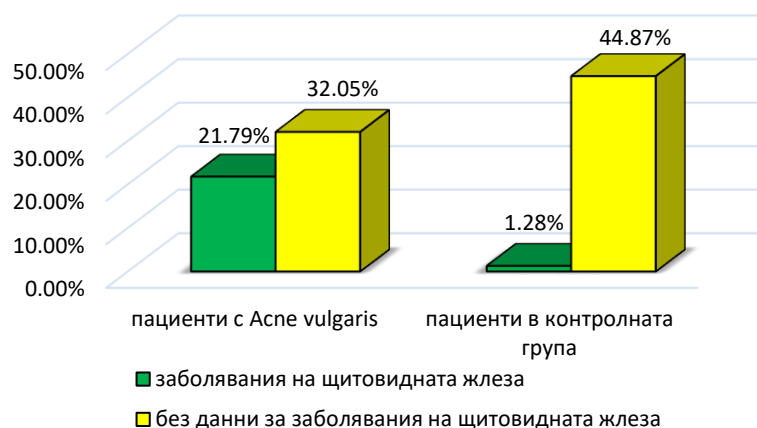
3.6.1 След проведените консултации при установени хормонални отклонения в двете групи получените данни сочат, че сред пациентите с AV по-често се наблюдава СПЯ 20,51% (n=16), в сравнение с контролната група пациенти 1,28% (n=1). Получените данни са статистически сигнификантни, Contingency coeff.=0,3923, Pierson's R=0,4265,  $\chi^2=12,19$ , P=0,0005 (фиг.14).



Фиг. 14 Относителен дял на пациентите в двете групи с данни за СПЯ

### 3.6.2. Заболявания на щитовидната жлеза установени при подгрупа 1 и група 2:

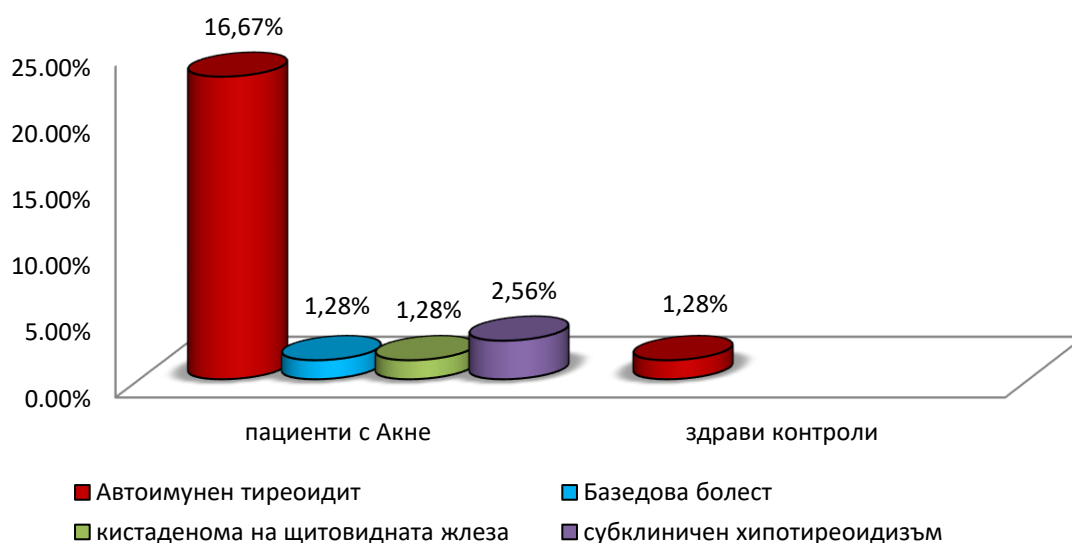
Установява се по-висок относителен дял на заболяванията на щитовидната жлеза, при пациенти с акнеични лезии 21,79% (n=17), в сравнение с групата на здравите доброволци 1,28% (n=1). Установява се положителна корелация, относно по-големия относителен дял на заболявания на щитовидната жлеза при пациенти с AV, спрямо данните за контролната група, Contingency coeff.=0,4074, Pierson's R=0,4461,  $\chi^2=13,47$ , P=0,0002 (фиг. 15).



Фиг.15 Относителен дял на пациентите в двете групи, при които се откриват заболявания на щитовидната жлеза

#### 3.6.2.1 Разпределение на резултатите относно заболявания на щитовидната жлеза в двете проучвани групи.

Според получените данни се установява, че 16,67% (n=13) от пациентите с AV са с АИТ, в сравнение с 1,28% (n=1) от тези в контролната група. При пациентите с акнеични лезии се наблюдават също кистаденома на щитовидната жлеза –1,28% (n=1), Базедова болест 1,28% (n=1) и субклиничен хипотиреоидизъм при 2,56% (n=2). Резултатите демонстрират по-висок относителен дял на АИТ в групата на пациентите с AV, спрямо тази на здравите доброволци, - Contingency coeff.=0,4081, Pierson's R=0,2693,  $\chi^2=15,58$ , P=0,003 (фиг.16).



Фиг. 16 Разпределение на заболяванията на щитовидната жлеза при двете групи пациенти

**3.6.3 Резултати относно едновременното наличие на СПЯ и АИТ в групата на пациентите с AV (табл.8).** Установява се положителна статистическа зависимост между данните за едновременно наличие на СПЯ и АИТ в групата на пациентите с AV, Contingency coeff.=0,4194, Pierson's R=0,1171,  $\chi^2=8,96$ ,  $P<0,05$ .

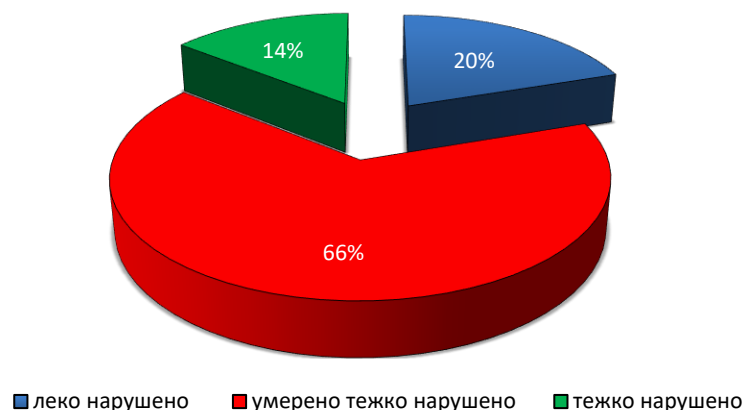
**Таблица 8 Данни за наличие на СПЯ и АИТ в групата на пациентите с AV**

Пациенти с AV	с АИТ	без АИТ
със СПЯ	16,67% (n=7)	21,43% (n=9)
без СПЯ	14,29% (n=6)	47,62% (n=20)

**3.7 Резултати от Задача 7: Анализ на данни от Проспективно епидемиологично проучване за влиянието на AV върху качеството на живот (КЖ) при 146 пациенти от мъжки и женски пол, с различна степен на тежест на заболяването, консултирани за период от 3 години (01. 03. 2016 г. – 01. 06. 2019 г.)**

**3.7.1 Определяне на промени в качеството на живот на пациентите с AV, независимо от тежестта на заболяването**

От получените резултати, с най-голям относителен дял са пациентите с AV с умерено тежко нарушено КЖ – 66% (n=96), с леко нарушено КЖ 20% (n=29) и най-малко са пациентите с тежко нарушено КЖ, 14% (n=21) (фиг.17).



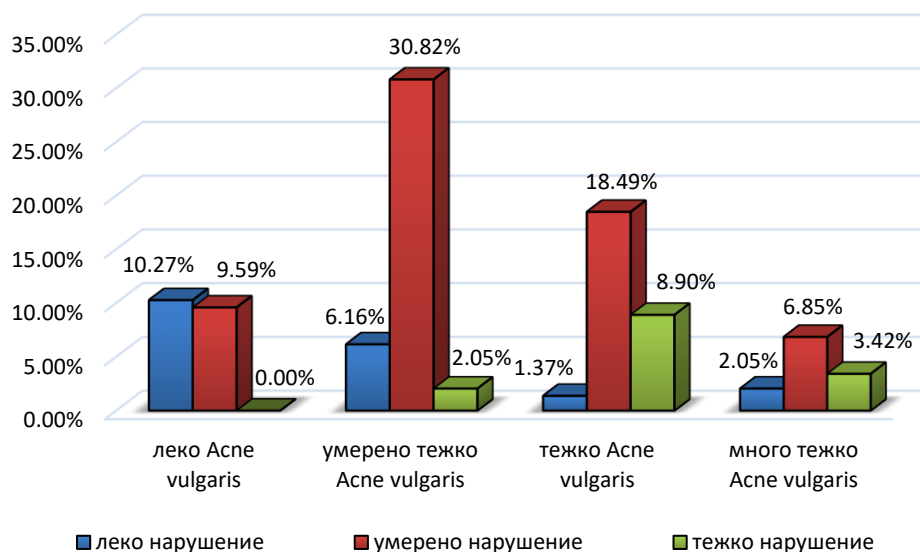
Фиг. 17 Разпределение на пациентите според влиянието на AV върху КЖ (определено чрез CADI)

### 3.7.2 Изчисляване средна стойност на CADI

От стойностите получени при сумиране на точките от дадените на въпросника CADI отговори средният резултат е  $7,33 \pm 2,50$ . Това показва, че в проучваната група от 146 пациенти КЖ е с умерено изразено нарушение.

### 3.7.3 Зависимост между тежестта на AV и степента на нарушение в качеството на живот, получена при изчисляване резултатите от CADI

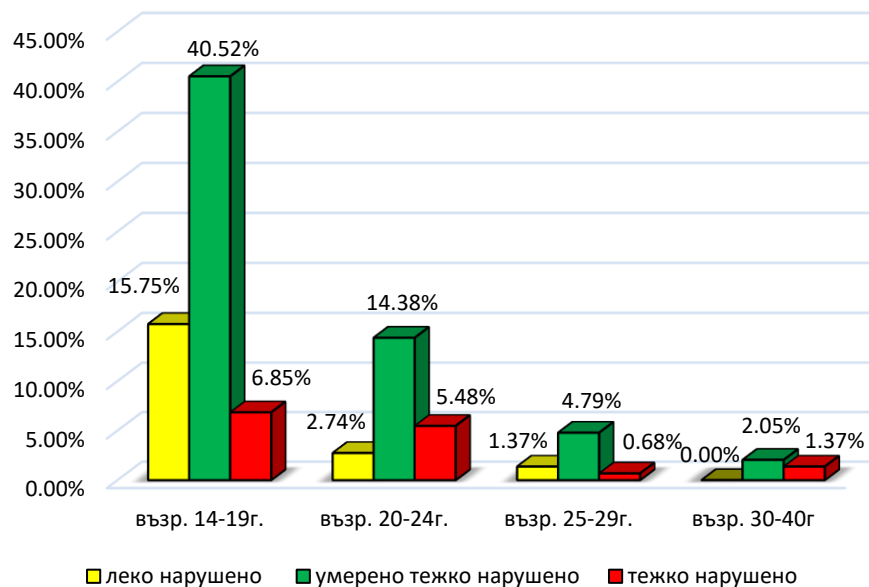
Получените от нас данни установяват, че леко нарушено качеството на живот се установява само при 1,37% ( $n=1$ ) от пациентите с тежко и 2,05% ( $n=1$ ) с много тежко AV, определено според GAGS. При тези с тежко AV най-голям е относителният дял на умерено нарушеното КЖ - 18,49% ( $n=27$ ). Тежките нарушения в КЖ на пациентите с AV се променят от 0,0% при пациентите с леко по тежест AV, до 8,90% ( $n=13$ ) при пациентите с тежко. От получените резултати установяваме, че по-тежките форми на протичане на заболяването по-често оказват сериозен негативен ефект върху КЖ на пациентите, Contingency Coeff. – 0,4687, Pierson's R – 0,4127  $\chi^2= 41,10$ ,  $P=0,00$  (фиг. 18).



Фиг.18 Разпределение на различните по степен тежести на AV, според данните за промени в КЖ

### 3.7.4 Определяне на зависимост между възрастта на пациентите с Acne vulgaris и нарушенията в качеството им на живот според CADL

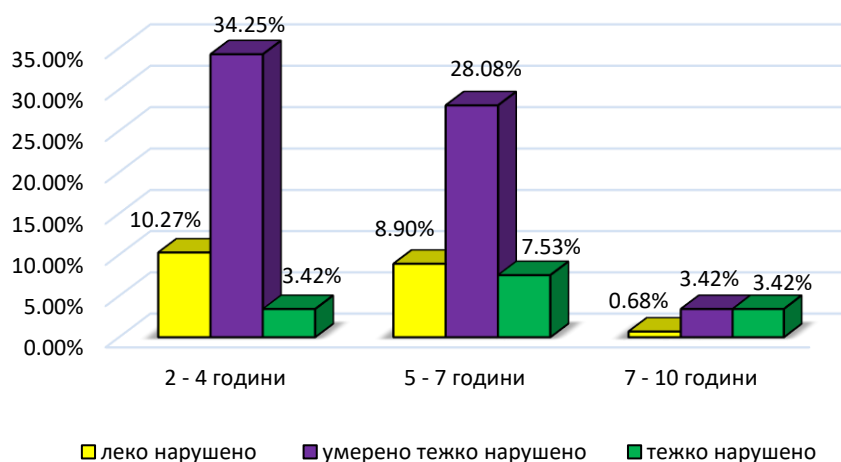
Обследваните пациенти са разпределени в четири възрастови групи. Във възрастта от 25 до 29 години най-голям е относителния дял на пациентите с умерено изразено нарушение в КЖ - 4,79% (n=7), а във възрастта от 30 до 40 години най-много са пациентите с тежко нарушено КЖ - 2,05% (n=3). При пациентите между 30 и 40 години не се наблюдава нито един с леко нарушение в КЖ. Във възрастовата група 14 – 19 години, с леко нарушено КЖ са 15,75% (n=23) от пациентите. Този относителен дял постепенно спада от 2,74% (n=4) - във възрастовата група от 20 до 24 години, до 0,00% - при пациентите от 30 до 40 години. Установява се статистическа зависимост относно намаляването на относителния дял на пациентите с леко нарушено КЖ с напредване на възрастта, Contingency Coeff. – 0,2351, Pierson's R – 0,1793,  $\chi^2=8,55$ , P=0,02 (фиг. 19).



Фиг.19 Разпределение на пациентите според промените в КЖ и възрастовата група

### 3.7.5 Определяне на статистическа зависимост между продължителността на заболяването AV и промените в качеството на живот определени чрез CADI

При пациентите с продължителност на заболяването от 2 до 4 години, най-висок е относителния дял на тези с умерено тежко нарушение в КЖ 34,25% (n=50). Сред тези с тежко нарушено КЖ най-често заболяването е с давност от 5 до 7 години - 7,53% (n=11). При пациентите с най-голяма давност на AV (7 до 10 години) се установява само един, при който КЖ е леко нарушено - 0,68% (n=1). Според получените резултати, с леко нарушено КЖ са 8,90% (n=13) от пациентите с продължителност на заболяването от 2 до 4 години. Полученият от нас резултат по отношение на тази зависимост е сигнификантен Contingency Coeff. – 0,2762, Pierson’s R – 0,2023,  $\chi^2=12,06$ , P=0,01. Може да бъде направен извода, че увеличаването на давността на заболяването има негативен ефект върху КЖ на пациентите (фиг.20).



Фиг.20 Влияние на давността на заболяването върху КЖ на пациентите



## **4. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

**4.1 Обсъждане на резултатите от епидемиологичните проучвания за възрастово-полово разпределение, продължителност на AV, наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации, при пациенти от мъжки и женски пол на възраст между 14 и 40 години.**

**4.1.1 Обсъждане на епидемиологичните данни за възрастовото разпределение на пациентите, тежестта на AV и засегнатите от заболяването топографски области**

В проведеното проучване се установява, че преобладават пациентите с AV в тинейджърска възраст (14 - 19 год.) - 67% (n=98). Подобни данни представят Kumar et al.(2016), в чието проучване от общо 125 пациенти – 75% (n=90) са във възрастовата група от 14 до 20 години. Дизайнът на подбор на пациентите според възрастта в настоящата разработка е същият, като този използван от Kumar et al. Авторите работят с пациенти от 14 до 38 години, като оценяват тежестта на заболяването им по същите диагностични критерии според GAGS.

При проведено епидемиологично проучване на Bhatе et al.(2013) в популация на 40-50 милиона пациенти от Съединените Американски Щати се установява, че в 85% от случаите AV се среща във възрастта от 12 до 24 години. Подобно на представените от тях данни, в проучената от нас популация преобладават пациентите в идентичната възрастова група - от 14 до 24 години (90%). Идентични с нашите данни представят и El Fetoh et al. В проучената от тях популация от общо 403 пациенти с AV, авторите установяват, че повече от 1/3 са във възрастовата група от 15 до 20 години (38%).

Според тежестта на заболяването в проучваната от нас група от 146 пациенти преобладават тези с умерено тежко AV оценено според GAGS - 39,04% (n=57). Подобни резултати са публикувани от Kumar et al., като в проучваната от тях група от 125 пациенти с AV, 47 са с умерено тежко протичане на заболяването. В проучените от нас групи пациенти с леко и умерено тежко AV, преобладават тези във възрастта от 14 до 24 години – 49,32% (n=72). Сходна зависимост установат Kumar et al, при пациенти във възрастта от 11 до 30 години, преобладават тези с леко до умерено тежко AV - 95,9% (n=93). Според засягането на различните топографски области от акнеични лезии при пациентите участвали в нашето проучване най-висок е относителния дял на тези със засягане на лицето - 58,22% (n=85). В различни проучвания са получени резултати в подкрепа на нашите. Едно от тях е това на El-Fetoh et al., в което се установява, че при 42,6% от пациентите се засяга само областта на лицето.

Di Landro et al.(2012) публикуват данни подобни на нашите. При обследвана група от 205 пациенти (10-24 год.) от мъжки и женски пол отново се доказва, че, най-често засегнатата топографска област е лицето в 98% (n=201) от случаите.

#### **4.2 Обсъждане на епидемиологичните данни за наличието и типа фамилна обремененост при пациенти с AV**

Според получените от нас данни 76,44% (n=97) от обследваните пациенти с AV имат положителна фамилна анамнеза за кръвен роднина от първа линия (майка и/или баща) със същото заболяване. Подобни резултати са докладвани и от Wolkenstein et al.(2018). Те включват пациенти с AV от Белгия, Чехия и Словакия, Франция, Италия, Полша и Испания (n = 10 521) на възраст от 15 до 24 години, като установяват положителната фамилна анамнезата по отоншение на заболяването от страна на майката или бащата. В проучване на Wei B et al.(2010) сред 2920 пациенти с AV се установява положителна фамилна анамнеза в 78% от случаите, като са засегнати роднини от първа съребрена линия.

При обследваните от нас пациенти с AV от женски пол (n=119) е по-висок относителния дял - 45,21% (n=66) на тези, които имат майка със същото заболяване. В групата на пациентите с AV от мъжки пол най-голям процент съобщават за наследственост по бащина линия - 15,07% (n=22). В заключение от нашите резултати се установява по-висока вероятност за развитие на AV при пациентите от женски пол, когато заболяването засяга майката. Сред мъжете може да се очакват прояви на AV, ако при баща са били налице същите лезии (P<0,01). От направената справка в периодичната литература не открихме данни за едновременното наличие на AV при майките и техните дъщери, както и при бащите и синовете им, независимо от доказаната наследственост по първа съребрена линия. Поради тази причина би могло да се приеме, че нашите резултати са първите потвърждаващи такава зависимост.

#### **4.3 Обсъждане на епидемиологичните данни за наличието на цикатрициални и хиперпигментни лезии при пациентите с AV**

Белезите вследствие на AV са често усложнение и могат да са причина за тежък психологически стрес. При пациентите най-често се развиват т.нар. атрофични цикатрикси (icerick, rollin, boxcar). В проучване проведено от Chaudhary et al. от 80-те включени пациенти - 44 мъже и 36 жени между 21 и 30 години с атрофични акнеични цикатрикси, boxcar са най-често срещаните. За разлика от тези автори, в представените от нас данни, най-често се установяват icerick цикатрикси. Tan et al. свързват нарастването честотата на атрофичните цикатрикси при пациенти с AV с увеличаване давността на заболяването. Последната заедно с фамилната обремененост, данните за възпалителни акнеични лезии и тежестта на AV е основен рисков фактор, свързан с развитието на цикатрициални лезии. В друго проучване Tan et al. докладват, че по-често акнеични цикатрикси се установяват при тежко и много тежко протичане на заболяването. Park et al. също описват, че цикатрикси вследствие на AV се наблюдават при пациенти с продължителност на заболяването 4.9 години, в сравнение с тези при които то продължава около 2 години и не се установяват цикатрициални лезии.

Подобно на тези автори в проведеното от нас проучване се установява статистическа зависимост между наличието на атрофични цикатрикси (icerick) и по-тежките форми на протичане на AV. Според нашите резултати се установява зависимост между наличието на

ісеріск-цікатриксите и по-тежкото протичане на Acne vulgaris. Както при Tan et al. и ние установяваме, че с нарастване продължителността на заболяването се наблюдава по-висок относителен дял на атрофични цикатрициални лезии.

Продължителността на заболяването, свързана с развитие на цикатрициални лезии обсъдена от горепосочените автори е близка до тази наблюдавана и в нашето проучване – от 5 до 7 години.

По отношение зависимостта на данните за ПЛХ при пациенти с AV от продължителността и тежестта на заболяването не откриваме научни съобщения в периодичната литература. От нашите резултати при общо 44 (30,14%) пациенти с ПЛХ вследствие на AV, се установява, че най-голям е относителния дял на тези при които има давност на заболяването от 5 до 7 години –15,75% (n=23). При пациентите с давност на AV от 7 до 10 години се установява, че по-голям е относителния дял на тези с постлезионални хиперпигментации - 6,16% (n=9), в сравнение със същата група пациенти при които липсват такива промени - 1,37% (n=2). Установява се статистически значима зависимост между по-голямата продължителност на заболяването (7 – 10 години) и развитието на ПЛХ при пациентите с AV. Към момента описаните от нас резултати са първите по отношение на тези зависимости.

В групата на пациентите с ПЛХ вследствие на AV, най-голям е относителния дял на пациентите с тежко AV 13,70% (n=20), в сравнение с групата на пациентите с умерено тежко - 8,90% (n=13) и много тежко протичане на заболяването - 7,53% (n=11). При пациентите с леко AV липсват хиперпигментации (0.00%). Сред тези с много тежко AV се установява положителна корелационна зависимост между тежестта на заболяването и наличието на ПЛХ - Contingency Coeff.= 0.4027, Pierson's R= -0.4366,  $\chi^2=28,26$ , P<0,001.

#### ***4.4. Обсъждане на епидемиологичните данни получени при обследване на рискови фактори от външната среда, водещи до влошаване тежестта на заболяването***

##### **4.4.1 Хранителни навици**

В проведеното от нас проучване оценяваме влиянието на част от храните консумирани в Западната диета, като шоколад, сладкарски изделия (торти, сладкиши, десерти), мляко и млечни продукти върху състоянието на кожата и появата на нови акнеични лезии.

Влиянието на прекомерна консумация на млечни продукти върху AV все още е спорно. Abedatowo et al.(2006) извършват две проспективни кохортни проучвания сред пациенти от женски и мъжки пол, на възраст 9-15 год., откривайки, че между AV и повишената консумация на мляко (пълномаслено мляко, нискомаслено мляко и обезмаслено мляко) съществува положителна корелационна зависимост. Проблемът, е че не може да бъде разграничена консумацията на мляко с ниско съдържание на мазнини и тази на пълномасленото. Di Landro et al.(2012) обследват общо 205 мъже и жени с умерено тежко

до тежко AV и установяват статистически значима правопрпорционална зависимост между диетата с високо съдържание на мляко (прием на мляко > 3 пъти седмично) и повишения риск от развитие на заболяването. Освен това авторите не свързват появата на акнеични лезии с приема на сирене повече от 3 пъти седмично, а само с консумацията на мляко.

В проучване проведено от Al Hussein et al.(2016) няма данни за корелация между наличието на AV и повишената консумация на мляко и сирене. Al Hussein et al.(2016) обсъждат приемането на прясно мляко - 250мл/дн., кисело мляко - 150гр/5-6 пъти седмично и сирене (различни видове) - 150гр/2-4 пъти седмично, като стандартна консумация. Те сравняват две групи пациенти – с AV и контролна група, при която заболяването липсва. Получените резултати не установяват статистически значима зависимост при консумацията на млечни продукти над стандартната и наличието на AV. Прекомерният прием на мляко е почти сходен и при двете групи проучвани пациенти (20,51% за контролната и 20% от тези с AV). От друга страна, по-честата консумация на сирене е докладвана при по-голяма част от групата на пациенти с AV (22,86%), в сравнение с контролната група (16,67%). Статистическият анализ показва, че млечните продукти не са рискови фактори свързани с изявата и влошаване на тежестта на AV.

В проведеното от нас проучване, при обследваната група пациенти с AV са включени резултати за общата консумация на мляко и млечни продукти, подобно на методиката използвана от Di Landro et al.(2012) и Abedatowo et al. Няма данни за конкретния прием на пълномаслено, нискомаслено и/или обезмаслено мляко. Ограничението при получаването на подобни резултати е свързано с факта, че за пациентите е трудно да определят с точност консумацията на различните видове млечни продукти. Според резултатите относно приема на мляко и млечни продукти има данни че 80,14% (n=117) консумират често мляко и млечни продукти (>3 пъти седмично), а 19,86% (n=29) отричат този прекомерен прием. В групата на 117-те пациенти с AV, които докладват за чест прием на мляко и млечни продукти (>3 пъти седмично) има данни за влошаване тежестта на заболяването при 71,92% ( n=105). Само 8,22% (n=12) от пациентите с AV не съобщават за такива промени въпреки по-честата консумацията на този тип храни. Установява се положителна статистическа зависимост между по-честата консумация на мляко и млечни продукти (>3 пъти седмично) и влошаване протичането на заболяването AV. Подобно на проучването на Al Hussein et al.(2016), в това на Law et al.(2009) проведено между 322 участници на възраст 17.4 - 20.8 години няма данни за положителна статистическа зависимост между консумацията на млечни продукти и развитието на AV.

Получените от нас резултати са подобни на тези, публикувани от Abedatowo et al.(2006) и Di Landro et al.(2012). В техните проучвания се доказва, че диетата с високо съдържание на мляко (прием на мляко повече от 3 пъти седмично) е свързана с повишаване на риска от развитие на AV. Авторите също като нас докладват статистически значим резултат за развитието на AV, вследствие приема на мляко, независимо от различните видове в търговската мрежа.

Повечето от настоящите проучвания твърдят, че млякото е основният фактор, влошаващ протичането на заболяването, както установяват и получените от нас данни. Въпреки това все още няма достатъчно убедителни доказателства, за да се приеме достоверността на тази теория. Необходими са нови рандомизирани контролирани изследвания, за да се оцени асоциацията между млечните продукти и AV.

#### **4.4.2 Влияние на прекомерната консумация на храни с висок гликемичен индекс - шоколад и сладкарски изделия (торти, сладкиши, десерти) върху AV.**

Храните с висок гликемичен индекс (>55), като шоколад, сладкиши, газирани напитки включително бирата и белия хляб бързо се абсорбират. Прекомерният им прием води до високо ниво на серумна глюкоза и следователно до хиперинсулинемия. Увеличените нива на IGF-1 намаляват синтезата на SHBG. Това от своя страна води до повишено образуване на андрогени и себум, а тяхната роля в патогенезата на AV е добре позната.

По-ранни изследвания, проведени от Grant et al.(1965) и Fulton et al.(1969) доказват, че консумацията на шоколад не влошава тежестта на AV. На свой ред през 1971 г. в проучване от серия случаи, Anderson не съобщава за увеличаване броя на акнеичните лезии вследствие повишената консумация на шоколад, мляко и кола. Ghodsi et al.(2009) провеждат кръстосано проучване между 1002 участници с AV. Те докладват, че заболяването е положително свързано с увеличената консумация на сладкиши, шоколад и мазнини. Smith et al. извършват две проучвания през 2007г. и 2008г., при които се наблюдава, че диетата включваща храни с нисък гликемичен индекс подобрява значително тежестта на AV, чувствителността към инсулин и води до промени в състава на себума. Резултатите от проучването на Al Hussein et al.(2016) показват значително повишен риск от развитието на AV по отношение прекомерен прием на сладкиши, газирани напитки, бял хляб и др. за период от една седмица. Като се имат предвид високия гликемичен индекс на сладкиши и газирани напитки се оценяват влиянието на прекомерната консумация (над 100 гр./дневно сладкиши и над 200 мл. газирани напитки/ дневно) върху пациентите с AV. Те установяват, че сред пациентите с AV е по-висок е относителния дял на лицата докладвали за прекомерна консумация на храни с висок гликемичен индекс (58,57% - сладкиши, 65,71% - газирани напитки) в сравнение с контролната група от пациенти без AV (19,23% - за сладкиши и 20,51% - за газирани напитки). Данните показват статистическа значима зависимост между консумацията на храни с висок гликемичен индекс и наличието на AV.

В групата на пациентите с AV 64,29% (n=117) докладват за консумация на мляко и млечни продукти повече от 3 пъти седмично, в сравнение със 6,04% (n=11) от пациентите в контролната група. Получените данни демонстрират положителна статистическа зависимост между по-честата консумация на мляко и млечни продукти в групата на пациентите с AV в сравнение с контролната група, Contingency Coeff =0,3969, Pierson's R = 0,4324,  $\chi^2=31,69$ ,  $P<0,0001$

В проведеното от нас проучване пациентите с AV, които съобщават за честа употреба на шоколад, захарни изделия (>100гр./дн.) са 55,48% (n=81). Останалите 44,52% (n=65) не докладват такава зависимост. По-висок е относителния дял на пациентите, съобщаващи за влошаване протичането на AV, вследствие честата употреба на шоколад и захарни изделия (> 100гр./дн.) - 31,51% (n=46) в сравнение с тези които въпреки честата консумацията на шоколад и захарни изделия не докладват за влошаване в протичането на AV - 23,97% (n=35). От получения резултат може да се направи извода, че консумацията на шоколад, захарни изделия (>100гр./дн.) влошава тежестта на AV, при наблюдаваните от нас пациенти. Въпреки това при сравняването на получените от нас данни с тези докладвани от различни автори в други проучвания, мненията и резултатите са противоречиви. Не може да бъде приета единна теория по отношение ефекта на тези рискови фактори върху хода на заболяването AV. Получените от нас резултати съвпадат с тези на Ghodsi et al. През 2011 г Американската Академия по Дерматология публикува проучване, в което се установява, че при пациентите дори еднократният прием на шоколад може да влоши състоянието на акнеичните лезии. Въпреки това, както и в нашето проучване не е включена информация за вида шоколад, консумиран от участниците и процента на съдържащото се в него какао. Съдържанието на повече антиоксиданти в тъмният шоколад, в сравнение с млечният би довело до заключението, че при първият вид комедоногенният ефект е много по-малък. Независимо от публикуваните данни този въпрос все още остава неясен.

#### ***4.5 Обсъждане на резултати от проспективно сравнително проучване за хормонални и аутоимунни нарушения при пациенти с *Acne vulgaris* спрямо тези в контролната група***

В проучването на Akdogan et al.(2018) са включени 47 пациентки от женски пол AV, както и още 47 формиращи контролната група. При подбраните пациентки е налице съответствие по възраст. В двете групи са обследвани серумните нива на FSH, LH, Prog, E, Prol и TT в съответните фази на месечния цикъл. От получените резултати авторите установяват, че няма статистически значима зависимост между серумните нива на FSH, LH при пациентите от женски пол с AV, спрямо тези в контролната група ( $P>0.05$ ).

Значимостта на получените от нас резултати по отношение на LH и FSH не съвпада с тази докладвана от Akdogan et al(2018). Дизайнът на нашето проучване по отношение изследването на серумни нива на полови хормони е съобразен с този на горепосочените автори. Както тях и ние работим с контролна група пациентки. Съобразили сме и съответствието по възраст в двете групи. Установяваме, че 8,97% (n=7) от нашите пациенти с AV са с повишени стойности на LH в сравнение с участниците в контролната група - само 2,56% (n=2). След статистическата обработка на данните обаче се установява зависимост между повишени нива LH-хормон при участниците с AV, в сравнение тези в контролната група ( $P<0,05$ ).

Според резултатите получени от Ewadh et al.(2016) не се доказва статистическа значимост по отношение стойностите на серумните нива на LH, FSH и съотношението LH/FSH при пациентки с AV в сравнение с тези в контролната група. Въпреки това се наблюдава по-високо съотношение LH/FSH при пациентки с AV спрямо тези в контролната група. Нашите резултати подобно на тези автори установяват по-високо съотношение LH/FSH > 2:1 при пациентки с AV в сравнение с участниците от контролната група. За разлика от Edwadh et al. (2016) получените от нас резултати относно серумните нива на LH и съотношението LH/FSH са статистически сигнификантни ( $P < 0,05$ ).

В проучването на Edwadh et al.(2016), авторите докладват, че при пациентите с AV по-често се наблюдават повишени стойности на ТТ, в сравнение с резултатите на контролната група. Получените от тях данни са статистически значим ( $P = 0,03$ ). За разлика от Edwadh et al.(2016), Akdogan et al.(2018) не установяват положителна статистическа зависимост между повишените стойности на ТТ при пациентите с AV и тези в контролната група. Според получените от нас данни в групата на пациентите с AV при 16,67% ( $n = 13$ ) са доказани по-високи стойности на ТТ, спрямо 1,28% ( $n = 1$ ) в групата на здравите контроли. Налице е положителна статистическа зависимост между лабораторните данни за хиперандрогенемия в групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната група  $P = 0,003$ .

Интерес представляват резултатите от проведено за период от две години проучване в Дака, Бангладеш сред амбулаторни пациенти с AV и такива при които заболяването липсва (контролна група). Установено е, че стойностите на ТТ в серумните проби са по-често увеличени при пациентите с AV, в сравнение с контролната група. Полученият резултат има статистическа значимост ( $P < 0.001$ ), като в подкрепа на него са и получените от нас данни.

В статията на Edwadh et al. авторите сравняват тежестта на AV с повишените нива на ТТ в серума ( $P = 0,03$ ). Получените от тях резултати установяват положителна статистическа зависимост между пациентите с тежка AV и повишените стойности на ТТ. Същата зависимост тези автори докладват и при умерено тежката форма на AV ( $P = 0,04$ ). За сметка на това при пациентите с леко AV не се наблюдава такъв статистически значим резултат. Поради тези данни и в нашето проучване си поставихме за задача да определим зависимостта между тежестта на заболяването и повишените серумни нива на ТТ. Установихме, че резултатите ни са в подкрепа на Edwadh et al. Според данните, които получихме в проучваната от нас група е налице статистическа зависимост между повишените стойности на ТТ и по-тежките форми на AV ( $P < 0,05$ ).

По отношение данните ни за повишени нива на Prol. По-често хиперпролактинемия се установява при пациентките с AV, в сравнение с контролната група,  $p = 0,009$ . Поради изключително близкия дизайн на проучване на Akdogan et al.(2018) до нашето сравняваме данните си с техните. Тези автори не установяват статистическа зависимост между повишените стойности на Prol. при пациентите с AV в сравнение с тези в контролната група  $P > 0,05$ . В друго проучване на Chikwu et al. публикувано година преди това на Akdogan et al

се включват резултати за серумните нива на Prol. при пациенти от мъжки и женски пол с и без AV. Авторите използват групи пациенти, които като брой съвпадат с двете групи обследвани от нас. В техни данни също не се установява статистически значим резултат по отношение повишените стойности на Prol. в групата на пациентите с AV в сравнение с контролната. Нашите данни са в подкрепа на Zouboulis et al., 2008, които въвеждат теорията, че Prol стимулира секрецията на себум. Логично обяснение на този факт, е че себореята е вследствие на повишената пролиферация на себоцити, а фактор за този процес са именно повишените серумни нива на Prol. Въпреки това остава да се докаже, че Prol има такъв ефект *in situ*.

По отношение на данните в литературата за Автоимунни тиреоидити, повишени стойности на антитиреоидни антитела и AV има също малко разработени статии. Нашите резултати установяват положителна корелационна зависимост между повишени нива на TAT при 8,97 % (n=7) от участниците с AV, в сравнение със само 1,28% (n=1) в контролната група, (p=0,02). Според получените данни относно повишените нива на MAT се доказва, че в групата на пациентите с AV се установяват повишени стойности на MAT при 11,54% (n=9) от участниците, в сравнение със здравата контролна група, където подобни нарушения не се наблюдават - 0,00%. Отново е налице статистическа значимост p=0,009. В проведеното от нас проучване се доказва, че повишените стойности на MAT и TAT имат роля в патогенезата на AV, независимо от възрастта на пациентите. Stewart et al. подобно на нас доказват положителна статистическа зависимост между повишените стойности на MAT и TAT при групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната. Според резултатите им 32/130 (24,5%) пациенти са с увеличени нива на TAT в сравнение със здравите контроли 7/65 (10%). Със стойности на MAT над референтните граници са 24/130 (18%) пациенти с AV в сравнение с 4/65 (6%) от групата на здравите контроли. При 7/130 (5%) пациенти са установени повишени стойности на MAT и TAT едновременно в сравнение с 0/65 (0%) в контролната група. Подобно на тези автори ние също имаме случаи на едновременно повишени стойности на TAT и MAT само при пациенти с AV 8,97% (n=7) и не установяваме нито един такъв случай в контролната група. Данните ни и тези на Stewart et al. са едни от малкото в периодичната литература насочващи към нов поглед върху патогенезата на AV. Освен половите и щитовидни хормони, трябва да се обърне внимание и на стойностите на щитовидните антитела. Когато е нарушено равновесието им те не повлияват секрецията на себум, а предизвикват възпаление, като последното е част от патогенезата на заболяването.

#### ***4.6 Обсъждане на резултати от проспективно сравнително проучване за наличие инсулинова резистентност и промени в ИТМ при пациенти с AV и тези в контролната група.***

##### **4.6.1 Обсъждане на резултатите за НОМА – IR index при пациентите с AV и тези в контролната група:**

Soyuduru et al.(2019) провеждат проучване между 29 пациенти с AV и 29 пациенти съставлящи контролна група. Авторите определят наличието на инсулинова резистентност при двете



групи пациенти, чрез изчисляване на HOMA-IR index. След получаване на средни стойности на HOMA-IR за двете групи не се установява положителна статистическа зависимост между данните за по-високи стойности на HOMA-IR index при пациентите с AV 1.55 (0.58–3.64) спрямо тези в контролната група 1.43 (0.46–2.75),  $P=0.182$ . Сравняваме нашите данни с тези на Soyuduru et al.(2019), тъй като авторите използват брой пациенти близък до нашия. Те работят с подобна на използваната от нас методика за проучване наличието на инсулинова резистентност сред двете групи пациенти. Данните ни са в подкрепа на тези докладвани от Soyuduru et al.

Независимо, че са повече пациентите с AV и висока инсулинова резистентност (HOMA – IR>5) - 3,85% (n=3), в сравнение с тези в контролната група 1,28% (n=1) ние не установяваме положителна статистическа зависимост между по-честото развитие на инсулинова резистентност при пациентите с AV, в сравнение с тези в контролната група: Contingency Coeff=0.09, Pierson's R=0.07,  $\chi^2=0.77$ ,  $P=0.63$ .

В друго проучване на Nurhadi et al.(2018) между 38 пациенти с AV и 38 пациенти в контролна група отново се определя HOMA-IR index. Целта е определянето на този показател, като рисков фактор за развитието на AV. Изследват се нивата на инсулин и глюкоза на гладно, като за високи стойности на HOMA-IR index авторите приемат резултат  $\geq 2$ . В проучваната група на пациенти с AV са включени 10 мъже и 28 жени, като средната им възраст е 23.71 години. Средната стойност на HOMA-IR index при пациентите с AV  $2,63 \pm 0,29$  е по-висока от тази в контролната група  $1,71 \pm 0,26$ . Авторите установяват, че по-често се наблюдава повишен HOMA-IR index сред пациентите с AV в сравнение с контролната група. Полученият резултат е статистически значим  $P<0.001$ . Те правят извода, че повишените стойности на HOMA-IR index са част от факторите, които увеличават риска за развитие на заболяването.

В статията на Emiroglu et al.(2015) авторите работят с 243 с AV и 156 здрави доброволци формиращи контролната група. Определяли са стойностите на инсулин и кръвна захар на гладно. За оценка на данните за инсулинова резистентност е приложен HOMA-IR index. Тежестта на AV се оценява според GAGS. От получените данни става ясно, че са близки стойностите на кръвната захар в двете проучвани групи ( $82.91 \pm 9.76$  при пациентите с AV в сравнение с контролната група  $80.26 \pm 8.33$ ,  $P> 0.05$ ). Авторите установяват значително по-високи нива на инсулин на гладно сред пациентите с AV в сравнение с контролната група,  $P<0,001$ . В проведеното проучване от Emiroglu et al(2015) е налице статистически значима зависимост между по-високи средни стойности на HOMA-IR index при наличие на AV  $2.87 \pm 2.56$ , в сравнение с данните за контролната група  $1.63 \pm 0.65$  ( $P<0.001$ ). Получените данни от Emiroglu et al(2015) са сходни с тези на Nurhadi et al., но не са в съответствие с установените от нас и Soyuduru резултати.

В друго проучване на Munichandrappa et al.(2017) проведено между 45 пациенти с AV и други 45 пациенти формиращи контролната група също не се установява положителна статистическа значимост между наличието на IP и развитието на AV. Тежестта на заболяването авторите оценяват според GAGS. Изследват нивата на глюкоза и инсулин на гладно и също като нас определят HOMA-IR index. Според получените резултати те

установяват слаба положителна зависимост между тежестта на AV и повишените стойности на инсулин ( $r = 0.3$ ,  $P = 0.04$ ). Въпреки това не се докладват по-високи нива на кръвна захар  $P = 0.05$  и HOMA-IR при пациентите с AV в сравнение с контролната група  $P = 0.59$ . Авторите подобно на нас правят заключението, че IP не играе основна роля в развитието на AV при обследната група пациенти.

#### **4.6.2 Обсъждане на резултатите свързани с корелация между повишеният индекс на телесна маса и наличието на AV.**

Akdogan et al.(2018) не установяват статистически значима разлика в средните стойности на ИТМ в групата на пациентите с AV  $22.4 \pm 2.96$ , в сравнение с тези в контролната група  $21.9 \pm 4.65 \text{ kg/ m}^2$ , съответно ( $P > 0.05$ ). В получените от нас данни се доказва положителна статистически значима разлика между повишените средни стойности на ИТМ при пациентите с AV  $23,20 \pm 5,11$ , в сравнение с тези в контролната група  $21,14 \pm 3,56$ , ( $P < 0,05$ ).

В статията на Nurhadi et al.(2018) ИТМ в групата на пациентите с AV е  $21.32 \pm 3.83$ , а в контролната група е  $21.32 \pm 3.99$ . Тези автори не установяват положителна статистическа зависимост според данните за по-често наличие на свръхтегло и затлъстяване в групата на пациентите с AV, в сравнение с контролната група. Lu et al.(2017) работят с пациенти във възрастовата група от 10 до 25 години. От тях 364 са с AV, а 295 са включени в контролната група. Авторите публикуват статистически значими данни, според които след изчисляване ИТМ по-често се установява свръхтегло/затлъстяване в групата на пациентите с AV 12,6% ( $n = 46$ ), в сравнение с контролната група 6,8% ( $n = 20$ ),  $P = 0,01$ .

Нашите резултати са в подкрепа тези на Lu et al.(2017). Също, като тези автори и ние установяваме положителна статистическа зависимост спрямо наличието на по-висок относителен дял на пациентите с AV, при които е налице свръхтегло и затлъстяване 16,67% ( $n = 13$ ), в сравнение с тези в контролната група 5,13% ( $n = 4$ ),  $P = 0,03$ .

#### **4.7 Обсъждане на данните от проспективно сравнително проучване относно наличие на Синдром на Поликистозните яйчници при пациентите с AV, в сравнение с тези в контролната група.**

Асоциацията между AV и СПЯ е доказвана многократно през годините. Едно такова проучване е това на Vegim et al. проведено сред 40 жени между 15-40 години с различна степен на тежест на AV и 30 доброволки включени като контролна група на същата възраст. Авторите определят и за двете групи данни за менструална анамнеза, клинични признаци на хиперандрогенемия, анализ на стойностите на полови хормони и тазова ултрасонография. Според получените резултати не се наблюдават разлики в хормоналните профили (серумен LH и серумен FSH), но са налице значителни промени в стойностите на ТТ, както и при данните от тазовия ултразвук необходим за визуализиране на поликистозните яйчници. При 40 жени с AV 27.5% ( $n = 11$ ) са с диагностициран СПЯ. В контролната група има само една пациентка със СПЯ 3,3%. Доказва се по-висок относителен дял на СПЯ в групата на

пациентите с AV, в сравнение с контролната група. Получените за тази популация данни са статистически значими. Нашето проучване е сходно, като дизайн и данни с това на Begum et al (2012). След проведените консултации на пациентите ни с хормонални отклонения в двете групи, установяваме че при тези с AV по-често се наблюдава СПЯ 20,51% (n=16), в сравнение с контролната група пациенти 1,28% (n=1). Полученият резултат е статистически сигнификантен  $P=0,0005$ .

#### **4.8 Обсъждане на данните от епидемиологично проучване за качество на живот сред пациенти с AV от мъжки и женски пол на възраст от 14 до 40 години**

Към този момент на територията на Европа са повече проучванията отразяващи влиянието върху качеството на живот при пациенти с други хронични кожни възпалителни заболявания като Атопичен дерматит, Контактен дерматит и Псориазис вулгарис. Поради това ние решихме да проучим влиянието на друга хронично протичаща дерматоза, като AV върху различните аспекти от качеството на живот на пациентите. За целта използвахме официално валидираният на български език CADI, като в проведеното от нас проучване се установява изразен негативен ефект на AV върху качеството на живот на пациентите.

В проучването на Yap(2012) е включен брой пациенти с AV от Малайзия, близък до нашия  $n=200$ , от мъжки и женски пол, като и тук преобладава женския пол. Определена е средна стойност на CADI  $5,1 \pm 3,83$ . Този резултат показва умерено тежко повлияване на качеството на живот на пациентите вследствие на AV. Данните ни са в подкрепа на установените от Yap(2012).

При проведено проучване сред 112 пациенти от женски пол Kokandi(2010) сравнява тежестта и продължителността на AV с резултатите относно нарушеното качество на живот на пациентите. Тежестта на заболяването е определена чрез GAGS. За оценка КЖ на пациентите е прилаган въпросника CADI. Авторът не установява статистическа зависимост между продължителността на AV и нарушеното КЖ на пациентите според CADI,  $P=0,94$ . За разлика от нас Kokandi(2010) не докладва сигнификантна корелация между нарушеното КЖ на пациентите и по-тежките форми на заболяването според GAGS ( $P=0,12$ ). Отдаваме разликите в тези резултати на факта, че авторът работи само с пациенти от женски пол, както и че проучваната от него група е по-малка от нашата. Kumar et al.(2016) докладват положителна статистическа зависимост по отношение данните за увеличаване давността на AV и наблюдаваното влошено КЖ на пациентите оценено според CADI, ( $P=0,001$ ). Получените от тези автори данни са в подкрепа на нашите, като те работят с брой пациенти близък до нашия  $n=125$  и са включили, както мъже така и жени от 14 до 20-годишна възраст. Kumar et al.(2016) докладват, че при давност на заболяването повече от 1 година се влошава в сериозен негативен аспект КЖ. Водени от този резултат ние проучваме само пациенти с продължителност на AV от 2 до 10 години. Целта ни е да установим, по-подробно в какви граници според давността на заболяването е най-голям относителния дял на пациентите с тежко нарушено КЖ, определено според CADI. Според направената от нас справка в периодичната литература, резултатите ни са първите, които определят влиянието на

продължителността на заболяването, в съответни граници по години върху КЖ на пациентите.

За разлика от Kokandi(2010), в проучване проведено от Ogedegbe et al.(2014) авторите докладват положителна статистическа зависимост между тежестта на AV (определена според GAGS) и данните за нарушено КЖ получени от CADi. В проучваната от Ogedegbe et al. група от 160 пациенти (мъже и жени) от Нигерия, авторите докладват влошаване на КЖ с увеличаване тежестта на заболяването ( $r=0.24$ ,  $P=0.003$ ). При сравняване тежестта на AV според GAGS и резултатите получени от CADi Safizadeh et al.(2012) също получават данни в подкрепа на нашите. Те установяват положителна статистическа зависимост между по-тежките форми на протичане на AV и нарушенията в КЖ сред проучвана група ирански пациенти ( $P < 0.01$ ).

Подобно на Ismail et al.(2012) и ние проучваме връзката между пола на пациентите и нарушеното КЖ. За разлика от нас тези автори установяват сигнификантна корелация според данните за по-тежко изразените нарушения в КЖ (общ резултат от CADi над 8) при пациентите от женски пол, в сравнение с мъжете.

Akinboro et al.(2018) провеждат проучване сред 200 студенти с AV, при които оценяват влиянието на заболяването върху КЖ, чрез резултатите получени от CADi. Авторите докладват, че при пациентите с постинфламаторни хиперпигментации се наблюдава значително по-тежко влошено качество на живот, в сравнение с тези при които подобни лезии липсват ( $P<0.001$ ). Резултатите им по отношение на постинфламаторните хиперпигментации и КЖ са съпоставими с нашите. Освен това Akinboro et al.(2018) също, като нас не установяват статистическа зависимост между пола на пациентите и по-тежките нарушения в качеството на живот ( $P=0,57$ ).

Данните ни относно нарушенията в КЖ според CADi са първите за България разработени при сравняване тежестта на AV, чрез общо приета скала - GAGS.

## **ИЗВОДИ**

1. Най-голям е относителния дял на пациентите с *Acne vulgaris* от 14 до 19 год. Независимо от възрастта преобладават тези с умерено тежка форма на заболяването 39,04%.
2. Правопропорционана е статистическата зависимост между давността на *Acne vulgaris*, неговата тежест и развитието на постлезионални цикатрициални лезии и хиперпигментации.
3. Установява се положителна статистическа зависимост между честата консумация на мляко и млечни продукти (повече от 3 пъти седмично), шоколад, захарни изделия и храни с висок гликемичен индекс (над 55) и влошаване тежестта и протичането на *Acne vulgaris*. По-често данни за свръхтегло (ИТМ 25 – 29,9) са налице при пациентите с *Acne vulgaris*, в сравнение с контролната.
4. По-високи стойности на ТТ и DHEA-S по-често са налице при пациентките с *Acne vulgaris*, спрямо тези в контролната група.
5. Установява се сигнификантна корелация между повишените стойности на Prolactin (Prol) при пациентите с *Acne vulgaris*, в сравнение с контролната група. С увеличаване тежестта на заболяването по-често се наблюдават лабораторни данни за хиперпролактинемия.
6. Правопропорционална е статистическата зависимост между повишените стойности на ТАТ и МАТ в групата на пациентите с *Acne vulgaris*, спрямо тази на здравите доброволци. Само при пациентите с *Acne vulgaris* се доказват едновременно повишени стойности на ТАТ и МАТ.
7. По-голям е относителния дял на СПЯ и заболяванията на щитовидната жлеза (предимно Автоимунни тиреоидити) в групата на пациентите с *Acne vulgaris*, в сравнение с тази на здравите доброволци. Само при пациенти с акнеични лезии се установяват едновременно СПЯ и АИТ.
8. С увеличаване давността, тежестта на заболяването и възрастта на пациентите с *Acne vulgaris* се наблюдава по-изразен негативен ефект върху качеството на живот. Наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации водят до по-тежки нарушения в различни аспекти от качеството на живот  $P < 0.001$ .

## **Приноси**

### **1. Оригинални**

- 1.1 За пръв път в България е оценен ефекта на провокиращите етиологични фактори при Acne vulgaris и са установени особеностите сред подрастващи и възрастни пациенти в българската популация.
- 1.2 За пръв път у нас е проведено епидемиологично проучване относно корелацията между тежестта на Acne vulgaris и последващото развитие на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации.
- 1.3 За пръв път в България при пациенти с различна степен на тежест на Acne vulgaris според GAGS е приложен специфичен въпросник за качество на живот.

### **2. Научно-теоретични**

- 2.1 За пръв път в нашата страна е анализирана ролята на хиперандрогенемията, като етиологичен фактор при Acne vulgaris.
- 2.2 За пръв път у нас в клинично проучване е анализиран индекса на телесна маса при пациенти с Acne vulgaris и е сравнен с този на пациенти в контролна група.

### **3. Научно-практически и потвърдителни**

- 3.1 На базата на собствено проучване е изследвана връзката между хиперпролактинемията, повишените стойности на антитиреоидни антитела и Acne vulgaris.
- 3.2 На базата на собствено проучване и анализ на резултатите е установена корелацията между Acne vulgaris, наличието на Синдром на поликистозните яйчници и развитието на Автоимунни тиреоидити.
- 3.3 На базата на собствено проучване е установено едновременното наличие на Синдром на поликистозните яйчници и Автоимунни тиреоидити при пациенти с Acne vulgaris.

## **НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **I. Публикации в научната литература по темата на дисертационния труд**

#### **В Български периодични издания: 4 броя**

1. Цветанова Д, Стратева Д, Тодорова К, Господинов Д, Йорданова И. Acne vulgaris и Ендокринопатии. Дерматология и Венерология, 2016;3;3-7.
2. Yordanova I, Tsvetanova D, Strateva D, Yordanova-Laleva P, Gospodinov D. A case report of Adult Acne. J Biomed Clin Res, 2016; 9: 154-158.
3. Цветанова Д, Йорданова И, Господинов Д. Acne adultorum, Медик+ под печат.
4. Цветанова Д, Йорданова И, Христова П, Господинов Д. Влияние на Acne vulgaris върху качеството на живот на пациентите. Дерматология и Венерология, 2019, кн.3: 15-21.

#### **В Чуждестранни периодични издания: 1 брой**

1. Tsvetanova D, Yordanova I, Strateva D. et al. Frequency of Polycystic Ovary Syndrome and Disturbances in Thyroid Gland Function in Women with Acne Vulgaris: Hormone Profiles and Clinical Findings. International Invention of Scientific Journal, 2018; 02:296-302.

### **II. Участия в международни конференции и конгреси с постери и презентации:**

1. Dimitrova D, Strateva D, Rayanova G, Hristova I, Yordanova-Laleva P, Hristova P, Marev R, Yordanova I. Dependency between Acne vulgaris, Polycystic ovary syndrome and dysfunction of the thyroid gland. 26th EADV Congress, 13 - 17 September, 2017 Geneva, Switzerland – poster
2. Dimitrova D, Yordanova I, Hristova P, Gospodinov D. Dependency between Acne vulgaris and patient's quality of life. 24th World Congress of Dermatology, 10-15 June, 2019, Milan, Italy.

Анкетна карта №

**Клинико-епидемиологични промени при пациенти с Acne vulgaris**

**ПАСПОРТНА ЧАСТ:**

1. Три имена (Инициали) - .....

2. Пол  м  ж

3. Адрес:

4. Възраст:

Възрастова група -  14-19год.,  20-24 год.,  25-30 год.,  31-40 год.

**АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ:**

5. Продължителност на Acne vulgaris:  няма данни  от 2 до 4 години,  От 5 до 7 години,  От 7 до 10 години

6. Данни за роднини с Acne vulgaris:  няма данни  майка,  баща,  роднини по майчина линия,  роднини по бащина линия

7. Прекомерна/честа консумация на мляко и млечни продукти (повече от три пъти седмично):  няма данни  да,  не

8. Влияние на Acne vulgaris от консумацията на млечни продукти (повече от 3 пъти седмично):  няма данни,  подобряване,  влошаване,  без ефект

9. Данни за прекомерна консумация на шоколад и захарни изделия (повече от 100гр. /дневно):  няма данни  да,  не

10. Влияние на Acne vulgaris от приема на шоколад (повече от 100гр. /дневно) :  няма данни,  подобрява се,  влошава се,  без ефект

11. Данни за тютюнопушене:  няма данни  пушач,  непушач

12. Влияние тежестта на Acne vulgaris от тютюнопушенето:  няма данни,  влошаване състоянието,  подобряване,  без ефект



### ДЕРМАТОЛОГИЧЕН СТАТУС

13. Засегнати области от Acne vulgaris:  1 лице,  2 деколте,  3 гръб,  4 раменен пояс
14. Тежест на Acne vulgaris определена според Global Acne Grading System (GAGS):  1 леко  
- точки от 1 до 18,  2 умерено по тежест Acne vulgaris – точки от 19-30,  3 тежко Acne  
vulgaris 31-38т,  4 много тежко Acne vulgaris, повече от 39 точки,
15. Данни за cicatricis:  1.наличие на cicatricis,  2 липса на cicatricis
16. Вид на cicatricisите:  0 няма данни,  1 icepick,  2 rolling,  3 boxcar,  4 дълбоки  
cicatricis
17. Наличие на постлезионални пигментни лезии:  1 да,  2 не

**Благодарим Ви за участието!**

**Карта на пациенти с Акне вулгарис №**

**За проучване на тема- Доказване на зависимостта между Акне вулгарис , Синдром на поликистозните яйчници и Нарушения във функциите на щитовидната жлеза.**

Уважаема Госпожице/Госпожо, бихме искали да Ви помолим да се включите в нашето проучване, което цели да докаже връзката между проявите на Акне вулгарис, хормоналните нарушения и отклоненията във функциите на яйчниците и щитовидната жлеза. Ще бъде необходимо да ни предоставите лични данни, с цел последващ контакт с Вас в хода на проучването. Ако желаете да се откажете, може да го направите на всеки един етап от проучването и това по никакъв начин няма да повлияе отношенията между Вас и изследователите по проекта. Информацията, която ни предоставяте ще бъде класифицирана в т.нар. Досие на пациента и до нея ще имат достъп само лекарите включени в това проучване. Вашето име и лични данни няма да бъдат използвани публично. Те ще бъдат заведени в медицинската документация с определен код, който Ви гарантира абсолютна анонимност. Ако се съгласите да участвате в нашето проучване приносът Ви ще има голямо значение за по-ранното установяване на хормонални и репродуктивни нарушения.

В случай, че при Вас бъдат диагностицирани ендокринологични и/или гинекологични проблеми ще имате възможност да получите подробна информация от специалист в съответната област.

**I ПАСПОРТНА ЧАСТ**

1. Трите имена (инициали).....

2. Възраст-.....г.

-  14-19год.,  20-24 год.,  25-30 год.,  31-40 год

3. Местожителство-  няма данни,  град,  село

**II АНАМНЕЗА**

4. На каква възраст започват проявите на Акне вулгарис-.....г.

5. Продължителност на Акне вулгарис:  няма данни,  от 2 до 4 години,  От 5 до 7 години,  От 7 до 10 години

6. Кои от следните фактори влияят върху обривите-  няма данни,  пикантна храна,  консумация на шоколад и захарни изделия,  прием на медикаменти,  прием на мляко, млечни продукти  друго

6.1. Прекомерна/честа консумация на мляко и млечни продукти повече от три пъти седмично:  няма данни  да,  не

6.2. Влияние на Акне вулгарис от консумацията на млечни продукти:  няма данни,  подобряване,  влошаване,  без ефект

6.3. Данни за прекомерна консумация на шоколад и захарни изделия >100 gr./дн.  няма данни  да,  не

6.4. Влияние на Акне вулгарис от приема на шоколад:  няма данни,  подобрява се,  влошава се,  без ефект

7. Данни за тютюнопушене:  няма данни  пушач,  непушач

7.1 Влияние тежестта на Акне вулгарис от тютюнопушенето:  няма данни,  влошаване състоянието,  подобряване,  без ефект

8. Наличие на промяна в апетита-  няма данни,  да често изпитване на чувство на глад,  липса на апетит,  без промяна в апетита.

9. Как влияе менструацията върху тежестта на Акне вулгарис-  няма данни,  обостря се преди менструация,  обостря се по време на менструацията  обостря се след менструация,  не се влияе от менструацията,  други

10. Колко трае месечният цикъл (брой дни между две менструации) -  няма данни,  25-35 дни,  по-малко от 25 дни,  повече от 35 дни,  липса на менструално кървене за повече от 3 месеца.

11. Данни за състоянието на менструацията-  няма данни,  силно болезнена менструация,  менструация свързана с обилно кървене,  менструация при която има оскъдно и за кратко време кървене,  нормална менструация.

12. Наличие на промяна в теглото на пациента от началото на кожните промени до днешна дата-  няма данни,  увеличаване на теглото,  намаляване на теглото,  без промяна в теглото.

13. Данни за наличието на Акне вулгарис в семейството  Няма данни,  майка с Акне вулгарис,  баща с Акне,  роднини с Акне от страна на майката,  роднини с Акне от страна на бащата,  няма роднини с Акне.

### III СТАТУС

14. Ръст -... см.

15. Тегло-... кг.

16. Данни за стойността на Индекс на телесна маса (ИТМ, BMI) -  няма данни,  BMI < 18.5 слаби,  BMI 18.5-24.9 нормално тегло,  BMI 25-29.9 свръх тегло,  BMI > 30 затлъстяване.

17. Кожен фототип-  няма данни,  фототип 1,  фототип 2,  фототип 3,  фототип 4,  фототип 5,  фототип 6.

18. Вид кожа-  няма данни,  суха кожа,  нормална кожа,  нормална към мазна кожа,  мазна

19. Кои области ангажират акнеичните промени-  няма данни,  лице,  претернална област,  гръб,  горни крайници,  други области

20. Определяне тежестта на Акне вулгарис съгласно критериите на Global Acne Grading System (GAGS):  няма данни,  Леко Акне вулгарис - точки от 1 до 18,  Умерено по тежест Акне вулгарис – точки от 19 до 30,  Тежко Акне вулгарис – 31 -38 точки,  Много тежко Акне вулгарис – повече от 39 точки

21. Данни за цикатрикси:  наличие на цикатрикси,  липса на цикатрикси

22. Вид на цикатриксите:  няма данни,  icepick,  rolling,  boxcar,  дълбоки цикатрикси

23. Наличие на постлезионални пигментни лезии:  да,  не

### IV РЕЗУЛТАТИ получени от лабораторните изследвания:

24. Данни за стойностите на Лутеинизиращ хормон (LH)-  няма данни,  повишени стойности ..... mUI/ml,  няма отклонения от референтните граници .... mUI/ml.

25. Данни за нивата на Фоликулостимулиращ хормон (FSH)-  няма данни,  повишени стойности ..... mUI/l,  няма отклонения от нормата .... mUI/ml.

26. Наблюдават ли се отклонения в съотношението Лутеинизиращ/Фоликулостимулиращ хормон (2:1 или повече) -  няма данни,  повишени стойности (2:1 или повече),  непроменено съотношение- 1:1.

27. Данни за нивата на Тестостерон (Test)-  няма данни,  повишени стойности .... pmol/l,  намалени стойности ... pmol/l  няма отклонения от нормата .... pmol/l

28. Данни за нивата на Естрадиол (E2)-  няма данни,  повишени стойности ..... pg/ml,  намалени стойности .....pg/ml,  няма отклонения от нормата ..... pg/ml
29. Данни за нивата на Пролактин (Prol)  няма данни,  повишени стойности ....ng/ml  намалени стойности .... ng/ml  няма отклонения от нормата ..... ng/ml.
30. Данни за нивата на Дехидроепиандростендион-сулфат(DHEA-S)-  няма данни,  повишени стойности ..... umol/l,  намалени стойности ..... umol/l ,  няма отклонения от нормата ..... umol/l.
31. Данни за нивата на Прогестерон (Prog)-  няма данни,  повишени стойности ..... ng/ml,  намалени стойности ..... ng/ml,  няма отклонения от нормата ..... ng/ml.
32. Данни за нивата на Тетрайодтиронин (fT4)-  няма данни,  повишени стойности ..... pmol/l.,  намалени стойности ..... pmol/l.,  няма отклонения от нормата ..... pmol/l.
33. Данни за нивата на Тиреостимулиращ хормон (TSH)-  няма данни,  повишени стойности .... uIU/ml.,  намалени стойности .... uIU/ml. ,  няма отклонения от нормата uIU/ml.
34. Данни за стойностите на МАТ –  няма данни,  повишени стойности .... IU/ml,  няма отклонения от референтните граници – .... IU/ml
35. Данни за стойностите на ТАТ –  няма данни,  повишени стойности ... IU/ml,  няма отклонения от еферентните стойности – .....IU/ml.
36. Данни за нивата на инсулин на гладно –  няма данни,  повишени стойности,  понижени стойности
37. Данни за нивата на кръвна захар на гладно –  няма данни,  повишени стойности  понижени стойности
38. Данни за стойността на НОМА – IR, изчислена по формулата: Insulin (I) x Glucose (mmol/L)/22.5:  няма данни,  висока инсулинова резистентност повишени стойности над 5,00,  рискова зона от 2,5 до 5,  нормални НОМА-IR стойности под 2,5
39. Установява ли се наличие на Синдром на поликистозните яйчници-  няма данни,  да,  не
40. Установяват ли се хормонални и/или антоимунни нарушения във функцията на щитовидната жлеза:  няма данни,  да,  не

**Благодарим Ви за отделеното време!**

**Карта на здрави доброволци №**

**За проучване на тема- Доказване на зависимостта между Акне вулгарис, Синдром на Поликистозните яйчници и Нарушения във функциите на Щитовидната жлеза.**

Уважаема Госпожице/Госпожо, бихме искали да Ви помолим да се включите в нашето проучване, което цели да докаже зависимостта на връзката между проявите на Акне, с хормонални нарушения и отклонения във функциите на яйчниците и щитовидната жлеза. Ще бъде необходимо да ни предоставите лични данни, с цел последващ контакт със Вас в хода на проучването. Ако желаете да се откажете, може да го направите на всеки един етап от проучването и това по никакъв начин няма да повлияе отношенията между Вас и изследователите по проекта. Информацията, която ни предоставяте ще бъде класифицирана в т.нар. Досие на доброволеца и до нея ще имат достъп само лекарите включени в това проучване. Вашето име и лични данни няма да бъдат използвани публично. Те ще бъдат заведени в медицинската документация с определен код, който Ви гарантира абсолютна анонимност. Ако се съгласите да участвате в нашето проучване приносът Ви ще има голямо значение за по-ранното установяване на хормонални и репродуктивни нарушения. В случай, че при Вас самите бъдат диагностицирани подобни проблеми ще имате възможност да получите подробна информация от специалист в съответната област.

**I ПАСПОРТНА ЧАСТ**

1.Три имена (инициали).....

2.Възраст-.....

14-19год.,  20-24 год.,  25-30 год.,  31-40 год.

3.Ръст -... см.

4.Тегло-... кг.

5.Местожителство-  няма данни,  град,  село

**II АНАМНЕЗА:**

6.Колко трае месечният цикъл (брой дни между две менструации) - няма данни,  25-35дни,  по-малко от 25 дни,  повече от 35 дни,  липса на менструално кървене за повече от 3 месеца.

7. Данни за състоянието на менструацията- няма данни, силно болезнена менструация, менструация свързана с обилно кървене, менструация при която има оскъдно и за кратко време кървене, нормална менструация.

### III СТАТУС

8. Данни за BMI- няма данни, BMI<18.5 слаби, BMI 18.5-24.9 нормално тегло, BMI 25-29.9 свръхтегло, BMI>30 затлъстяване.

9. Кожен фототип- няма данни, кожен фототип 1, кожен фототип 2, кожен фототип 3, кожен фототип 4, кожен фототип 5, кожен фототип 6.

10. Тургор- няма данни, съответстващ на възрастта, намален, увеличен.

11. Еластичност- няма данни, съответстваща на възрастта, намалена, увеличена

12. Вид кожа- няма данни, суха кожа, нормална кожа, нормална към мазна кожа, мазна

### IV РЕЗУЛТАТИ получени от лабораторните изследвания:

13. Данни за стойностите на Лутеинизиращ хормон (LH)- няма данни, повишени стойности .....mUI/ml, няма отклонения от референтните граници .....mUI/ml.

14. Данни за нивата на Фоликулостимулиращ хормон (FSH)- няма данни, повишени стойности ..... mUI/l, няма отклонения от нормата ..... mUI/ml .

15. Наблюдават ли се отклонения в съотношението Лутеинизиращ/Фоликулостимулиращ хормон (2:1 или повече) - няма данни, повишени стойности (2:1 или повече), непроменено съотношение- 1:1.

16. Данни за нивата на Тестостерон (Test)- няма данни, повишени стойности ..... pmol/l, намалени стойности ..... pmol/l няма отклонения от нормата ..... pmol/l

17. Данни за нивата на Естрадиол (E2)- няма данни, повишени стойности ..... pg/ml, намалени стойности ..... pg/ml, няма отклонения от нормата ..... pg/ml

18. Данни за нивата на Пролактин (Prol) няма данни, повишени стойности ..... ng/ml намалени стойности ..... ng/ml, няма отклонения от нормата ..... ng/ml.

19. Данни за нивата на Дехидроепиандростендион-сулфат (DHEA-S)- няма данни, повишени стойности ..... umol/l, намалени стойности ..... umol/l , няма отклонения от нормата ..... umol/l.

20. Данни за нивата на Прогестерон (Prog)-  няма данни,  повишени стойности ..... ng/ml,  намалени стойности ..... ng/ml,  няма отклонения от нормата ..... ng/ml.
21. Данни за нивата на Тетрайодтиронин (fT4)-  няма данни,  повишени стойности ..... pmol/l.,  намалени стойности ..... pmol/l.,  няма отклонения от нормата ..... pmol/l.
22. Данни за нивата на Тиреостимулиращ хормон (TSH)-  няма данни,  повишени стойности ..... uIU/ml.,  намалени стойности ..... uIU/ml.,  няма отклонения от нормата ..... uIU/ml.
23. Данни за стойностите на МАТ –  няма данни,  повишени стойности над 34 IU/ml,  няма отклонения от референтните граници – до 34 IU/ml
24. Данни за стойностите на ТАТ –  няма данни,  повишени стойности ..... IU/ml,  няма отклонения от референтните стойности ..... IU/ml.
25. Данни за нивата на инсулин на гладно –  няма данни,  повишени стойности,  понижени стойности
26. Данни за нивата на кръвна захар на гладно –  няма данни,  повишени стойности .....,  понижени стойности.....,  стойностите са в референтни граници
27. Данни за стойността на НОМА – IR, изчислена по формулата: Insulin x Glucose (mmol/L)/22.5:  няма данни,  висока инсулинова резистентност повишени стойности над 5,00,  рисковата зона от 2,5 до 5,  нормални НОМА-IR стойности под 2,5
28. Установява ли се Синдром на поликистозните яйчници-  няма данни,  да,  не
29. Установяват ли се хормонални и/или антоимунни нарушения във функцията на щитовидната жлеза и проявите на Акне вулгарис.  няма данни,  да,  не

**Благодарим Ви за отделеното време!**



## Приложение 4

*Превод от английски език*

### "Въпросник за недееспособност поради заболяването акне (подготвен от Кардифския университет)"

<p>1. Били ли сте агресивни, раздразнени или смутени през последния месец поради това, че имате акне?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(а) Страшно много                  (б) Доста                  (в) Малко                  (г) Изобщо не</p>
<p>2. Мислите ли, че това, че сте имали акне през последния месец е повлияло на всекидневния ви социален живот, социални събития или отношения с членовете на противоположния пол?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(а) Много, със засягане на всички дейности                  (б) Умерено, при повечето дейности                  (в) От време на време или само при някои дейности                  (г) Изобщо не</p>
<p>3. През последния месец, избягвали ли сте обществените съблекални или носенето на бански костюм заради акнето си?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(а) През цялото време                  (б) През повечето време                  (в) От време на време                  (г) Изобщо не</p>
<p>4. Как бихте описали чувствата си вследствие вида на кожата Ви през последния месец?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(а) Много потиснат и нещастен                  (б) Обикновено притеснен                  (в) От време на време притеснен                  (г) Необезпокоен</p>
<p>5. Моля, посочете колко лошо мислите, че е акнето Ви в момента:</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>(а) Възможно най-лошо                  (б) Сериозен проблем                  (в) Незначителен проблем                  (г) Не е проблем</p>

© Cardiff Acne Disability Index. R J Motley, A Y Finlay 1992