



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“

д-р Евгени Тошев Христозов

Съвременен поглед върху диагностичните критерии и лазерната терапия на розацея и кожна демодекоза

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Научна специалност: Докторска програма

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител: Доц. д-р Ивелина Йорданова, д.м., доц. Д-р Гриша Матеев, д.м.

Плевен, 2021 г.

Съдържание

I.	Използвани съкращения.....	4
II.	Въведение.....	5
	Розацея (P).....	5
	Кожна демодекоза (КД)	5
	Връзка между кожна демодекоза и розацея	6
	Връзка на розацея и кожна демодекоза с метаболитни нарушения	6
	Лазерна терапия на розацея и кожна демодекоза	6
III	Практическа част	7
III.1	Цел и задачи на научната разработка	7
III.1.1	Цел на научната разработка	7
III.1.2	Задачи, подпомагащи постигането на поставената цел	7
III.2	Материали и методи на изследването	7
III.2.1	Клиничен материал.....	7
III.3	Методи	8
III.3.1	Микроскопски метод за диагностика на кожната демодекоза	8
III.3.2	Клиничен метод за диагностика на КД	11
III.3.3	Клинико-лабораторни методи	12
III.3.4	Терапевтични методи	13
III.3.5	Фото документация.....	14
III.3.6	Статистически методи.....	14
III.4	Етични аспекти.....	14
IV	Резултати от собствени проучвания	14
IV.1	Данни за пациентите с КД по пол, възраст и клинична форма (ПКД и ВКД)	14
IV.2	Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за дислипидемия	15
IV.3	Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на стойностите на глюкозата на гладно и НОМА IR индекс.....	16
IV.4	Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на ОГТТ.....	16
IV.5	Проследяване на резултата от ПБКП и изхода от проведената локална и/или системна акарицидна терапия при тези пациенти.....	17
IV.6	Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ПКД.....	23
IV.7	Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ВКД, асоциирана с други лицеви дерматози (acne vulgaris, dermatitis seborrhoides) и при пациенти с ВКД, асоциирана с Р (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика).	24
V.	Обсъждане	28
V.1	Обсъждане на резултатите.....	28

V.1.1 Анализ на пациентите с КД по пол, възраст и клинична форма (ПКД и ВКД).....	28
V.1.2 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за дислипидемия.	28
V.1.3 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на стойностите на глюкозата на гладно и HOMA1R индекс.	29
V.1.4 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на ОГТТ.	30
V.1.5 Анализ на ефективността на използваните клинични критерии за диагностика на КД, чрез проследяване на изхода от проведената локална и/или системна акарицидна терапия при тези пациенти.	31
V.1.6 Анализ на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ПКД.....	32
V.1.7 Анализ на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ВКД, асоциирана с други лицеви дерматози (acne vulgaris, dermatitis seborrhoides) и при пациенти с ВКД, асоциирана с Р (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика).	32
V.2 Розацея и демодекоза (РиД) – сравнение на клинични характеристики	33
V.2.1 Патологичен пристъпен еритем (ППЕ).....	33
V.2.2 Телангиектазии.....	35
V.2.3 Персистиращ еритем.....	35
V.2.4 Фоликулит, асоцииран с демодекси - папули, пустули и папулопустули	37
V.3 Предложение за клинична класификация на кожната демодекоза	40
V.3.1 Demodicosis spinulata (DS).....	40
V.3.2 Demodicosis pustulosa.....	41
V.3.3 Demodex folliculitis (Demodicosis papulopustulosa DPP).....	41
VI. Изводи.....	41
VII Приноси на дисертационния труд.....	42
VII.1 Оригинални научни приноси	42
VII.2 Научно-теоретични приноси.....	42
VII.3 Научно-практически и потвърдителни приноси	42
VIII. Научна активност на д-р Е. Христов, свързана с дисертационния труд.	43
VIII.1 Научни участия в български и международни научни форуми.	43
VIII.2 Научни публикации по темата на дисертационния труд.....	43

I. Използвани съкращения

HDL	H igh- D ensity L ipoprotein
HOMA-IR	H omeostatic M odel A ssessment for I nsulin R esistance
IPL	I ntense P ulsed L ight
LDL	L ow- D ensity L ipoprotein
SHBG	S ex H ormone B inding G lobulin
ВКД	В торична к ожна д емодекоза
ВЛ	В аскуларни Л азери
ГГ	Г люкоза на г ладно
КГ	К онтролна г рупа
КД	К ожна д емодекоза
НГТ	Н арушен к ожен т олеранс
ОГТТ	О рален г люкозо- т олерансен т ест
ОХ	О бщ х олестерол
ПБКП	П овърхностна б иопсия на к ожната п овърхност
ПЕ	П ерсистиращ е ритем
ПЕ	П ристъпен е ритем
ПКД	П ървична к ожна д емодекоза
ППЕ	П атологичен п ристъпен е ритем
ПЦЕ	П ерсистиращ ц ентрофациален е ритем
Р	Р озацея
ТВЛ	Т ерапия с в аскуларни л азери

II. Въведение

Розацея (Р)

Розацеята е заболяване, познато на дерматологията от много години. Първоначалното описание на заболяването е под термина „acne rosacea” и най-вероятно е насочено към състоянието, което днес наричаме „папулопустулозна розацея“.

Въпреки че заболяването е разпознато, изучавано и лекувано от дерматолозите от много години, за розацеята все още липсва единно определение и приета от всички класификация. Понастоящем под термина „Rosacea” дерматолозите разбират инфламаторно заболяване, което е хронично, засяга предимно центрофациалния регион и протича със зачервяване на кожата и с пристъпно зачервяване. Освен тези основни симптоми към клиничната картина се включват еритемни папули и папулопустули, както и кожна фиброза и хиперплазия, позната като “rhyma”. В голяма част от случаите към симптоматиката се добавя и засягане на очите, което може да доведе до нарушения на зрението. Този разнообразен спектър от видими и неестетични кожни изменения, съчетан с функционална дисфункция на очите, засяга негативно качеството на живот на страдащите от розацея, като води до депресия, социална фобия, стрес и чувство за срам.

Точната патогенеза на розацеята остава все още не добре изяснена. Съществуват множество доказателства за наличие на дисрегулация на вродения имунитет и кожната невро-васкуларна система, генетични фактори, участие на микроорганизми и на фактори на околната среда в отключването и влошаването на клиничните прояви. Налице е статистически значимо увеличение на заболяемостта от кожна демодекоза при пациенти със захарен диабет, артериална хипертония, онкологични заболявания, хронична бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм и hepatitis B.

Важно е да се отбележи, че метаанализът на научните публикации до 2020 година показва категорична асоциация на розацеята с артериалната хипертония и дислипидемията, но не и с исхемичната болест на сърцето и захарния диабет. Препоръчва се всички пациенти с розацея да бъдат подложени на скрининг за кардио-метаболитни нарушения, за да се постигне ранна диагностика и терапия при наличие на отклонения от нормата.

Кожна демодекоза (КД)

Въпреки че демодексите са познати на науката още от 1841 година, а на дерматологията от 1842 година, тяхната роля в кожната хомеостаза и патология остава недостатъчно изучена. Известно е, че те обитават пилосебацейните единици на кожата, проявяват негативен фототаксис, произвеждат липази, пренасят бактерии по повърхността си и съдържат ендобактерии. Съвременното мнение е, че демодексите имат симбиотична връзка с човешкия организъм, чиято имунна система е толерантна към тяхното присъствие в кожата, докато те не достигнат определена популация. След като броят на демодексите надхвърли определен критичен брой (неизвестен засега) и/или когато е налице локална или системна имunosупресия, те предизвикват разнообразни кожни промени. В този смисъл те биха могли да се разглеждат по-скоро като опортюнистични патогени.

Кожната демодекоза се асоциира с различни състояния, свързани с нарушения на кожната и вътрешна хомеостаза.

В този смисъл кожната демодекоза би трябвало да се разглежда като отделно заболяване, въпреки че в много случаи свързаните с нея обривни единици имитират други дерматози като rosacea, dermatitis periorificialis и много видове фоликулити. От клинична гледна точка кожната демодекоза може да бъде

първична и вторична, а по отношение на кожните изменения – спинулатна (протичаща с еритем и фини, подобни на спикубли фоликуларни сквами), папулопустулозна и конглобатна (нодуло-кистична).

Връзка между кожна демодекоза и розацея

Асоциацията на розацеята с кожната демодекоза е противоречива. От една страна розацеята се асоциира с повишена популация от кожни демодекси при голяма част от пациентите, а от друга кожната демодекоза е клинично неразличима от розацеята до степен, в която се обсъжда хипотезата двете заболявания да бъдат разглеждани като фенотипна изява на една и съща дерматоза. Интересен е въпросът дали всъщност всички изследвани пациенти са имали розацея, или голяма част от тях са страдали от кожна демодекоза, диагностицирана погрешно заради неясните диагностични критерии на розацеята, припокриващи се с демодекозата.

Розацеята се асоциира и с нарушения на бариерната функция на кожата, което поставя под въпрос толерантността ѝ към множество локални медикаменти. Този факт обуславя популярното използване на системни антибиотици, които повлияват бързо и успешно розацеята, но не и КД. От друга страна голям процент от пациентите с КД се повлияват бързо и успешно от приложение на локални акарициди, които биха иритирали кожата с нарушена бариерна функция на страдащите от Р. Изработването на ясни диагностични критерии по отношение на двете дерматози би позволило на практикуващите дерматолози да бъдат по-прецизни в избора на терапия и в прогнозата, която дават на своите пациенти.

Връзка на розацея и кожна демодекоза с метаболитни нарушения

Асоциацията на розацеята и демодекозата с метаболитен синдром и други социално значими хронични заболявания е известна от литературата.

Една от общите клинични характеристики на розацеята и демодекозата е персистиращия фациален еритем, който за улеснение може да се формулира като „червено лице“. Насочването на вниманието на лекарската общност и обществото като цяло към факта, че „червеното лице“ не е само козметичен дефект, а изисква специфично внимание предвид възможната му асоциация със социално значими заболявания, би изиграло голяма роля в навременната им диагностика и терапия. Такива проучвания липсват в България.

Лазерна терапия на розацея и кожна демодекоза

Използването на лазери в дерматологията има вече повече от 60-годишна история. Истинската революция на лазерната дерматохирургия започна след 1980 г., след въвеждането на теорията за селективната фототермолиза от Anderson и Parish, която позволи селективно въздействие върху прицелни структури в кожата с минимално увреждане на съседните тъкани. На тази теоретична основа лазерната терапия в дерматологията се превърна в първо средство на избор при лечение на много вродени и придобити заболявания.

Базирано на системни ревюта, терапията на розацея с монохроматична (лазери) и полихроматична (интензивна пулсова) светлина се препоръчва основно за симптоматично лечение на персистиращия еритем и телангиектазиите с ниска до умерена доказателствена стойност.

Предвид неясните диференциално-диагностични критерии за Р и КД вероятността в дерматологичната практика да бъдат използвани васкуларни лазери при пациенти с КД е много голяма. Въздействието на лазерната терапия върху пациенти с КД е слабо проучено и практически неизвестно. Нужни са допълнителни проучвания, за да се прецизира употребата на васкуларни лазери при пациенти с Р и КД.

III Практическа част

III.1 Цел и задачи на научната разработка

III.1.1 Цел на научната разработка

Проучване на епидемиологичните и клинично-морфологични особености на пациентите с кожна демодекоза и розацея в българската популация и разработване на ефективен подход при диагностиката и терапията с васкуларни лазери при тези две заболявания.

III.1.2 Задачи, подпомагащи постигането на поставената цел

1. Проучване на епидемиологичните и клинично-морфологичните особености на пациентите с КД.
2. Проучване на част от ко-морбидните характеристики (глюкозен толеранс, дислипидемия) при пациентите с КД
 - а. Проследяване на връзката на КД с лабораторни данни за дислипидемия.
 - б. Проследяване на връзката на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс.
3. Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ПКД.
4. Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ВКД, асоциирана с други лицеви дерматози (acne vulgaris, dermatitis seborrhoides) и при пациенти с ВКД, асоциирана с Р (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика).
5. Уточняване на асоциацията на кожната демодекоза със съществуваща дислипидемия и нарушен глюкозен толеранс.
6. Изясняване на мястото на васкуларните лазери в терапевтичния подход при пациенти с розацея и кожна демодекоза.

III.2 Материали и методи на изследването

III.2.1 Клиничен материал

Демографският анализ на пациентите с КД и проследяването на асоциацията на КД с лабораторни данни за дислипидемия и нарушен глюкозен толеранс се извърши на базата на ретроспективно проучване сред 141 пациенти с първична и вторична кожна демодекоза, посетили амбулаторната ни практика през 2019 и 2020 година.

Пациентите с КД бяха разделени на две групи за подробно анализиране на клиничните форми.

В група 1 бяха разпределени пациенти с първична кожна демодекоза, а в група 2 бяха разпределени пациенти с вторична кожна демодекоза, асоциирана с подлежаща лицева дерматоза като rosacea, acne vulgaris, dermatitis seborrhoides и dermatitis periorificialis.

Възрастта на изследваните пациенти беше 7 до 70 години, като изчислената средна възраст беше 32,4 г. (+/- 11,9 [стандартно отклонение]). В групата на първичната демодекоза бяха разпределени 86 (61%) пациенти (66 – 76,7 % жени) със средна възраст 34,65 г. (+/- 12,1). В групата на вторичната демодекоза бяха разпределени 55 (39%) пациенти (41 – 74,5 % жени) със средна възраст 28,93г. (+/- 10,7).

Ефективността на предложения подход при диагностиката на КД се оцени на базата на повлияване на състоянието от акарицидна, но не и противовъзпалителна терапия. Ретроспективно се анализира ефектът от приложената терапия при 32 пациенти с ПКД и 104 пациенти с ВКД.

Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ беше извършен ретроспективно при 32 пациенти с ПКД, както и при 34 пациенти с ВКД, асоциирана с Р, диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика.

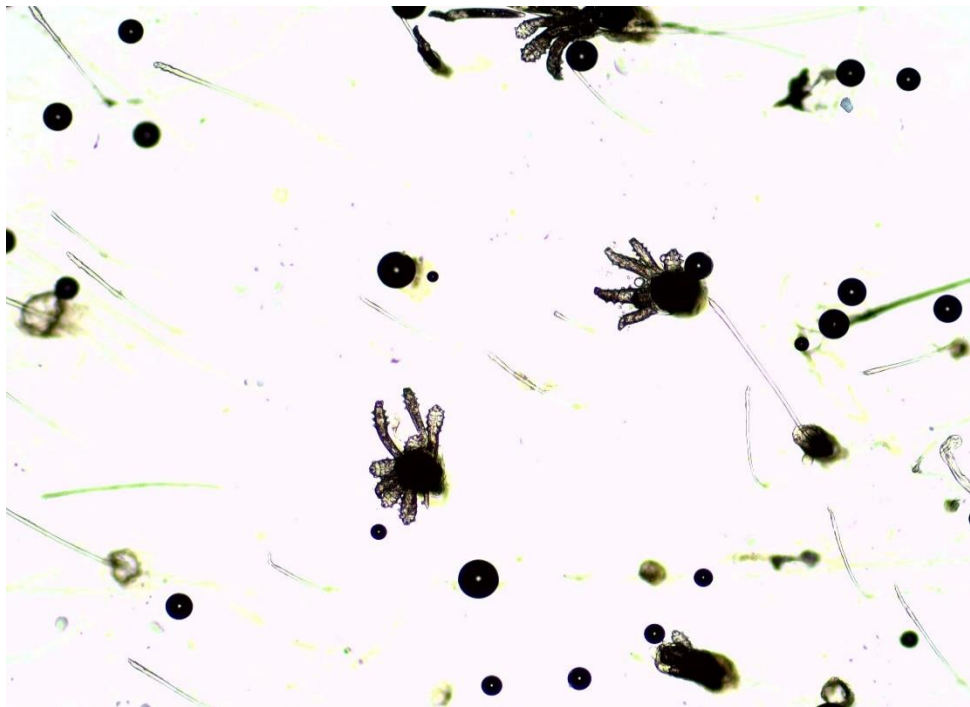
III.3 Методи

III.3.1 Микроскопски метод за диагностика на кожната демодекоза

Предвид незначителната разлика в чувствителността и специфичността на ПБКП 1 и ПБКП 2, съчетана с увеличения дискомфорт за пациента при извършването на последната, в нашето проучване обективизирахме микроскопски кожната демодекоза с помощта на ПБКП 1 по следния практически алгоритъм:

1. С помощта на перманентен маркер се начертава квадрат с размери 1/1 см на стандартно предметно стъкло.
2. Обратната страна на предметното стъкло се почиства с разтвор на етер.
3. В рамките на начертания квадрат се разстилат две-три капки цианоакрилатно (секундно) лепило.
4. Избира се участък от кожата, който трябва да бъде изследван. При хомогенно разпределени патологични промени по лицето, пробата се взема от латералните участъци на глабеларния регион, за да се избегне дразненето на очите от изпаренията на лепилото. Когато се налага да се изследва букалната област, молим пациента да държи очите си затворени по време на изследването.
5. Почистяваме избрания за изследване кожен участък с марля, напоена с етер.
6. Притискаме предметното стъкло с намазаната със секундно лепило повърхност към почистената област от кожата за 1-2 минути.
7. След изтичане на времето, предметното стъкло се отлепя от кожата с плавно и внимателно движение, така че изсъхналото лепило да остане на предметното стъкло.
8. Върху засъхналото секундно лепило се накапват няколко капки имерсия и се поставя покривно стъкло.
9. След няколко минути покривното стъкло се притиска внимателно и се наблюдава на светлинен микроскоп. Наличието на повече от 5 демодекса в изследваното поле се отчита като позитивен резултат.

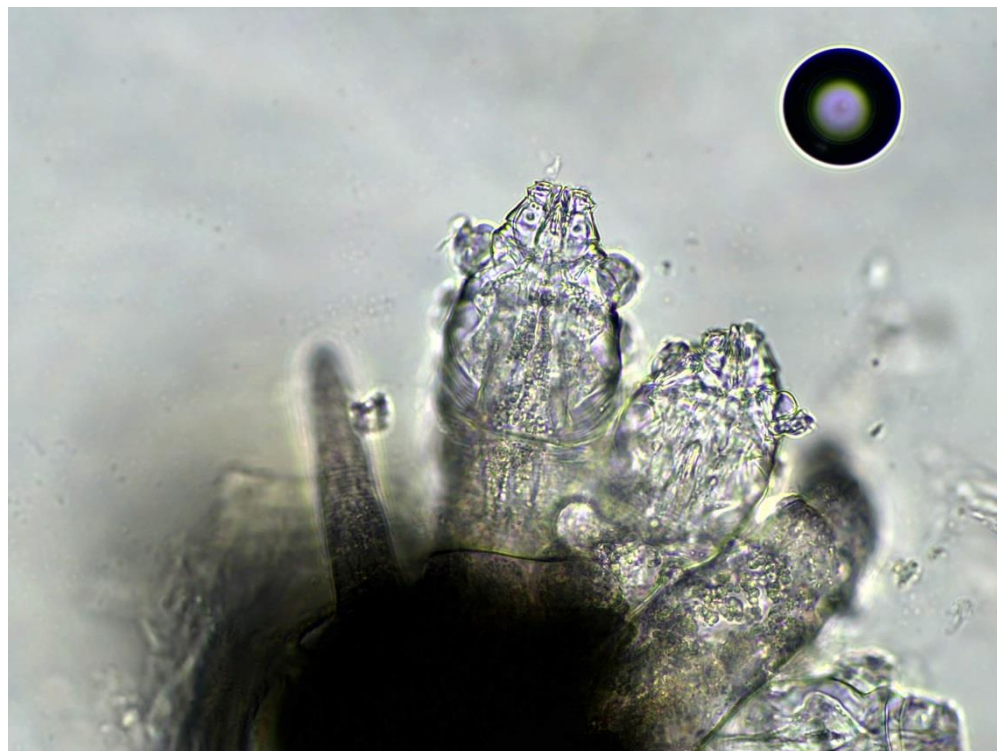
Фигура 1: Позитивна ПБКП с наличие на повече от 18 демодекса от 5 космено-мастни фоликула на зрително поле при увеличение 10x4.



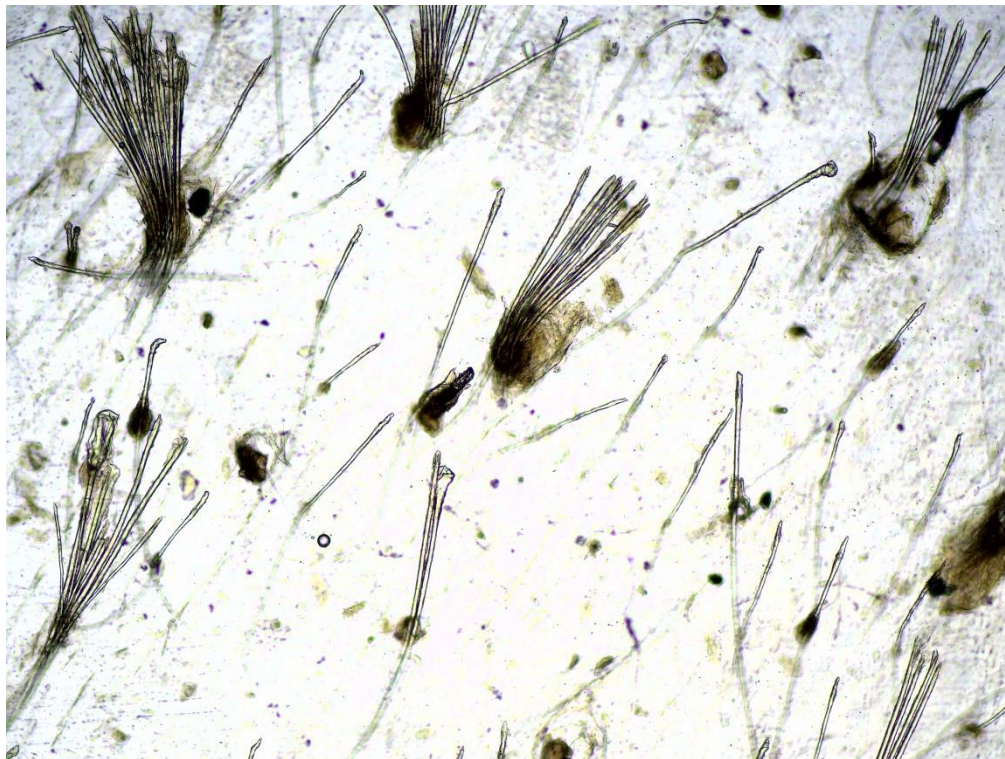
Фигура 2: Позитивна ПБКП с наличие на 8 демодекса от един космено-мастен фоликул при увеличение 10x20.



Фигура 3: Позитивна ПБКП с наличие на 5 демодекса само от един космено-мастен фоликул при увеличение 10x40.



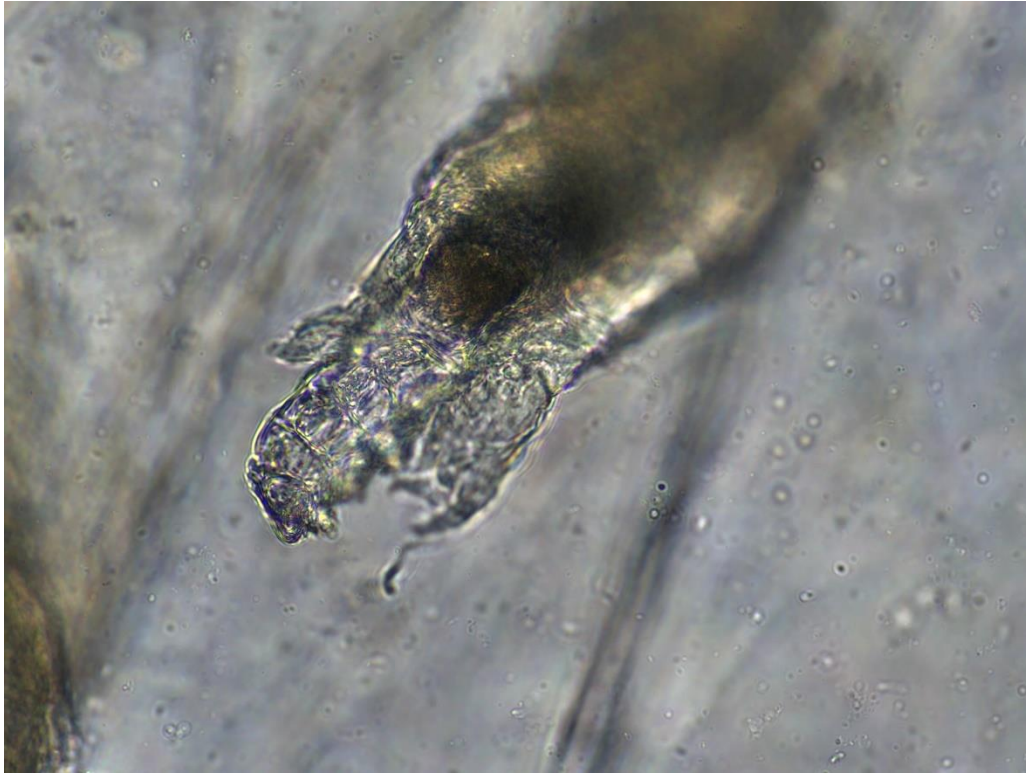
Фигура 4: Негативна ПБКП с наличие на един демодекс от повече от 10 космено-мастни фоликула при увеличение 10x4.



Фигура 5: Негативна ПБКП с наличие на един демодекс от 1 космено-мастен фоликул при увеличение 10x20.



Фотография 6: Негативна ПБКП с наличие на един демодекс от един космено-мастен фоликул при увеличение 10x40.



III.3.2 Клиничен метод за диагностика на КД

Клинични методи за диагностициране на първична кожна демодекоза се дефинира със следните клинични критерии:

1. Абнормно увеличено количество демодекси в активните лезии и околната кожа, демонстриращо се чрез:
 - a. Типичен перифоликуларен еритем и/или
 - b. Микроскопско изследване (позитивна повърхностна биопсия на кожната повърхност с брой на демодексите $> 5/\text{cm}^2$) и/или
 - c. Наличие на желатинозни „запушалки“ или множество опистозоми под формата на белезникави филаменти във фоликуларните отвърстия (фоликуларни сквами или спикули), обективизирани дерматоскопски или с помощта на спектрофотографски анализ с Visia®Skin Analysis, Canfield Scientific, USA.
2. Липса на друго съпровождащо кожно заболяване с подобна клинична изява:
 - a. Изключване на *acne vulgaris* чрез липса на ретенционни лезии (затворени и отворени комедони);
 - b. Изключване на *rosacea* чрез липса на розацейна диатеза (абнормен пристъпен фациален еритем) с или без центрофациални телангиектазии;
 - c. Изключване на *dermatitis periorificialis* на базата на типична локализация на обрива назолабиално, лабиоментално и периорбитално;
 - d. Изключване на *dermatitis seborrhoides* чрез липса на мазни сквамокрусти на еритемна основа параназално.

3. Повлияване само от локална акарицидна монотерапия без допълнително локално и/или системно антибиотично или противовъзпалително лечение.

Клинични методи за диагностициране на вторична кожна демодекоза се дефинира като абнормно увеличено количество демодекси, доказано с описаните по-горе методи, съпровождащо подлежаща лицева дерматоза:

1. Acne vulgaris, доказано с наличие на ретенционни лезии (затворени и отворени комедони);
2. Rosacea, доказана чрез наличие на розацейна диатеза (абнормен пристъпен фациален еритем) с или без центрофациални телангиектазии.
3. Dermatitis periorificialis, доказан чрез типична локализация на обрива назолабиално, лабиоментално и периорбитално.
4. Dermatitis seborrhoides, доказан чрез наличие на мазни сквамोकрусти на еритемна основа параназално.

III.3.3 Клинико-лабораторни методи

1. Метод за количествено определяне серумните нива на Инсулин

Използвахме тест за електрохемилюминисцентен имунен анализ "ECLIA", предназначен за употреба с имунологичните анализатори Elecsys и Cobas e. Изследванията са извършени на автоматичен имунологичен анализатор Cobas e 411 с реактиви на Roshe Diagnostics.

Принцип: определянето се извършва със „сандвичев“ имунохимичен анализ, като резултатите се определят чрез калибрационна крива, която се генерира специфично за анализатора чрез двуточкова калибрация и еталонна крива взета от баркода на реактива.

Материал за изследване: серум (кръв, взета с епруветка, съдържаща сепарационен гел) и извършване на анализа веднага след отделяне на серума.

Референтни граници: 2.6 – 24.9 $\mu\text{U/mL}$ (17.8 – 173 pmol/L)

Граница на откриване (L_d): - 0.2 $\mu\text{U/mL}$ (1.39 pmol/L) (границата на откриване отговаря на най-ниската концентрация на аналит, която може да се открие).

Обхват на измерване 0.2 – 1000 $\mu\text{U/mL}$ (1.39 – 6945 pmol/L)

Аналитична възпроизводимост: CV% в серия – 1.1%, 1.4 %; CV% във време – 2.5 %, 2,8%

2. Количествено определяне на биохимичните показатели - кръвна захар, холестерол, LDL и HDL холестерол, триглицериди извършихме с тест-набори на фирмата Roche Diagnostics, предназначени за клинично-химичен анализатор Cobas Integra 400 Plus, представляваща напълно автоматизирана, интегрирана (четири измервателни принципа – фотометрия, турбидиметрия, флуоресценция, йон-селективен анализ) система за определяне на класически клинично-химични показатели с висока производителност и гъвкавост. Наборите на фирмата Roche за определяне на споменатите показатели на клинично-химичния анализатор Cobas Integra 400 Plus се основават на препоръчани от IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), SFBC (Société Française de Biologie Clinique) и DGKC (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie) методи, утвърдени у нас от Националния стандарт по Клинична лаборатория.

Кръвта за определяне на биохимичните показатели вземахме при строго спазване на изискванията на преаналитичната фаза – сутрин, на гладно между 7.30 и 9.30 часа, след 12-14 часова хранителна пауза, при пълно психично и моторно спокойствие. Използвахме вакутейнери за серум със сепарационен гел, които центрофугирахме веднага след вземане на кръвта. Не сме съхранявали биологичния материал, изработвахме показателите веднага след отделяне на серума и предавахме резултатите в рамките на същия работен ден. С това избягвахме повлияването на резултатите, особено на кръвната захар, от по-

продължително съхраняване. Избягвахме и всички интерфериращи фактори (напр. при хемолизиран серум е вземана нова кръв).

Метод за определяне на кръвна захар - двустъпален ензимен референтен метод с хексокиназа и UV детекция.

Референтни граници: 3.05 – 6.1 mmol/L

Граница на откриване: (L_d): 0.03 mmol/L

Обхват на измерване: 0.11-41.6 mmol/L

Аналитична възпроизводимост: CV% в серия – 1.2 %, 1.1 %; CV% във време – 1.2 %, 1.1%.

Метод за определяне на холестерол - тристъпален ензимен колориметричен метод.

Референтни граници: във връзка с оценка на риска се приемат:

Нисък риск (желателни) стойности: < 5,2 mmol/L

Граничен риск: 5.2 – 6.2 mmol/L

Висок риск: > 6.2 mmol/L

Граница на откриване: (L_d): 0.009 mmol/L

Обхват на измерване: 0.1 – 20.7 mmol/L; след разреждане – 0 – 207 mmol/L

Аналитична възпроизводимост: CV% в серия – 1.1 %, 1.3 %; CV% във време – 2.2 %, 2.5 %

Метод за определяне на LDL холестерол - хомогенен многостъпален ензимен колориметричен тест.

Референтни граници:

Нисък риск (желателни) стойности: < 3.36 mmol/L

Граничен риск: 3.26 – 4.13 mmol/L

Висок риск: > 4.13 mmol/L

Граница на откриване: (L_d): 0.01 mmol/L

Обхват на измерване: 0.10 – 14,2 mmol/L ензими и декстран сулфат

Аналитична възпроизводимост: CV% в серия – 1.4 %, 1.8 %; CV% във време – 1.9 %, 2.1 %

Метод за определяне на HDL холестерол – хомогенен ензимен колориметричен тест.

Референтни граници:

Нисък риск (желателни) стойности: жени > 1.68 mmol/L; мъже > 1.45 mmol/L

Граничен (умерен) риск: жени 1.15 – 1.68 mmol/L; мъже 0.90 – 1.45 mmol/L

Висок риск: жени < 1.15 mmol/L; мъже < 0.90 mmol/L

Граница на откриване: (L_d): 0.01 mmol/L

Обхват на измерване: 0.08 – 3.12 mmol/L

Аналитична възпроизводимост: CV% в серия – 1.4 %, 1.1%; CV% във време – 2.2 %, 2.3%

III.3.4 Терапевтични методи

Медикаментозната терапия на КД беше провеждана, съобразно индивидуалните особености на пациентите по отношение на поносимост, цена и комфорт на терапията. Бяха използвани препоръчаните в научната литература акарицидни средства като Ivermectin 1%, Benzyl benzoate 15-30%, Sulfur praecipitatum 10%. Съпровождащата терапия с медицинска козметика имаше за цел фотопротекция, възстановяване и поддържане на бариерните функции на лезионната кожа и в редки случаи – маскиране на клиничните прояви на заболяването.

Лазерната терапия с васкуларни лазери при пациенти с КД се проведе с VBeam Perfecta (Candela™), като използваните работни параметри бяха адаптирани за актуалния дерматологичен статус на пациента и се основаваха на принципите на теорията за селективната фототермолиза за използване на медицински лазери в дерматологията. Непосредствената кожна реакция, която беше търсена, се изразяваше в преходна пурпура в областите с персистиращ еритем и бланширане или перманентна пурпура по хода на обработването на видимите телангиектазии. Процедурите се провеждаха на интервал не по-къс от 20 дни и не по-дълъг от 40 дни. Преди всяка четвърта процедура се провеждаше анализ с Visia®Skin

Analysis, Canfield Scientific, USA и контролен преглед със специалист дерматолог. При липса на значимо подобрене, изпреварващо монотерапията с медикаменти, лазерната терапия с ВЛ се прекратяваше.

III.3.5 Фото документация

Фотографската документация на състоянието на пациентите с КД преди, по време и след края на терапията беше извършвана с помощта на Visia®Skin Analysis, Canfield Scientific, USA, позволяващ стандартизирани фотографии с висока разделителна способност, позволяващи да се наблюдават големи детайли по кожата повърхност. Използването на поляризирана светлина премахва отблясъците от кожата, което улеснява обективизирането на патологичните промени и резултатите от терапията. Оценката на ефекта от терапията беше провеждана на базата на анализ на направените фотографии със стандартна и поляризирана светлина, даващо възможност за обективна и детайлна оценка на дерматологичния статус.

III.3.6 Статистически методи

Получените данни са въведени и обработени статистически с пакета програми IBM SPSS Statistics 25. Използвани бяха следните методи:

- ✓ Описателна статистика за качествени и количествени променливи.
- ✓ Непараметричен тест хи-квадрат с точен тест на Фишер за оценка на хипотези.
- ✓ За оценка на нормалност на разпределение беше използван тестът на Колмогоров–Смирнов и на Шапиро–Уилк при извадки с обем по-малък от 60.

Непараметричен тест за сравняване на независими извадки на Mann-Whitney при променливи с разпределения различни от нормалното. При променливи с нормално разпределение беше използван t тест на Student.

Във всички анализи е използвано ниво на значимост за приемане на статистическа значимост $P < 0,05$.

III.4 Етични аспекти

Всички пациенти, провеждащи лазерна терапия с ВЛ, подписваха информирано съгласие, предоставящо информация за потенциалните ползи от терапията, възможните странични ефекти, нуждата от фотопротекция и специфична грижа за кожата по време на лазерната терапия, очаквания терапевтичен ефект и минималния брой процедури, нужни за постигането му.

IV Резултати от собствени проучвания

IV.1 Данни за пациентите с КД по пол, възраст и клинична форма (ПКД и ВКД)

В рамките на проучването бяха анализирани 141 пациенти на възраст от 7 до 70 години. Средната възраст на пациентите с КД беше 32,4 г. (+/- 11,9 [стандартно отклонение]). В групата на първичната демодекоза бяха разпределени 86 (61%) пациенти (66 – 76,7 % жени) със средна възраст 34,65 г. (+/- 12,1). В групата на вторичната демодекоза бяха разпределени 55 (39%) пациенти (41 – 74,5 % жени) със средна възраст 28,93г. (+/- 10,7). Данните са посочени в **Таблица 5**.

IV.1.1 Разпределение на пациентите с КД по пол и клинична форма (първична КД и вторична КД)

Прави впечатление, че в нашето проучване жените с КД (107 - 75,9%) са повече от мъжете с КД (34 – 24,1%).

Статистическият анализ показва, че тази разлика в съотношението жени/мъже с КД е статистически значима с $P < 0,05$ ($< 0,0001$ измерена стойност), като този факт е валиден за първичната, вторичната демодекоза и за общата група на първична и вторична демодекоза.

Таблица 5 Разпределение на пациентите с КД по пол

	Жени	Мъже	P-стойност
Първична КД	66 – 76,7 %	20 – 23,3%	<0,0001
Вторична КД	41 – 74,5 %	14 – 25,5%	<0,0001
Общо КД	107	34	<0,0001

IV.1.2 Разпределение на пациентите с КД по възраст и клинична форма (първична КД и вторична КД)

По отношение на възрастта установихме, че в изследваната от нас група пациентите с вторична КД са по-млади от тези с първична КД.

Анализът на данните показва, че разликата във възрастта между пациентите с първична и вторична КД е статистически значима $P > 0,05$ (0,0024), както при жени $P > 0,05$ (0,013), така и при мъже $P > 0,05$ (0,043). Този факт е валиден за първичната, вторичната демодекоза и за общата група на първична и вторична демодекоза.

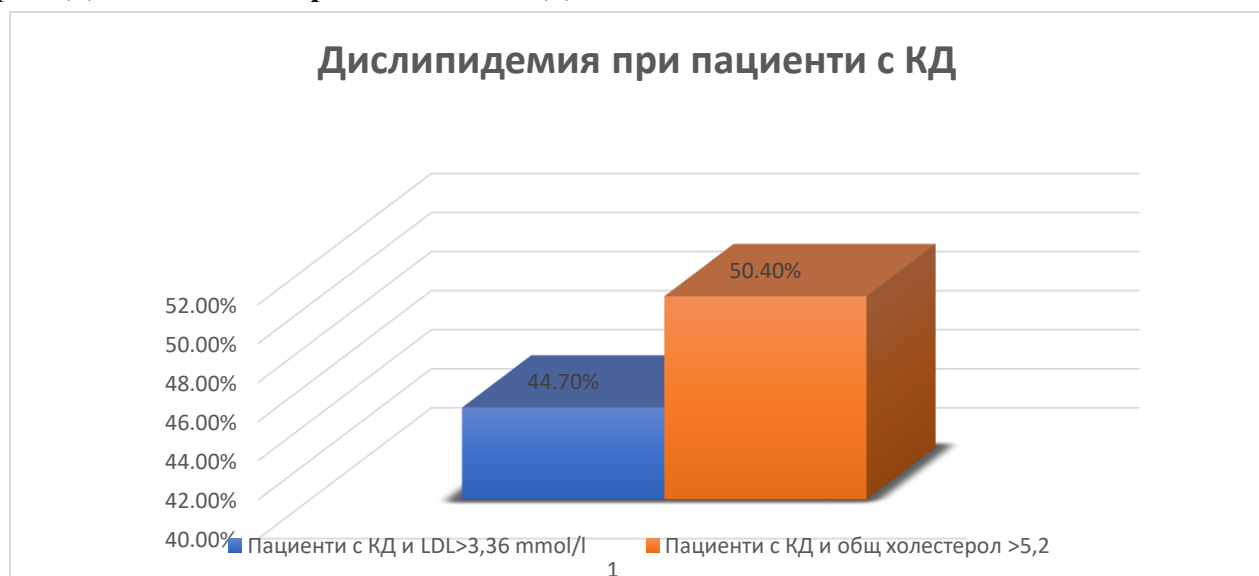
Таблица 6 Разпределение на пациентите с КД по възраст

	Първична - ПКД	Вторична - ВКД	P-стойност
Жени	35,24 +/- 12,2	29,6 +/- 10,4	0,013
Мъже	32,7 +/- 11,7	27,00 +/- 11,6	0,043
Общо	34,65 +/- 12,1	28,93 +/- 10,7	0,0024

IV.2 Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за дислипидемия.

Общият холестерол и LDL бяха измерени при всички 141 пациенти от проучването. Абнормни стойности на LDL (над 3,36 mmol/l) бяха отчетени при 63 пациенти (44,7%) от пациентите с КД, а на общия холестерол (над 5,2 mmol/l) бяха измерени при 71 пациенти 50,4% от пациентите с КД. Данните са показани на **Фигура 7**.

Фигура 7. Дислипидемия при пациенти с КД



IV.3 Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на стойностите на глюкозата на гладно и НОМА IR индекс

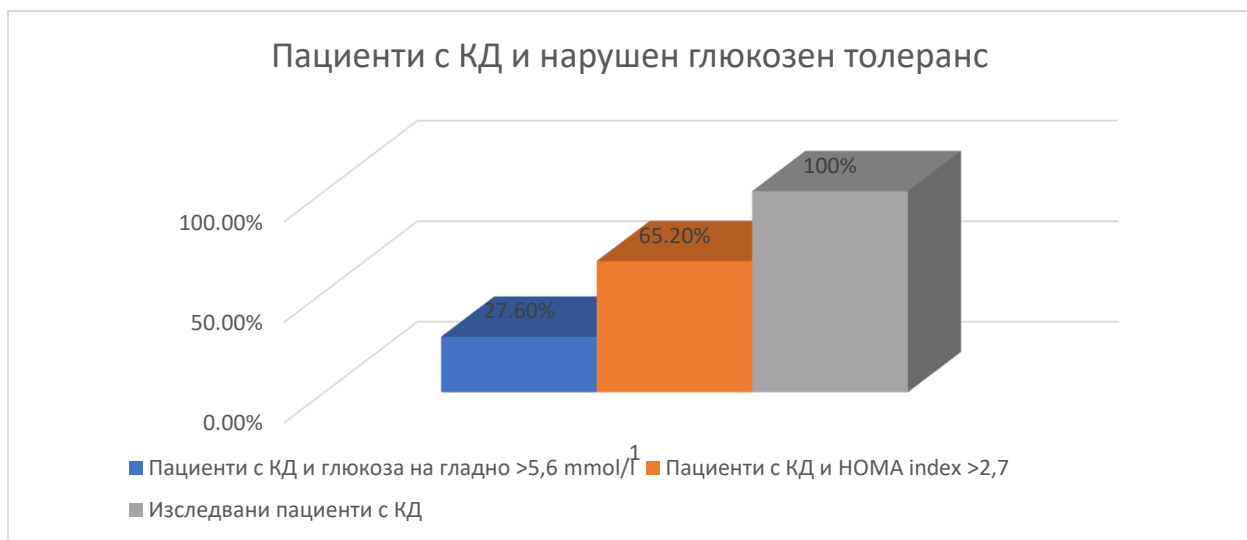
Поради технически затруднения (отказ на пациентите от провеждане на изследването) глюкоза на гладно беше измерена при 123-ма от пациентите, а инсулин на гладно (нужен за НОМА-IR) беше измерен само при 102-ма от пациентите ни. Тоест по отношение на изследването на НОМА-IR индекс сме изследвали 102 пациенти.

Нарушен глюкозен толеранс (НГТ), дефиниран като инсулинова резистентност при НОМА-IR индекс над 2,7, както и предиабет/диабет при стойности на глюкозата на гладно над 5,6 mmol/l, бяха установени съответно при 65,2% и 27,6% от пациентите с КД. Тези данни се демонстрират в Таблица 7 и Фигура 8.

Таблица 7. Нарушен глюкозен толеранс диагностициран чрез изследване на стойностите на глюкозата на гладно и НОМА-IR индекс.

Показател	Брой пациенти с КД и НГТ	Пропорция на пациенти с КД и НГТ	Общ брой изследвани пациенти с КД
Глюкоза на гладно > 5,6	34	27,6%	123/100%
НОМА-IR index > 2,7	66	65,2%	102/100%

Фигура 8. Пациенти с КД и нарушен глюкозен толеранс



IV.4 Проследяване на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на ОГТТ.

Предвид очевидната тенденция към НГТ при пациентите с КД, установен от нас чрез изследване на кръвната глюкоза на гладно и НОМА-IR индекс, решихме да проверим тези данни и чрез „златния стандарт“ в ендокринологията за диагностика на НГТ – ОГТТ (стойностите на глюкозата над 7,8 mmol/l на 120-та минута от обременяването).

Оказва се, че въпреки установената тенденция към НГТ, установена чрез наднормени стойности на глюкозата на гладно и абнормен HOMAIR индекс съответно при 27,6% и 65,2% от изследваните пациенти с КД, индивидите с КД и отклонения в ОГТТ (стойностите на глюкозата на 120-та минута от обременяването над 7,8 mmol/l), са значително по-малко. Представените данни са описани в **Таблица 9**.

Таблица 9. Нарушен глюкозен толеранс, диагностициран чрез ОГТТ.

Показател	Брой изследвани пациенти с КД	Съотношение на изследвани пациенти с КД
Предиабет	8/109	7,3%
Диабет	3/109	2,8%
Предиабет и диабет	11/109	10,1%

IV.5 Проследяване на резултата от ПБКП и изхода от проведената локална и/или системна акарицидна терапия при тези пациенти.

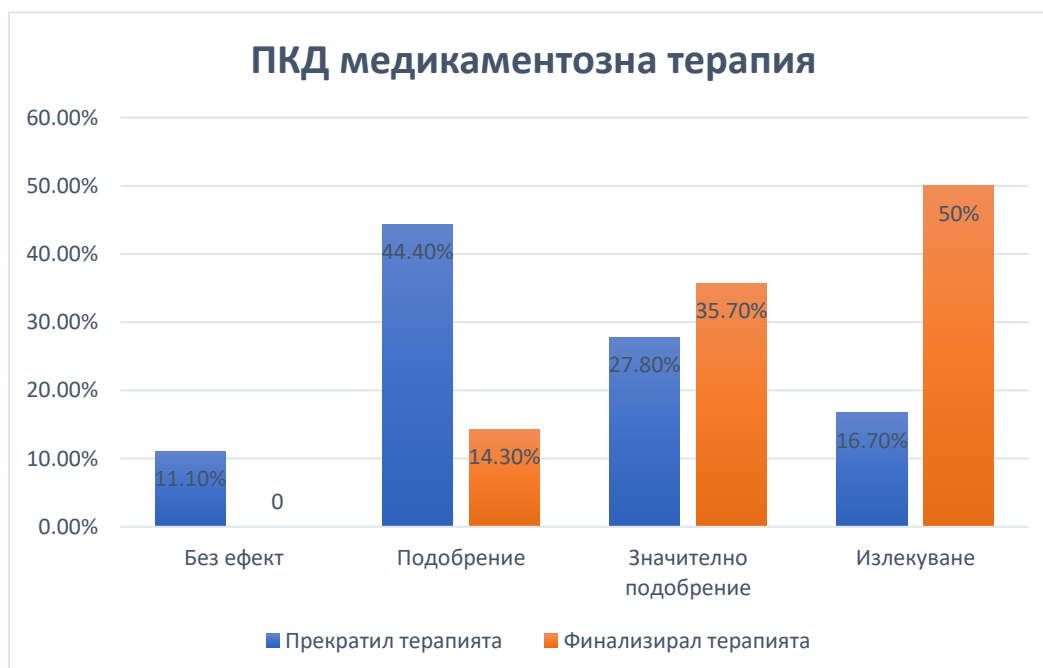
За да установим ефективността на използваните критерии за успешна диагностика на КД, използвахме ПБКП, както и един от постулатите за дефиниране на ПКД – „...повлияване от чиста акарицидна, но не и от противовъзпалителна локална и/или системна терапия.“ За по-голяма прецизност разделихме изследваните пациенти на две групи – пациенти с ПКД и такива с ВКД. Анализирани са **32 пациенти с ПКД**, от които 14 (43,8%) са финализирали терапията. От тези 14 пациенти 7 (50%) са излекувани, 5 (35,7%) имат значително подобрене и 2 (14,3%) имат подобрене. Всички 14 пациенти са демонстрирали позитивна ПКБП с наличие на повече от 5 демодекса на квадратен сантиметър от лезионна кожа преди началото на терапията. Прави впечатление, че след финализирането на терапията ПБКП е негативна при всички пациенти, което не корелира със степента на подобрене. В тази група, които са финализирали терапията нямаме пациенти, при които да се наблюдава липса на клиничен ефект. Всички пациенти, които са финализирали предписаната акарицидна терапия, имат подобрене или са излекувани.

От тази група 18 човека (56,3%) не са финализирали терапията, поради някаква причина. От тези 18 пациенти 3 (16,7%) са излекувани, 5 (27,8%) имат значително подобрене и 8 (44,4%) имат подобрене. В тази група, които не са финализирали терапията вече имаме 2 (11,1%) пациенти, при които се наблюдава липса на ефект. ПБКП е била позитивна при всичките 18 пациента и остава положителна и след провеждането на терапията, която е била недостатъчна като продължителност. Казано по друг начин, всеки девети пациент, който не е финализирайл терапията, е без ефект. Всъщност финализирането на терапията (тоест успешният изход от терапията) е пряко свързано с нейната продължителност. Тоест пациентите, които са финализирали терапията, са я провеждали достатъчно дълго за всеки един индивидуален случай. Наблюдаваната тенденция, успешната терапия да се асоциира с нейната продължителност, е статистически значима ($P=0,047$). Представените данни са посочени в **Таблица 10** и **Фигура 9**.

Таблица 10. ФТ и ИТ пациенти

		ИТ Изход от терапията.				Общо
		0 без ефект	1 подобрене	2 значително подобрене	3 излекуване	
ФП Финализиран терапията.	0 Брой	2	8	5	3	18
	Не % във ФП Финализиран терапията.	11,1%	44,4%	27,8%	16,7%	100,0%
	% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	80,0%	50,0%	30,0%	56,3%
	1 Брой	0	2	5	7	14
	Да % във ФП Финализиран терапията.	0,0%	14,3%	35,7%	50,0%	100,0%
	% в ИТ Изход от терапията.	0,0%	20,0%	50,0%	70,0%	43,8%
Общо	Брой	2	10	10	10	32
	% във ФП Финализиран терапията.	6,3%	31,3%	31,3%	31,3%	100,0%
	% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Фигура 9. Пациенти с ПКД медикаментозна терапия





Фигура 10. Пациент с *Demodicosis erythematosa et papulopustulosa* преди и след медикаментозна акарицидна терапия.



Фигура 11. Пациент с *Demodicosis spinulata* преди и след медикаментозна терапия с локални акарициди.



Фигура 12. Пациентка с Demodicosis erythematosa преди и след медикаментозна терапия с локални акарициди



Фигура13. Пациентка с първична еритематозна и папулопустулозна демодекоза преди и след локална акарицидна терапия

Фигура 10. Пациентката с Demodicosis erythematosa et papulopustulosa преди и след медикаментозна акарицидна терапия - прави впечатление подобряването и на блефарита, водещ до рецидивиращ халацион в миналото. Резултатите от ПБКП корелират с клиничната находка - позитивна преди началото на терапията и негативна след края. Две години след края на терапията пациентката остава без оплаквания.

Фигура 11: При Пациента с Demodicosis spinulata преди и след медикаментозна терапия с локални акарициди. Резултатите от ПБКП корелират с клиничните. Фоликуларните сквами, корелиращи с опистозомите на кожните демодекси, са ясно видими на снимката вляво, отразяваща състоянието преди терапията.

Фигура 12: При пациентка с Demodicosis erythematosa преди и след медикаментозна терапия с локални акарициди. Резултатите от ПБКП корелират с клиничните. Правят впечатление типичните за кожната демодекоза милиарни пустулки без връзка с отворстие на пило-себацеен фоликул.

Фигура13: При пациентка с първична еритематозна и папулопустулозна демодекоза преди и след локална акарицидна терапия прави впечатление подобряването на еритема букално, но влошаване на фоликулитните промени назално, които предполагат по-дълбоко ангажиране на пило-себацейната единица, изискващо системна терапия. ПБКП е позитивна преди терапията и негативна след, което не корелира с клиничната находка.

Анализирани са **104 пациенти с ВКД**, диагностицирани с помощта на диагностичните критерии, предложени от нас и описани в „Методи“, от които 32 (30,8%) са финализирани терапията. От тези 32 пациенти 20 (62,5%) са излекувани, 9 (28,1%) имат значително подобрене и 3 (9,4%) имат подобрене.

При 29 (90,6%) от тях ПБКП е била позитивна преди началото на терапията и отново при всички 32 (100%) ПБКП е била негативна в края на терапията. В тази група, които са финализирали терапията нямаме пациенти, при които да се наблюдава липса на ефект. Всички пациенти, които са финализирали предписаната акарицидна терапия имат подобрене или са излекувани.

От тази група 72 човека (69,2%) не са финализирали терапията поради някаква причина. От тези 72 пациенти 15 (20,8%) са излекувани, 25 (34,7%) имат значително подобрене и 27 (44,4%) имат подобрене. В тази група, които не са финализирали терапията, вече имаме 3 (4,2%) пациенти, при които се наблюдава липса на ефект и 2 (2,8%) пациенти, при които имаме рецидив. Казано по друг начин 5 човека (7%) от пациентите с вторична демодекоза, които са си прекъснали терапията, имат липса на ефект или подобряване, последвано от рецидив. В тази група ПБКП е била позитивна при 65 (90,2%) от пациентите преди началото на терапията и остава позитивна при 48 (66,7%) от провелите терапията.

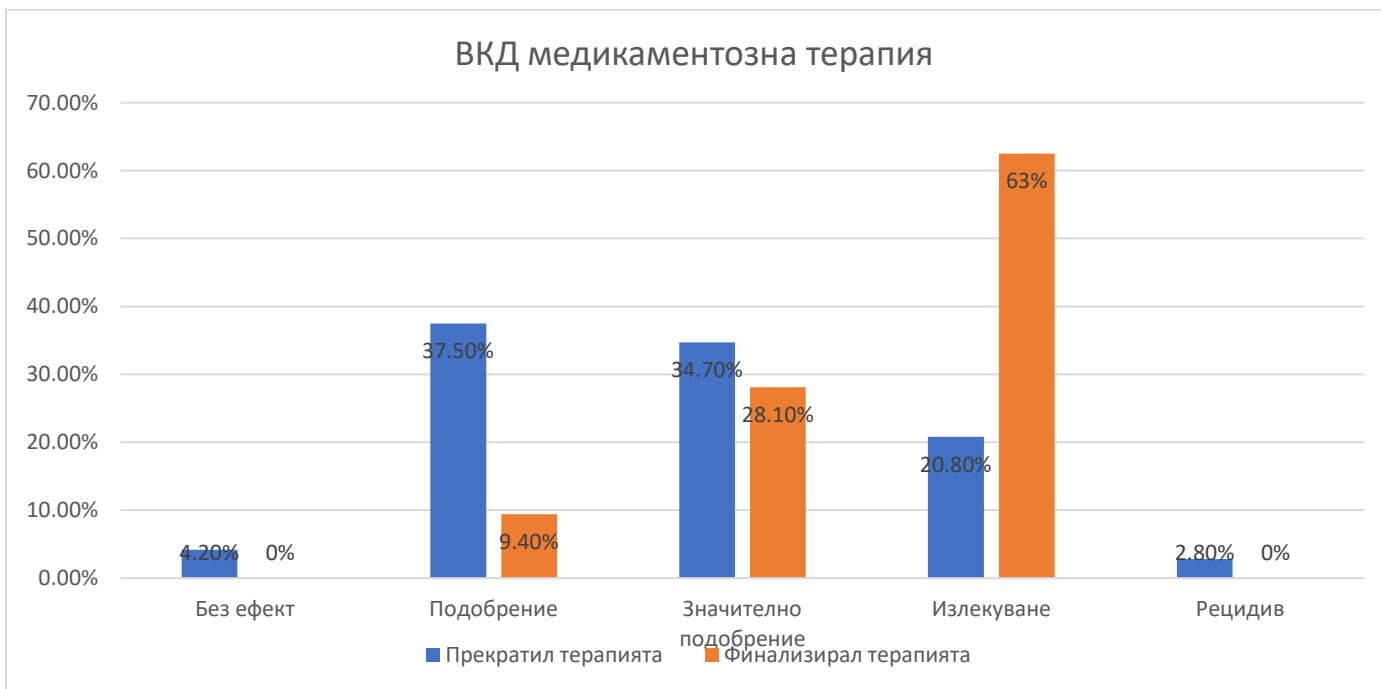
При групата на вторичната демодекоза може да се заключи, че успехът от проведената терапия е свързан с продължителността ѝ. Тоест пациентите, които са финализирали терапията, са я провеждали достатъчно дълго за всеки един индивидуален случай, така че ефектът да бъде позитивен. Наблюдаваната тенденция, успешната терапия да се асоциира с нейната продължителност, е статистически значима ($P=0,0001$). Резултатите са показани в **Таблица 11.** и **Фигура 14.**

Таблица 11. ФП и ИТ пациенти при ВКД медикаментозна терапия

		ИТ Изход от терапията.						
		0 без ефект	1 подобрене	2 значително подобрене	3 излекуване	4 рецидив	Общо	
ФП Финализиран терапията.	0	Брой	3	27	25	15	2	72
	Не	% във ФП Финализиран терапията.	4,2%	37,5%	34,7%	20,8%	2,8%	100,0%
		% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	90,0%	73,5%	42,9%	100,0%	69,2%
	1	Брой	0	3	9	20	0	32
Да	% във ФП Финализиран терапията.	0,0%	9,4%	28,1%	62,5%	0,0%	100,0%	

	% в ИТ Изход от терапията.	0,0%	10,0%	26,5%	57,1%	0,0%	30,8%
Общо	Брой	3	30	34	35	2	104
	% във ФП Финализирал терапията.	2,9%	28,8%	32,7%	33,7%	1,9%	100,0%
	% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Фигура 14. ФП и ИТ пациенти при ВКД медикаментозна терапия



Фигура 15. Пациент с acne vulgaris и вторична демодекоза назално и параназално след локална акарицидна терапия.



Фигура 15 - ПБКП е позитивна преди и негативна след проведената терапия. Фоликуларните сквами назално и параназално също са изчезнали. Прави впечатление влошаването на *acne vulgaris*, свързано най-вероятно с възрастта и диетичните навици.

IV.6 Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ПКД.

Беше анализирана ефективността на лазерната терапия с ВЛ при 32 пациенти с ПКД. Пациентите с ПКД, които са провеждали само акарицидна терапия (т.е. „наивни“ по отношение на ТВЛ), се разпределят както следва: 7 пациенти (43,8%) имат подобрене, 3 пациенти (18,8%) имат значително подобрене и 6 пациенти (37,5%) са излекувани. Пациентите с ПКД, които са провеждали акарицидна терапия, комбинирана с прилагане на ТВЛ, се разпределят както следва: 2 пациенти (12,5%) нямат ефект от лечението, 3 пациенти (18,8%) имат подобрене, 7 пациенти (43,8%) имат значително подобрене и 2 пациенти (25%) са излекувани. Резултатите са показани във **Фигура 16** и **Таблица 12**.

Фигура 16. Резултати от проследяване на ефективността на терапия с ВЛ при пациенти с ПКД

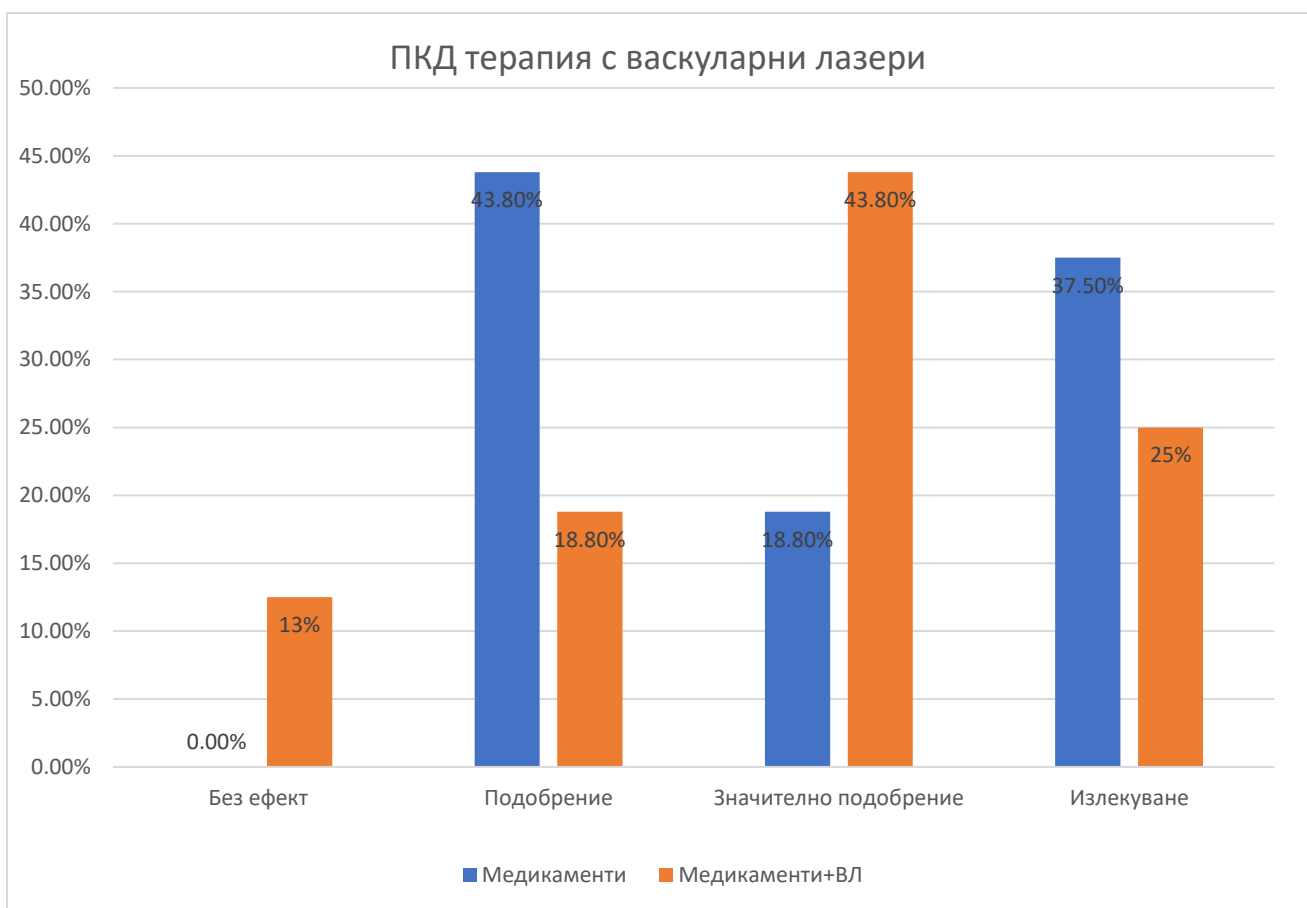


Таблица 12. Резултати от проследяване на ефективността на терапия с ВЛ при пациенти с ПКД

ТВЛ Терапия с васкуларни лазери. * ИТ Изход от терапията. Кростабулация.							
			ИТ Изход от терапията.				Общо
			0 без ефект	1 подобрене	2 значително подобрене	3 излекуване	
ТВЛ Терапия с васкуларни лазери.	0 Не	Брой	0	7	3	6	16
		% в ТВЛ Терапия с васкуларни лазери.	0,0%	43,8%	18,8%	37,5%	100,0%
		% в ИТ Изход от терапията.	0,0%	70,0%	30,0%	60,0%	50,0%
	1 Да	Брой	2	3	7	4	16
		% в ТВЛ Терапия с васкуларни лазери.	12,5%	18,8%	43,8%	25,0%	100,0%
		% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	30,0%	70,0%	40,0%	50,0%
Общо	Брой	2	10	10	10	32	
	% в ТВЛ Терапия с васкуларни лазери.	6,3%	31,3%	31,3%	31,3%	100,0%	
	% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

IV.7 Проследяване на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ВКД, асоциирана с други лицеви дерматози (*acne vulgaris*, *dermatitis seborrhoides*) и при пациенти с ВКД, асоциирана с Р (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика).

Общо 34 пациенти с ВКД са получили и терапия с ВЛ към прилаганите медикаменти. Тази група пациенти може да се раздели на две подгрупи – 24 пациенти с ВКД, асоциирана с розацея (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика) и 10 пациенти с ВКД, асоциирана с други фащиални дерматози (*acne vulgaris*, *dermatitis seborrhoides*), при които липсва ППЕ.

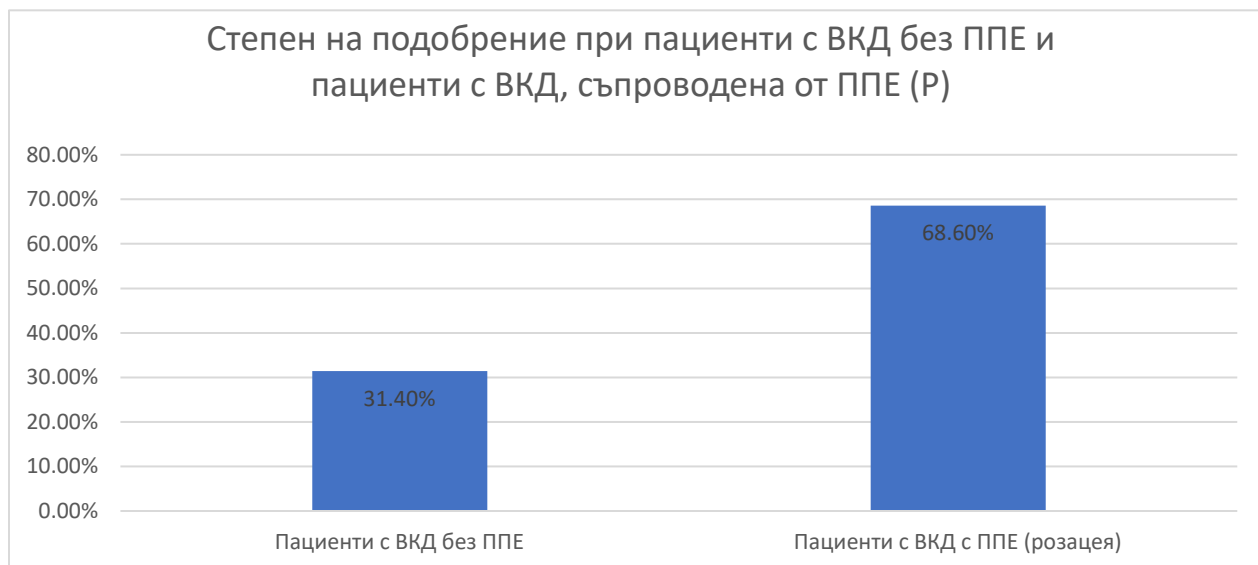
Статистическия анализ показва, че пациентите с ВКД, асоциирана с розацея (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика) се повлияват по-добре от комбинацията на медикаментозна терапия с ТВЛ, в сравнение с пациенти с ВКД, асоциирана с други фащиални дерматози

(acne vulgaris, dermatitis seborrhoides), при които липсва ППЕ – 24 пациенти (68,6%) срещу 10 пациенти (31,4%). Тази разлика е статистически значима с $P = 0,046$. Резултатите са показани в **Фигура 16**.

Таблица 13. Подобрене на Изследвани пациенти при ФЛ1 и при ИТ

ФЛ1 Флашови епизоди при първа визита * ИТ Изход от терапията. Кростабулация.							
			ИТ Изход от терапията.				Общо
			1 подобрене	2 значително подобрене	3 излекуване		
ФЛ1 Флашови епизоди при първа визита	0 Не	Брой	2	3	5		10
		% във ФЛ1 Флашови епизоди при първа визита	20%	30%	50%		100,0%
		% в ИТ Изход от терапията.	20,0%	33,3%	33,3%		31,4%
	1 Да	Брой	8	6	10		24
		% във ФЛ1 Флашови епизоди при първа визита	33,3%	25,0%	41,7%		100,0%
		% в ИТ Изход от терапията.	80,0%	66,7%	66,7%		68,6%
Общо	Брой	10	9	15		34	
	% във ФЛ1 Флашови епизоди при първа визита	28,6%	25,7%	42,9%		100,0%	
	% в ИТ Изход от терапията.	100,0%	100,0%	100,0%		100,0%	

Фигура 17. Степен на подобрене при пациенти с ВКД без ППЕ и пациенти с ВКД, съпроводена от ППЕ (Р)



Фигура 18. Пациентка с розацея и вторична демодекоза след един курс лазерна терапия с васкуларен лазер.



Фигура 19. Същата пациентка след повторен курс терапия с васкуларен лазер, комбинирана с локална акарицидна терапия



Фигура 20. Пациент с розацея и вторична демодекоза преди и след комбинирана терапия с локални акарициди и васкуларни лазери.



Фигура 21. Пациент с първична кожна демодекоза преди и след комбинирана терапия с локални акарициди и васкуларни лазери.



V. Обсъждане

V.1 Обсъждане на резултатите

V.1.1 Анализ на пациентите с КД по пол, възраст и клинична форма (ПКД и ВКД)

Резултатите от проведените от нас изследвания и разпределения на пациентите с КД по пол показват, че КД е по-честа при жените, отколкото при мъжете.

Отново в рамките на изследваната група се очертава тенденцията пациентите с ВКД да са по-млади от тези с ПКД както при жени, така и при мъже. В тази връзка може да се обсъжда хипотезата, че голяма част от заболяванията, асоцииращи се с ВКД, а именно *acne vulgaris* и *dermatitis seborrhoides*, са по-чести в младата възраст.

Нужни допълнителни проучвания, ангажиращи по-голям брой пациенти, за да се приемат или отхвърлят тези епидемиологични тенденции по отношение на КД изобщо.

V.1.2 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за дислипидемия.

При анализа на дислипидемията при пациентите с КД използвахме контролна група от 50 индивида със сходни демографски характеристики от следния литературен източник: Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *European Journal of Dermatology*. 2016;26(3):260–4.

Общият холестерол и LDL бяха измерени при всички 141 пациенти от проучването. Абнормни стойности на LDL (над 3,36 mmol/l) бяха отчетени при 44,7% от пациентите с КД. При сравнението на тези стойности с контролната група (КГ) (32% със стойност на LDL над 3,36 mmol/l) се потвърждава нулевата хипотеза, като не се установяват статистически значими различия $P > 0,05$ (0,059 измерена стойност).

Абнормни стойности на общия холестерол (над 5,2 mmol/l) бяха измерени при 50,4% от пациентите с КД. При сравнението на тези стойности с КГ (44% със стойност на общ холестерол над 5,2 mmol/l) се потвърждава нулевата хипотеза, като не се установяват статистически значими различия $P > 0,05$ (0,44 измерена стойност). Данните са посочени във **Фигура 22** и **Таблица 14**.

Фигура 22. Дислипидемия при изследвани пациенти с КД

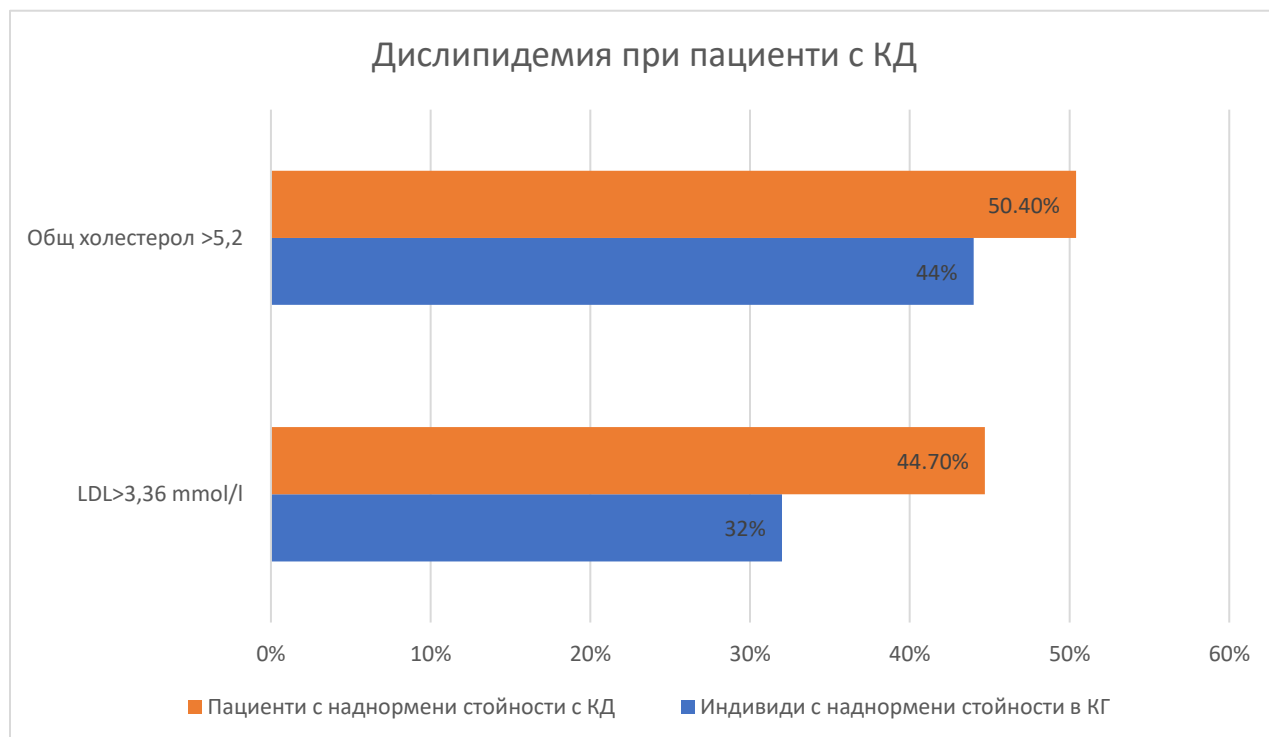


Таблица 14. Дислипидемия при изследвани пациенти с КД

Показател	Индивиди с наднормени стойности в КГ	Брой изследвани пациенти в КГ	Пациенти с наднормени стойности с КД	Брой изследвани пациенти с КД	Р-стойност
LDL>3,36 mmol/l	32%	50	44,7%	141	0,059
Общ холестерол >5,2	44%	50	50,4%	141	0,44

Може да се твърди, че в рамките на нашето наблюдение дислипидемията, демонстрираща се с наднормени стойности на LDL над 3,36 mmol/l или на общия холестерол над 5,2 mmol/l при пациенти с КД, не се различава статистически значимо от избраната контролна група. В контекста на описаните факти е възможно да се постулира, че при пациентите с КД дислипидемията е малко по-честа, отколкото при индивиди със сходни демографски характеристики, без разликата да бъде статистически значима.

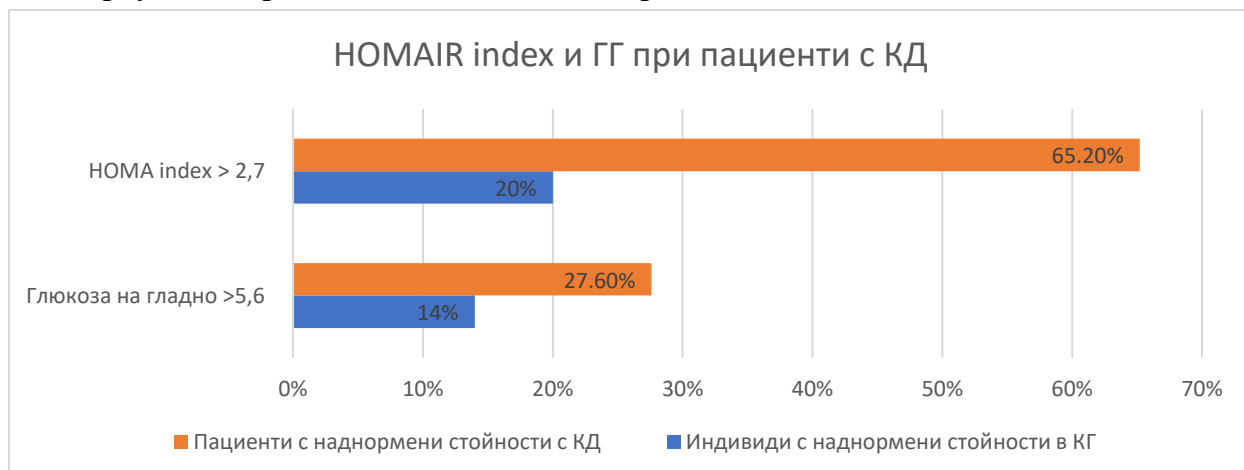
Възниква логичният въпрос – нужно ли е рутинно да изследваме липидния профил при всички пациенти с КД? Според нас това изследване е необходимо дори и като скринингов метод, тъй като пациентите с КД са обикновено млади хора, при които ранното откриване и лечение на атерогенната дислипидемия би могло да предотврати социално значими заболявания като сърдечно-съдовата и мозъчно-съдовата болест. В достъпната ни литература не откриваме данни за установена дислипидемия при пациентите с кожна демодекоза.

V.1.3 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на стойностите на глюкозата на гладно и HOMAIR индекс.

При анализа на склонността към нарушен глюкозен толеранс при пациентите с КД беше използвана контролна група от 50 индивида със сходни демографски характеристики от следния литературен източник: Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. European Journal of Dermatology. 2016;26(3):260–4.

Нарушен глюкозен толеранс, дефиниран като инсулинова резистентност при HOMA-IR индекс над 2,7, както и предиабет/диабет при стойности на глюкозата на гладно над 5,6 mmol/l, бяха установени съответно при 65,2% и 27,6% от пациентите с КД. Сравнението на тези стойности с контролната група (20% със стойност на HOMA-IR индекс над 2,7 и 14% със стойност на глюкозата на гладно над 5,6 mmol/l) потвърждава алтернативната хипотеза, като демонстрира статистически значими различия с $P < 0,05$ (0,0001 измерена стойност) за HOMA-IR индекс и $P < 0,05$ (0,028 измерена стойност) за предиабет/диабет (стойности на глюкозата на гладно над 5,6 mmol/l). Данните са посочени във **Фигура 23.** и **Таблица 15.**

Фигура 23. Проучване при HOMA-IR index и ГГ при пациенти с КД



На базата на направените от нас проучвания може да се твърди, че пациентите с КД демонстрират по-често нарушен глюкозен толеранс, демонстриран с абнормни стойности на ГГ и НОМА-IR индекса, в сравнение с контролна група пациенти със сходни демографски характеристики.

Въпреки че разликата между пациентите с КД и КГ са статистически значими, както при измерената глюкоза на гладно, така и по отношение на НОМА-IR индекса, би могло да се каже, че последният е почувствителен маркер за установяване на нарушен глюкозен толеранс при пациенти с КД ($P=0,028$ за глюкоза на гладно срещу $P<0,0001$ за НОМА-IR индекса).

Би могло да се спекулира, че високите нива на инсулина на гладно, обуславящ абнормния НОМА-IR индекс, оказват своето въздействие както чрез създаване на проинфламаторен статус в целия организъм, така и чрез директно и индиректно (чрез повлияване на нивата на тестостерона и SHBG) стимулиране на себумната секреция, осигуряващо благоприятни условия за размножаването на кожните демодекси. Нужни са допълнителни изследвания, за да се потвърдят или отхвърлят тези хипотези. Zhmud и съавтори установяват повишена честота на очна демодекоза (61,3%) при пациенти със захарен диабет. Честотата на проява и тежестта на симптоматиката на очната демодекоза корелират с продължителността на Diabetes mellitus, като се удвояват след 10-годишно боледуване.⁹⁸ Tas и съавтори публикуват по-прецизни данни, демонстрирайки повече от три пъти по-голяма честота на случаите с кожна демодекоза (18,5%) сред пациенти със захарен диабет в сравнение със здрави индивиди (6%).⁶ Подобна асоциация се открива и при деца с диабет, като е налице позитивна корелация на хипергликемията и серумните нива на гликирания хемоглобин и популацията на демодекси по кожата.⁶

V.1.4 Анализ на асоциацията на КД с лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс чрез изследване на ОГТТ.

Предвид очевидната тенденция към нарушен глюкозен толеранс при пациентите с КД, установен от нас чрез изследване на кръвната глюкоза на гладно и НОМА-IR индекс, решихме да сравним броят на пациентите в изследваната група с предиабет и диабет, диагностицирани чрез „златния стандарт“ в ендокринологията – ОГТТ (стойностите на глюкозата на 120-та минута от обременяването) с установената заболяемост сред популацията.

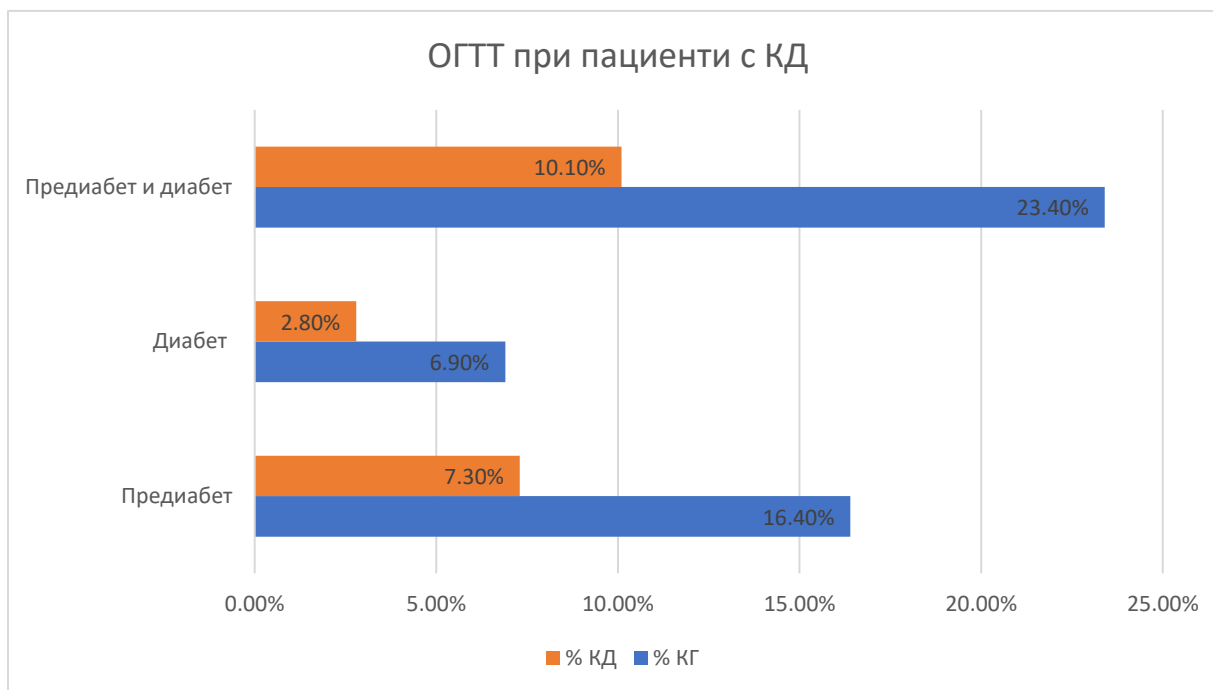
Според публикацията на Tucker, който установява, че НОМА-IR индексът е по-точен показател за ранна диагностика на захарния диабет и предиабет в сравнение с изследването на серумната глюкоза на гладно.¹³³ Нашите данни показват, че наднорменият НОМА-IR индекс се асоциира по-често с кожната демодекоза в сравнение с наднормените стойности на глюкозата на гладно.

Оказва се, че въпреки установената тенденция към нарушен глюкозен толеранс при пациентите с КД - статистически значими различия с КГ с $P<0,05$ (0,0001 измерена стойност) за НОМА-IR индекс и $P<0,05$ (0,028 измерена стойност) за **предиабет/диабет** (стойности на глюкозата на гладно над 5,6 mmol/l), описана в горния параграф, пациентите с КД и предиабет/диабет, диагностициран чрез ОГТТ (стойностите на глюкозата на 120-та минута от обременяването) – 10,1% , са значително по-малко от установените сред „здрава“ популация – 23,4%. Тази разлика е статистически значима със стойност на $P<0,05$ ($<0,0001$).Посочените данни са представени в **Таблица 15.** и **Фигура 24.**

Таблица 15 Нарушен глюкозен толеранс, диагностициран чрез ОГТТ.

Показател	Брой КГ	% КГ	Брой КД	% КД	Р-стойност
Предиабет	1221/7412	16,4%	8/109	7,3%	0,01
Диабет	513/7412	6,9%	3/109	2,8%	0,04
Предиабет и диабет	1734/7412	23,4%	11/109	10,1%	<0,0001

Фигура 24.ОГТТ при изследвани пациенти с КД



Установените статистически значими различия с по-нисък брой случаи с нарушен глюкозен толеранс (предиабет и диабет), установени чрез ОГТТ, сред пациентите с КД в сравнение с общата популация е изключително интересен, предвид факта, че чрез ГГ и НОМА-IR индекса, пациентите с КД демонстрират статистически значими различия с по-голяма заболяемост от предиабет и диабет в сравнение с контролната група. Би могло да се спекулира, че хиперинсулинемията е ключовият фактор в обяснението на това привидно противоречие, като се има предвид хипогликемичното действие на инсулина. Нужни са допълнителни и по-детайлни изследвания в тази посока, като се проследят и стойностите на инсулина на 120-та минута при ОГТТ, за да се приеме или отхвърли тази хипотеза. От направените от нас проучвания не намерихме подобни анализи.

V.1.5 Анализ на ефективността на използваните клинични критерии за диагностика на КД, чрез проследяване на изхода от проведената локална и/или системна акарицидна терапия при тези пациенти. Обективизираните позитивни резултати от проведената акарицидна (етиологична) терапия недвусмислено показват ефективността на използваните клинични и инструментални критерии за диагностиката на КД в двете ѝ проявления – ПКД и ВКД. При всички пациенти, при които е поставена диагнозата ПКД или ВКД, базирана на описаните в „Методи – Клиничен метод за дефиниция и диагностика на КД“, се постигна клиничен ефект на подобряване/излекуване, постигнат само с акарицидна терапия, без приложение на локална и/или системна терапия с антиинфламаторно действие.

Установихме, че от съществено значение за ефективността на терапията е нейната продължителност – факт, който трябва недвусмислено да бъде обсъден с пациентите още на първата визита, за да си осигурим тяхното съдействие. Нужни са допълнителни проучвания, които да дефинират каква е оптималната продължителност на локалната акарицидна терапия, която може да ни осигури задоволителен клиничен резултат. Твърде вероятно е оптималната продължителност на терапията да зависи и от използваната активна субстанция – факт, който дава насоки и за други бъдещи проучвания, насочени към продължителността на безопасна локална акарицидна терапия за всяка от използваните активни субстанции.

Прави впечатление и тенденцията подобряването на състоянието да бъде причина за преждевременно прекратяване на терапията. Причините за този факт могат да бъдат различни, но е твърде вероятна връзката с по-ниската критичност на тези пациенти, които имат собствена представа за „нормално“ състояние на кожата на лицето, която не кореспондира с клиничното излекуване.

Трябва да се има също така предвид, че индивидуалната кожна поносимост към използваните медикаменти, особено при пациенти с нарушена бариерна функция на кожата, е силно вариабилна. В такива случаи ние предпочитаме първо да възстановим бариерната функция на кожата с употреба на адекватни емолиенти за няколко седмици, след което на техен фон да добавим и локални акарициди.

V.1.6 Анализ на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ПКД.

Съществуват оскъдни и неубедителни литературните данни, които демонстрират акарицидното действие на лазерното лъчение от ВЛ както *in vitro*, така и *in vivo*. Тези данни се подкрепят и от обективизираното повлияване на ПЦЕ при Р от васкуларни лазери, въпреки по-слабото им въздействие върху този симптом на Р, сравнено с повлияването на телангиектазиите и ППЕ. Тази информация ни окуражи да добавим лазерна терапия с ВЛ към медикаментозната при част от пациентите с ПКД с идеята да ускорим ефекта от акарицидното лечение.

Установихме, че при нашите пациенти добавянето на лазерна терапия с васкуларни лазери към медикаментозната терапия на първичната демодекоза не подобрява изхода от лечението, като различията не са статистически значими ($P > 0,05$). Прави впечатление все пак, че пациентите с по-слаб ефект от терапията (подобрене) в **групата без ТВЛ** са значително повече от тези в **групата с ТВЛ** 7 пациенти (43,8%) срещу 3 пациенти (18,8%). От друга страна пациентите с по-добър ефект от терапията, демонстриран като значително подобрене, в **групата на пациенти, комбиниращи медикаментозна терапия с ТВЛ**, са обективно повече в сравнение с **групата без ТВЛ** – съответно 7 пациенти (43,8%) срещу 3 пациенти (18,8%).

За съжаление, ограниченият брой пациенти не ни позволява да направим статистически значими изводи. Нужни са допълнителни проучвания, за да се препоръча или не лазерната терапия с васкуларни лазери като задължителна част от инструментариума на дерматолога в лечението на първичната кожна демодекоза.

Може да се каже, че на този етап ние не бихме могли нито напълно да отречем, нито безусловно да подкрепим използването на ВЛ в терапията на ПКД. Нужни са значително повече данни и по-прецизно проследяване, за да се направят категорични изводи. Добре би било да се изследва въздействието на всеки от васкуларните лазери, като се има предвид, че те се различават значително по дълбочината си на въздействие.

V.1.7 Анализ на ефективността на терапията с ВЛ при пациенти с ВКД, асоциирана с други лицеви дерматози (*acne vulgaris*, *dermatitis seborrhoides*) и при пациенти с ВКД, асоциирана с Р (диагностицирана с критерия ППЕ, предхождащ останалата симптоматика).

На базата на анализа на анамнестичните и клинични данни за двете дерматози може да се твърди, че единственият симптом, диференциращ пациентите с розацея и вторична демодекоза, съчетана с розацея, е патологичният пристъпен еритем, който предхожда с години появата на персистиращия еритем и фоликулитните прояви при пациентите с розацея.

Въпреки че подобно твърдение би могло да се направи и за наличието на центрофациални телангиектазии, тяхното присъствие вследствие на фотоиндуцираното остаряване на кожата е достатъчно често срещано, за да компрометира този диагностичен критерий.

От друга страна прави впечатление абсолютното сходство между персистиращия еритем и фоликулитните прояви при розацея и кожна демодекоза.

В смисъла на написаното смятаме, че всеки пациент с ППЕ, предхождащ ПЕ, съчетан с наличие на центрофациални телангиектазии и/или фоликулитни прояви може да се диагностицира като розацея. Разбира се преди това трябва да се изключат всички други възможни причини за ППЕ, особено когато той не датира от млада възраст. Когато към тази симптоматика се добави и наднормена популация от кожни демодекси, обективизирана по описаните по-горе методики, поставената диагноза би трябвало да бъде розацея, асоциирана с вторична демодекоза.

Предвид успешното повлияване от лазерна терапия с ВЛ на ППЕ и видимите телангиектазии при пациенти с розацея ние предположихме, че пациентите с розацея и ВКД биха се повлияли по-добре от лазерна терапия с ВЛ в сравнение с пациентите с ВКД, асоциирана с други фациални дерматози (аспе vulgaris, dermatitis seborrhoides). Нашата хипотеза се потвърди категорично въпреки ограничения брой пациенти, поради описаните по-горе затруднения, свързани с високата цена на лазерната терапия с ВЛ.

V.2 Розацея и демодекоза (РиД) – сравнение на клинични характеристики

V.2.1 Патологичен пристъпен еритем (ППЕ)

Пристъпният еритем заема противоречиво място в диагностиката на розацеята. Ако голяма част от авторите, поддържащи стандартната класификационна система на розацеята, го приемат като диагностичен клиничен критерий, който е равен по сила на персистиращия центрофациален еритем, центрофациалните папулопустули и телангиектазиите^{16,112}, то авторите, които се опитват да наложат фенотипната класификация на розацеята, възприемат пристъпния еритем като второстепенен диагностичен белег, отстъпвайки първото място на персистиращия центрофациален еритем и фиматозните промени.

Основната причина за посочената разлика в диагностичните критерии е, че ROSCO откриват трудности в дефинирането на типичен за розацеята пристъпен еритем, който да го различи от другите причини за пристъпен еритем – физиологичен, паранеопластичен, медикаментозен, климактеричен и други.

Пристъпният еритем (ПрЕ) се дефинира като видимо зачервяване на кожата, съпроводено от усещане за топлина. Класическата локализация за ПрЕ включва лице, ушни миди, шия, и горните части на гърдите. Причина за това са морфологичните особености на кожната васкуларизация в тези области – субпапиларният съдов плексус е по-повърхностно разположен, капацитета за вазодилатация е по-голям и дермалните папили са по-плоски. Причиняващата ПрЕ вазодилатация се медира от нервни окончания или вазоактивни субстанции, въздействащи върху гладката мускулатура на кръвоносните съдове.

Физиологичното изчервяване (ФЕ) се различава от ПрЕ по:

1. Тригерите си - основно емоционални.
2. Цвета си – „розов“ еритем, за разлика от ПрЕ, при който червеният цвят е с леко ливидна оцветка.
3. Локализацията си – фациално и екстрафациално (аурикуларно, цервикално, пекторално), за разлика от ПрЕ, който е предимно центрофациален.
4. Морфологията си – мрамориран с бледи „острови“, за разлика от ПрЕ, при който еритемът е хомогенен.
5. Продължителността си – секунди до пет минути.
6. По-слаби субективни оплаквания – парене, затопляне и изпотяване, за разлика от ПрЕ.

Причините за ПрЕ могат да се разделят на бенигнени и малигнени:

1. Бенигнени причини за ПрЕ
 - a. Физиологичен ПрЕ
 - i. Терморегулаторен
 - ii. Емоционален
 - iii. Климактеричен
 - iv. Епикутанни медиатори на ПрЕ
 - b. Медикаменти
 - i. Хистаминолибератори
 - ii. Вазодилататори и холинергични агенти
 - iii. Интраартикуларни инжекции
 - iv. Серотонинов синдром
 - v. Инфузионни реакции
 - vi. Много други
 - c. Алкохол
 - d. Храни
 - i. Хранителни добавки и консерванти – нитрати, сулфати, натриев глутамат
 - ii. Люти храни
 - iii. Рибно натравяне след неадекватно съхранение на риба
 - e. Розацея
 - f. Хипотиреоидизъм
 - g. Дъмпинг синдром
 - h. Обструкция на vena cava superior
 - i. Неврологични причини
 - i. Автономна хиперрефлексия
 - ii. Аурикулотемпорален синдром на Frey
 - iii. Други неврологични причини, причиняващи тригеминална активация – болкови синдроми (мигрена, главоболие, тригеминална невралгия)
2. Малигнени причини за ПрЕ
 - a. Мастоцитоза
 - b. Медуларен тиреоиден карцином
 - c. Феохромоцитом
 - d. Карциноид синдром и гастро-ентеро-панкреатични невро-ендокринни тумори
 - e. Бронхогенни карциноми
 - f. Вазоинтестинални полипептид-секретиращи тумори
 - g. Нефрокарцином
 - h. Други.

Диференцирането на физиологичния от патологичния ПрЕ се извършва на база честотата и продължителността на симптоматиката, тъй като тригерите са едни и същи – топлина, студ, някои храни, алкохол, физически упражнения, емоции, медикаменти, хормонални промени (менопауза).

ПрЕ при розацея се дефинира като патофизиологичен невро-васкуларен процес, демонстриращ се като внезапен, неконтролируем центрофациален еритем, продължаващ повече от 5 минути заради освобождаване на невропептиди. **ПрЕ е най-честото оплакване на пациентите с розацея.**

Пролонгираният ПрЕ може да продължи дни и дори седмици, но не повече от 3 месеца. След определен период от време ПрЕ преминава в персистиращ еритем (ПЕ), обикновено с видими телангиектазии.

Пристъпите могат да се съпровождат от парене, щипане, понякога пареща болка. По-рядко може да се

асоциира с диспнея, диария, главоболие или изпотяване, потвърждаващо участието на мастоцитите и нервната система в генезата на процеса.

Оценката на ПрЕ при розацея се извършва чрез различни скали, като нито една от тях не е валидирана в България към момента на писане на този текст.

Flushing ASessment Tool (FAST©) е разработен за оценка на ПрЕ и психо-емоционалното му въздействие при пациенти, приемащи ниацин. Тестът оценява липсата или наличието на всеки един от четирите симптома – еритем, затопляне, щипане или сърбеж през различни часове на деня, като когато е наличен симптомът, оценява и неговата интензивност и отражението му върху ежедневната дейност и съня. Освен ежедневната се добавя и седмична оценка.

Flushing Symptom Questionnaire (FSQ) е валидиран тест за оценка на ПрЕ при пациенти, приемащи ниацин, подобен на FAST©, с тази разлика, че се попълва еднократно – всяка сутрин за предходните ден и нощ. FSQ е разработван с помощта на лекари, медицински сестри и пациенти, като и трите групи го намират информативен и едновременно с това лесен за попълване. FSQ заедно с Global Flushing Severity Score (GFSS) и Global Flushing Bothersome Score (GFBS) са надеждни инструменти, които могат да бъдат използвани в клинични проучвания за оценка на ПрЕ в началото и в хода на терапията с ниацин.

Може да се каже, че патологичният ПрЕ при розацея (след изключване на друга етиология) е единственият симптом, който не се наблюдава при кожна демодекроза, като предхождащ останалата симптоматика.

V.2.2 Телангиектазии

Както ROSCO (ROSacea COnsensus panel), така и National Rosacea Society Expert Committee възприемат центрофациалните телангиектазии като важен, но не и диагностичен за розацеята симптом. От друга страна фациалните телангиектазии са един от основните симптоми на фотоиндуцираното преждевременно остаряване на кожата при индивиди със светъл фототип.

Предвид идентификацията на ултравиолетовата радиация като един от основните тригери за розацеята при предразположени индивиди, бихме ли могли да кажем, че телангиектазиите при розацея са всъщност симптом на хронична соларна увреда, а не последица от системни епизоди на пристъпен еритем, водещ до персистиращ еритем и телангиектазии? Отговор на този важен въпрос дава интересна публикация на Helfrich и съавтори, които сравняват клиничната картина, хистологичната и имунохистохимичната находка, както и генната експресия при 26 пациенти с розацея, 20 индивиди с дерматохелиоза и 11 възрастово и полово съпадащи здрави контроли. Авторите установяват, че фотоиндуцираното телангиектатично остаряване на кожата се характеризира с липса на пристъпен и по-слаб персистиращ еритем, по-латерално разположени телангиектазии, по-слаба невrogenна мастоцитна активация, по-слаба увреда, причинена от матриксните металопротеинази, отколкото розацеята. В заключение авторите посочват, че фотоиндуцираното телангиектатично остаряване на кожата и розацеята трябва да се възприемат като две отделни заболявания както на базата на обективизираните клинични и хистологични различия, така и по отношение на установената различна генна експресия.

Важно е да се отбележи, че телангиектазиите не са част от клиничната картина на кожната демодекроза за разлика от голяма част от останалата симптоматика на розацеята – персистиращ еритем и фоликулитни изменения (папули, папулопустули, нодулуси и нодуси).

V.2.3 Персистиращ еритем

Независимо коя клинична класификация на розацеята на ROSCO (ROSacea COnsensus panel) или на National Rosacea Society Expert Committee ще приемем за легитимна, персистиращият центрофациален

еритем (ПЦФЕ) с или без папулопустули се разглежда като един от основните критерии за поставяне на диагнозата. В същото време персистиращият центрофациален еритем със същите характеристики, отново придружен или не от папулопустули, е един от основните симптоми и на демодекозата.⁷ Освен това и двете състояния са свързани с повишен брой демодекси по кожата. [Click or tap here to enter text.](#) Възниква закономерният въпрос – това две отделни заболявания ли са всъщност?

Отговор на този въпрос дава едно от най-големите ретроспективни проучвания на симптоматиката при пациенти с розацея и демодекоза, проведено от Forton и съавтори и обхващащо 844 пациенти. Авторите откриват, че наличието на фоликуларни сквами (представляващи опистозомите на демодексите и свързани безусловно с увеличена кожна популация на акарите) са статистически значимо свързани с персистиращия кожен еритем както при розацеята, така и при демодекозата. Затова те смятат, че наблюденията им подкрепят хипотезата, че папулопустулозната розацея и демодекозата са фенотипове на едно и също заболяване.

В същата публикация обаче Forton и съавтори правят още едно изключително важно наблюдение. Наличието на фоликуларни сквами при пациентите с розацея и демодекоза е свързано само с персистиращия и НЕ е свързано с наличието на пристъпен еритем. От друга страна пристъпният еритем се разпознава като един от основните симптоми при почти всички клинични форми или фенотипни прояви на розацеята. В същото време пристъпният еритем не се разглежда като диагностичен критерий за кожната демодекоза от нито един от авторите, публикуващи в тази област.

Описаните факти, според нас, налагат следните изводи:

1. Всички случаи, при които липсва пристъпен еритем, но се установява персистиращ центрофациален еритем с или без папулопустули, съпроводен с увеличен брой демодекси по кожата, доказан по един от описаните в [Диагностика на демодекозата](#) начини, трябва да се диагностицират и лекуват като първична кожна демодекоза, а не розацея.
2. Всички случаи, при които е наличен пристъпен еритем, заедно с персистиращ центрофациален еритем с или без папулопустули, съпроводен с увеличен брой демодекси по кожата, доказан по един от описаните в [Диагностика на демодекозата](#) начини, трябва да се диагностицират и лекуват като розацея и вторична кожна демодекоза.

При **типичните случаи** на тази клинична форма на демодекоза опистозомите на демодексите са ясно видими по повърхността на кожата и дори могат да се палпират при деликатно „погалване“ на кожната повърхност. При тези случаи **диагностиката** е лесна както клинично, така и с помощта на нативен препарат „с остъргване“ на кожата както при повърхностни кожни микози.

Клиничните ни наблюдения показват обаче, че DS може да се демонстрира и само като фациални еритемни плаки с **много специфично разпределение на еритема**, най-интензивен предимно около фоликуларните отвърстия. При преглед на кожата с помощта на дерматоскоп или лупа с поне трикратно увеличение и тангенциална (90° спрямо кожната повърхност) светлина е възможно да се открият и опистозомите на демодексите. Когато прегледът е с дерматоскоп, те се обективизират като по-светли точки в центъра на фоликуларното отвърстие или около стъблото на прилежащия велус косъм. При преглед с лупа и тангенциална (90° спрямо кожната повърхност) светлина опистозомите на демодексите „стърчат“ над кожната повърхност. При този вариант на DS **диагностиката** се поставя на базата на клиничните прояви и повърхностна биопсия на кожната повърхност (ПБКП) на Marks и Dawber, повторена един или няколко пъти на една локация.

В много от случаите обаче се обективизира **само еритем** с описаните по-горе характеристики, без опистозомите да могат да се видят с невъоръжено око, лупа или дерматоскоп. При този вариант на DS повърхностната биопсия на кожната повърхност (ПБКП) на Marks и Dawber, повторена един или няколко пъти на една локация е негативна.

Тъй като тези казуси се доказват като DS на базата на излекуването само с монотерапия с акарициди, смятаме, че в клиничното описание на Demodicosis spinulata **ведещо място** би следвало да има персистиращият фациален еритем с предимно перифоликуларно разпределение с или без спикули (видими опистозоми). В такива случаи диференциалната диагноза с розацея ще става на базата на наличието или отсъствието на пристъпен еритем и/или телангиектазии след съответно изключване на други причини за тази симптоматика, различна от розацея.

Може да се спекулира, че наличието или отсъствието на клинично представени опистозоми при DF зависи значително от хигиенните навици на пациентите. Индивидите, които обръщат по-голямо внимание на личната хигиена, биха имали по-дискретни или липсващи фоликуларни „сквами“, докато тези, които не се стараят толкова в процеса на ежедневно измиване на лицето, биха се демонстрирали пред дерматолога с по-ясни симптоми на DF. В подкрепа на това твърдение може да се каже, че при пациенти с DF и липсващи или дискретни фоликуларни „сквами“, прегледът на други рискови за кожна демодекоза области, които не подлежат на ежедневно измиване с детергенти (например ретроаурикуларно), разкрива множество опистозоми (или фоликуларни „сквами“), стърчащи от фоликуларните отвори.

В смисъла на написаното предлагаме следната промяна на номенклатурата и диагностичните критерии за Demodicosis spinulata:

1. **Demodicosis erythematosa** - неясно лимитирани еритемни плаки фациално с подчертана перифоликуларна интензивност, без подлежаща инфилтрация, с изключване на други заболявания, които имат подобна симптоматика и се обсъждат в диференциално-диагностичен план. Наличието на фоликуларни „сквами“ опистозоми (доказани чрез дерматоскопия, дигитална видеомикроскопия или преглед с лупа), както и повишено количество кожни демодекси (доказани чрез повърхностна биопсия на кожната повърхност или нативен препарат с остъргване), подкрепят диагнозата, като липсата им не отхвърля наличието на **Demodicosis erythematosa**.
2. **Demodicosis spinulata (Pityriasis folliculorum)** - Наличие на фоликуларни „сквами“ опистозоми (доказани чрез дерматоскопия, дигитална видеомикроскопия или преглед с лупа), както и повишено количество кожни демодекси (доказани чрез повърхностна биопсия на кожната повърхност или нативен препарат с остъргване), съпроводени от субективни оплаквания като сухота, сърбеж и свръхчувствителност на кожата

V.2.4 Фоликулит, асоцииран с демодекси - папули, пустули и папулопустули

Подобни разсъждения биха могли да се приложат и за фоликулитните прояви при розацеята и демодекозата – перифоликуларното възпаление, проявяващо се с разнокалибрени папули и нодулуси в зависимост от дълбочината на патологичния процес, съпроводени или не от пустули.

National Rosacea Society Expert Committee споделя „класическата“ класификация на розацеята, разглеждайки папулопустулозната и форма като втори подтип на дерматозата, характеризиращ се с добавяне на центрофациални папулопустули към съществуващите пристъпен и/или персистиращ еритем, дефиниращи първи подтип. Папулопустулите се разглеждат като „типични“, но не и като поставящи диагнозата.

ROSCO (ROSAcea COnsensus panel) предлага фенотипната клинична класификация като подход, коригиращ много от недостатъците на „класическата“, базирана на подтипове. Дори и в този по-съвременен подход наличието на центрофациални папулопустули се разглежда като „главен“, но не и уникален за розацеята клиничен диагностичен критерий.

Болестният процес при кожната демодекоза се характеризира с фоликулно и перифоликулно ангажиране, което може да се представи с клиничен спектър, започващ от перифоликуларен еритем, преминаващ през разнокалибрени фоликуларни папули и папулопустули, достигащ в отделни случаи до дълбоко ситуирани нодулуси, нодуси и абсцеси. Както и при розацеята, тази клинична находка не е нито уникална, нито поставя диагнозата „кожна демодекоза“.

Интересен е фактът, че **папулопустулозната розацея (ППР) и папулопустулозната демодекоза (ПД) все още се възприемат като две отделни заболявания** въпреки съществуващото сходство в клиничната картина и хистологичната находка. **Основната причина** за това разделение е неясната роля, която заемат демодексите в етиопатогенезата на розацеята. Освен това е възприето мнението, че двете дерматози се **различават и клинично** - ако папулопустулозната розацея се характеризира с центрофациално разположени папулопустули и персистиращ еритем, то за демодекозата са характерни милиарните суперфициални пустулки и фоликуларни сквами. Важно е да се отбележи, че **нито една от тези клинични характеристики не е уникална и патогномонична за съответстващата дерматоза**. В ретроспективно проучване на 132 пациенти с фациални дерматози, които не са били лекувани до този момент, Forton и съавтори откриват, че 116 от тях (88%) демонстрират клинични характеристики, които традиционно се свързват както с папулопустулозна розацея, така и с папулопустулозна демодекоза.

Парадоксален е фактът, че понастоящем повечето експерти различават „папулопустулозна розацея“, която не се причинява от Demodex” и „розацея-подобна демодекоза, причинена от Demodex”, въпреки че данните за асоциация на патогенезата и клиничната картина със свръхпопулация на кожните демодекси **не се различават за двете заболявания**.

Нормално е успоредно с усъвършенстването на диагностичните ни методи да се развива и знанието ни за определени заболявания. Ruini и съавтори демонстрират с помощта на лазерен сканиращ конфокален микроскоп ясна корелация между количествените и структурни изменения, настъпващи в демодексите след акарицидна терапия с ивермектин и подобряването на клиничната симптоматика при пациенти с папулопустулозна розацея.

Предвид двойното въздействие на ивермектина – акарицидно и противовъзпалително, би могло да се спекулира, че подобряването на пациенти с папулопустулозна розацея се дължи предимно на антиинфламаторния му ефект. Forton и съавтори демонстрират клинично подобрене и/или излекуване на пациенти с ППР след „чиста“ акарицидна терапия с бензил бензоат и кротамитон в различни концентрации. Raoufnejad и съавтори подкрепят тези наблюдения, като демонстрират клинично подобрене при пациенти с ППР, асоциирано с редукция на кожните демодекси, след акарицидна терапия с перметрин. Тези факти за пореден път потвърждават причинно-следствената връзка между популацията от кожни демодекси и клиничните прояви на ППР.

Ако приемем хипотезата, че папулопустулозната розацея и папулопустулозната демодекоза са две различни заболявания, въпреки че са клинично идентични, би трябвало отличителният белег да бъде **свръхпопулацията от Demodex**, която е патогномонична за демодекозата. Практиката напълно опровергава това твърдение. Пациентите с ППР имат повишена популация от кожни демодекси в сравнение със здрави индивиди, като случаите с ППР и нормален брой Demodex са редки. Forton и съавтори ясно демонстрират, че няма клинични характеристики, които са уникални и патогномонични

както за ППР, така и за ППД, като и при двете състояния се наблюдава увеличена популация на кожни демодекси. Освен това и двете „отделни“ дерматози се повлияват позитивно от терапия, редуцираща броя на Demodex в кожата. На базата на тези факти, Forton и съавтори смятат, че **папулопустулозната розацея и папулопустулозната демодекоза трябва да се разглеждат като различни фенотипни прояви на едно и също заболяване.**

Нашите наблюдения и клиничният ни опит напълно подкрепят това твърдение. Смятаме, че перифоликуларното възпаление, проявяващо се с разнокалибрени папули и нодулуси, в зависимост от дълбочината на патологичния процес, съпроводени или не от пустули, асоциирано с повишен брой на демодекси в кожата, установен чрез утвърдените диагностични техники, следва да се разглежда и лекува като кожна демодекоза.

Когато тези промени са асоциирани с идиопатичен пристъпен еритем с или без телангиектазии, се касае за пациенти с розацея и вторична демодекоза. В тези случаи първата линия на терапия трябва да включва васкуларни лазери и локални и системни акарициди.

Когато липсва такава асоциация, използваната диагноза следва да бъде първична папулопустулозна или конглобатна демодекоза, която трябва да се лекува етиологично с локални и системни акарициди и симптоматично, според преобладаващата симптоматика.

От друга страна прави впечатление, че Chen и Plewig разделят в таблицата си Demodicosis papulopustula и Demodicosis conglobata, а после в текста на статията ги обединяват на базата на предимно фоликуларното засягане. Смятаме, че този подход е неправилен и би довел само до объркване поради следните причини:

1. Практически **всяка демодекоза е по своята същност фоликулит**. Разликата между отделните клинични форми е само дълбочината на засягане (по модела на другите инфекциозни фоликулити по кожата) и от клинична гледна точка има значение само за терапевтичния подход. При DF фоликуларното възпаление ангажира горните „етажи“ на pilosebaceousната единица, при DPP възпалението е по-дълбоко, а при DC е най-дълбоко.
2. За практикуващия дерматолог разделянето на демодекозата на DS, DPP и DC има фундаментално значение за **избора на терапия** при конкретния пациент. DS обикновено се повлиява само с локална терапия, DPP изисква предимно локална и кратка системна терапия (в зависимост от соматичния статус на пациента, съпровождащи заболявания и комедикация), докато DC се лекува основно със системни средства, като при нея локалната терапия е предимно симптоматична.
3. В дерматологичната практика често се наблюдават комбинирани форми на кожната демодекоза. Въпрос на дискусия е дали ще ги наречем „клинични форми“ или „етапи“ на заболяването. Мислим, че е от съществено значение да подчертаем, че при поставянето на диагнозата трябва да се вземат предвид **клиничните прояви на най-тежката форма**. Причината за това е отново изборът на терапия при конкретния пациент.

Отново на базата на клиничните ни наблюдения можем да твърдим, че съществуват поне още два симптома на кожна демодекоза, които не могат да се впишат в предложената от Chen и Plewig клинична класификация:

1. Повърхностни пустули (или пустулозни везикули) без наличие на свързани или несвързани с тях папули, т.е. без инфилтративни изменения. Пустулите при кожната демодекоза са много специфични – те са милиарни (с диаметър около 1мм), около тях няма инфилтрация, може да има или да няма еритем и са разположени независимо от фоликуларните отвори. Съдържимото им

клинично не може да се дефинира като „пустулозно“. Пустулозният ексудат при папулопустулозната демодекоза, *acne vulgaris* и инфекциозните дерматози е типичен – непрозрачен с различни оттенъци на жълтия и жълтозеления цвят. За разлика от изброените заболявания, пустулозния ексудат при този симптом на кожната демодекоза е полупрозрачен, а цветът му е по-скоро сивкав. Това е причината да предложи термина „пустулозни везикули“ със следните морфологични характеристики – размери около 1мм, без инфилтративни промени, разположени независимо от фоликуларните отвърстия, с или без колатерален еритем, със сивкав, полупрозрачен ексудат. Този симптом на кожната демодекоза може да се присъедини към *Demodicosis spinulata (erythematos)* или да се оформи като отделна клинична форма – **Demodicosis pustulosa**.

2. Инфилтративни плаки. Съществуват клинични случаи с кожна демодекоза, при които патологичните изменения са представени от еритемо-инфилтративни плаки фациално, съпроводени или не от други симптоми на заболяването. Плаките са ясно лимитирани от околната кожа, а повърхността им е гладка или с характерната за заболяването фоликуларна питиرويدна десквамация. Този симптом на кожната демодекоза може да се присъедини към *Demodicosis conglobata* или да се оформи като отделна клинична форма – **Demodicosis erythemo-infiltrativa**.

V.3 Предложение за клинична класификация на кожната демодекоза

На базата на извършената литературна справка и клиничния ни опит, смятаме че от практическа гледна точка би могла да се използва следната работна класификация на кожната демодекоза:

V.3.1 *Demodicosis spinulata (DS)*

Клинично се демонстрира с дискретни, фини, белезникави или жълтеникави, подобни на шипчета или бодли сквами, ангажиращи фоликуларните отвърстия по кожата предимно, но не само по лицето, с или без дискретен еритем и възпаление.

Може да се каже, че Chen и Plewig дефинират две форми на DS:

1. DS с еритем и фоликуларни „сквами“ (опистозоми) и
2. DS, представен само с фоликуларни „сквами“ (опистозоми).

Това становище определено подлежи на дискусия. При условие, че са налице само с фоликуларни „сквами“ (опистозоми), без еритем или други клинични симптоми на възпаление, може би е по-правилно този вариант на кожна демодекоза да се дефинира като „носителство“, а не като заболяване.

През 2018 година един от най-активните изследователи на кожната демодекоза Forton и съавтори публикуват изключително детайлно и интересно проучване на симптоматиката при кожната демодекоза и розацеята. Изследването е ретроспективно и включва 844 пациенти, разделени в две групи. Изводите, които правят авторите са следните:

1. Фоликуларните сквами (фоликуларни спикнули, опистозоми) са най-честият симптом (93%) както при пациентите с кожна демодекоза, така и при тези с поставена диагноза еритемотелангиектатична или папулопустулозна розацея.
2. Засягането на скалпа се наблюдава при 38% от пациентите, като само двама пациенти от тази група са изследвани за кожни демодекси по скалпа, като и при двамата изследването е било положително - 9 демодекса около един епилиран косъм при първия и 24 демодекса чрез ПБКП при втория пациент.

3. Очно засягане е имало при 21% от пациентите, което е било значително по-често при пациентите с папулопустулозна розацея, отколкото при тези с демодекоза. Освен това при индивидите с очна симптоматика броят на демодекси по кожата, установен с ПБКП, е бил по-голям в сравнение с останалите.
4. Сърбеж е бил наблюдаван само при 15% от пациентите, като е бил засегнат основно скалпа.

V.3.2 Demodicosis pustulosa

Една от типичните клинични прояви на кожната демодекоза е наличието на пустулки с диаметър ≤ 1 мм, пълни с сивкав, полупрозрачен ексудат, неангажирани с фоликуларните отворстия. По наши наблюдения тази клинична проява най-често се съчетава с персистиращ дифузен и/или перифоликуларен еритем. Въпросът на дискусия е дали е нужно да се усложнява класификацията, добавяйки и тази клинична форма. Бихме могли да добавим тази много типична за кожната демодекоза симптоматика към описанието на *Demodicosis spinulata*.

V.3.3 Demodex folliculitis (Demodicosis papulopustulosa DPP)

Както подсказва и името на тази клинична форма на демодекоза, свързаното с нея възпаление е концентрирано предимно перифоликуларно и морфологично може да се прояви по следните начини:

- *Demodicosis folliculata* – фоликуларни и перифоликуларни лентикуларни папулопустулозни промени и
- *Demodicosis conglobata* (DC) – нодулуси, нодуси и абсцеси.

VI. Изводи

- I. Пациентите с кожна демодекоза, търсещи помощ в частната амбулаторна практика по дерматовенерология са предимно жени, вероятно заради възприемане на проблема като „естетичен“, а не здравословен. Независимо от пола, пациентите с вторична кожна демодекоза, са по-млади от тези с първична кожна демодекоза, вероятно заради честата асоциация с *acne vulgaris* – дерматоза, наблюдавана предимно в младата възраст.
- II. При пациентите с кожна демодекоза не се установява статистически значима асоциация с дислипидемия, за разлика от пациентите с розацея. Въпреки това скрининговото изследване на липиден профил при пациенти с кожна демодекоза би помогнало за ранно диагностициране на млади пациенти с метаболитен синдром, особено когато е налице фамилна обремененост.
- III. При всички пациенти с първична и вторична демодекоза следва да бъдат изследвани стойностите на инсулина и глюкозата на гладно, предвид установената статистически значима асоциация на дерматозата с предиабет и захарен диабет, диагностициран чрез стойността на глюкозата на гладно и/или изчисляване на HOMA IR индекса. Ранното откриване на пациенти със захарен диабет или предиабет би помогнало за навременната терапия на усложненията на тези социално значими заболявания. Изследването на нарушен глюкозен толеранс чрез орален глюкозо-толерантен тест при пациенти с кожна демодекоза е безсмислено, поради липсата на асоциация между кожната демодекоза и нарушения глюкозен толеранс, установен чрез ОГТТ.
- IV. Първичната форма на кожна демодекоза би могла да се диагностицира с помощта на следните критерии:
 1. Абнормно увеличено количество демодекси в активните лезии и околната кожа.
 2. Липса на друго съпровождащо кожно заболяване с подобна клинична изява.

3. Повлияване само от локална акарицидна монотерапия, без допълнително локално и/или системно антибиотично или противовъзпалително лечение.
- V. Вторичната форма кожна демодекоза би могла да се диагностицира с помощта на следните критерии:
 1. Абнормно увеличено количество демодекси в активните лезии и околната кожа.
 2. Асоциацията на кожната демодекоза с други фациални дерматози, възприемани като „първични“.
- VI. За да се постави диагнозата КД е нужно преди всичко да са изпълнени диагностичните критерии за първична или вторична форма на дерматозата. Клиничните форми на КД биха могли да се класифицират следния начин:
 - a. Demodicosis spinulata.
 - b. Demodicosis papulopustulosa.
 - c. Demodicosis conglobata.
- VII. Васкуларните лазери са ефективна терапевтична алтернатива при пациенти с розацея, съчетана с вторична демодекоза.
- VIII. При пациенти с първична кожна демодекоза, васкуларните лазери ускоряват терапевтичния ефект на акарицидите, но не повлияват патологичния персистиращ еритем.

VII Приноси на дисертационния труд

VII.1 Оригинални научни приноси

1. За пръв път в България са анализирани пациентите с кожна демодекоза по пол, възраст и клинична форма.
2. За пръв път в България е проучена разликата между розацея и кожна демодекоза.
3. За пръв път в България са предложени критерии за диагностиката на първичната и асоциираната с други фациални дерматози, вторична демодекоза.
4. За пръв път в България е изследвана асоциацията на кожната демодекоза с дислипидемия.
5. За пръв път в България е изследвана асоциацията на кожната демодекоза с клинично-лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс.
6. За пръв път в България е изследвана ефективността на терапия с васкуларни лазери при пациенти с първична и вторична демодекоза.

VII.2 Научно-теоретични приноси

1. За пръв път в България се предлага нов диагностичен подход при пациенти с персистиращ и патологичен пристъпен еритем, подпомагащ диференциацията между кожна демодекоза и розацея.
2. За пръв път в България се използва дерматоскопията и спектрофотографски анализ с Visia®Skin Analysis, Canfield Scientific, USA за диагностика на кожната демодекоза.
3. За пръв път в България се въвежда и дефинира понятието „васкуларни дерматологични лазери“.

VII.3 Научно-практически и потвърдителни приноси

1. Потвърждаване на ефективността на повърхностната биопсия на кожната повърхност, дерматоскопията и фотографията с висока резолюция за диагностика на кожната демодекоза.
2. Потвърждаване на ефективността на повърхностната биопсия на кожната повърхност, дерматоскопията и фотографията с висока резолюция за диагностика на кожната демодекоза.
3. Потвърждаване на асоциацията на кожната демодекоза с клинично-лабораторни данни за нарушен глюкозен толеранс.

4. Потвърждаване на ефективността на васкуларните дерматологични лазери в терапията на центрофациалните телангиектазии и пристъпния фациален еритем при пациенти с розацея и вторична кожна демодекоза.
5. Предложен практически диагностичен подход за диагностика на първичната и вторична кожна демодекоза.
6. Предложен диагностичен подход за диагностиката на розацея

IX. Научна активност на д-р Е. Христов, свързана с дисертационния труд.

VIII.1 Научни участия в български и международни научни форуми.

1. **Христов Е.** Лазерната епилация през 2017-та. Мастър клас „Лазерни и енергийно-базирани устройства в дерматологичната практика“, организиран от Българско дерматологично дружество и European Society for Lasers and Energy Based Devices, 9-10.06.2017 г., София (доклад)
2. **Христов Е.** Кожна демодекоза и розацея – два аспекта на едно заболяване или...?. XXI научно-практическа конференция на БДД – клон Плевен „Дерматология 2018 – Exempla docent“ 29.11 – 2.12.2018 г., гр. Трявна (доклад)
3. **Христов Е.** Пациенти с добър и не толкова добър резултат от PDL лазерни процедури – българския опит с Pulsed Dye Laser. Medical Aesthetic Dermatology Forum, 4-6.06.2019, Pirin Golf Country Club, Банско, България. (доклад)
4. A. Fauger, **E. Hristozov**, A. Hristozova et al. Interest of a dermocosmetic care on sensitive skin that reddens easily. 24th World Congress of Dermatology, June 10-15, 2019, Milan, Italy. (Poster)

VIII.2 Научни публикации по темата на дисертационния труд.

1. **Христов Е**, Христонова А, Георгиева С, Йорданова И, Матеев Г. Васкуларни лазери в дерматологията. Дерматология и венерология, LVII, бр. 1, 2018: 10-16.
2. **Христов Е**, Христонова А, Йорданова И, Иванова Н, Джебев Д. Комбинация на рецидивиращ халацион и папулопустулозна форма на кожна демодекоза при имунокомпетентен пациент. Дерматология и венерология, LVII, бр. 3, 2018: 15-18.
3. **Христов Е**, Александра А, Йорданова И, Георгиева А, Матеев Г. Съвременен поглед върху диагностичните критерии и лазерната терапия на Rosacea. Дерматология и венерология, LVII, бр. 4, 2018: 3-9.
4. **Hristozov E**, Peeva K, Malev V, Yordanova I, Mateev G. Demodicosis cutis and metabolic disturbances. Journal of Biomedical and Clinical Research, ISSN: 1313-6917 бр. 1, 2022 – под печат /статията е приета за публикация на заседание на редакторския борд на JBCR на 10 Февруари 2022 год./
5. **Христов Е**, Малев В, Матеев Г, Василева С, Казанджиева Ж, Цанков Н, Богданов И, Атанасова С, Паскова К, Данчева А, Етугов Д, Денчева Р, Петров. Консенсус за дерматохирургия с лазери в България – обща информация и основни понятия. Дерматология и венерология, LVIII, Supplement 1/2019: 26-36