



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

---

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

**Д-р Александър Красимиров Попов**

**КОНТАКТНА АЛЕРГИЯ**  
**ПРИ АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ**

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

Докторска програма: Дерматология и венерология

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

**Научен ръководител: Проф. д-р Димитър К. Господинов, д.м.н.**

**Плевен 2024 г.**

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения .....	4
<b>I. Въведение .....</b>	<b>5</b>
<b>II. Цел и задачи на научната разработка .....</b>	<b>6</b>
<b>III. Материал и методи .....</b>	<b>6</b>
<b>IV. Резултати от собствените проучвания .....</b>	<b>10</b>
IV.1 Резултати от ретроспективен клинично-епидемиологичен анализ за определяне разпространенето на контактната свръхчувствителност в областите Плевен и Русе .....	10
IV.2 Резултатите от срезово проучването на контактната свръхчувствителност при 189 лица с данни за атопия.....	16
IV.3 Резултатите от срезово проучването на контактната свръхчувствителност при 83 положителни пациенти с атопия.....	22
IV.4 Редки клинични наблюдения .....	26
IV.4.1 Алергичен контактен дерматит на лицето от козметични средства..	26
IV.4.2 Контактна полиалергия при пациент с атопичен дерматит.....	28
IV.4.3 Алергичен контактен дерматит към дезинфектанти за превенция на COVID-19 при пациент с атопия.....	30
<b>V. Обсъждане на резултатите .....</b>	<b>32</b>
<b>VI. Заключение .....</b>	<b>40</b>
<b>VII. Изводи и приноси на научния труд .....</b>	<b>41</b>
<b>Списък на научната продукция свързана с дисертацията .....</b>	<b>43</b>
<b>Приложения .....</b>	<b>45</b>

Дисертационният труд е написан на 122 страници, онагледен с 24 таблици и 22 фигури. Библиографската справка включва 200 литературни източника, от които 10 на български и 190 на английски език.

Дисертационният труд е разгледан, обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет в Катедра по „Дерматология, венерология и алергология“ при Медицински университет – Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... 2024 г. от ..... часа в зала ..... на аудиторния комплекс при МУ – Плевен, пред Научно жури в състав:

1. Проф. Д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н – Тракийски университет, гр. Стара Загора
2. Доц. Д-р Жана Стоянова Казанджиева-Цанкова, д.м. – МУ-София
3. Проф. Д-р Развигор Бориславов Дърленски, д.м.н – Тракийски университет, гр. Стара Загора
4. Доц. Д-р Лилия Георгиева Александрова-Зисова, д.м. – МУ-Пловдив
5. Проф. Д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м. – МУ-Плевен

Резервни членове:

1. Доц. Д-р Пенчо Тончев Тончев, д.м. – МУ – Плевен
2. Доц. Д-р Румяна Калоферова Янкова, д.м. – МУ – Пловдив

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Научния отдел и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – Плевен - [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg).

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>АД</b>	-	Атопичен дерматит
<b>АР</b>	-	Алергичен ринит
<b>БА</b>	-	Бронхиална астма
<b>АКД</b>	-	Алергичен контактен дерматит/екзема
<b>БДД</b>	-	Българско дерматологично дружество
<b>ЕР</b>	-	Екзема на ръцете
<b>ЕСС</b>	-	Европейска стандартна серия
<b>ДЕ</b>	-	Дисхидротична екзема
<b>КА</b>	-	Контактна алергия
<b>КД</b>	-	Контактен дерматит
<b>ППД</b>	-	Парафенилен диамин
<b>ФА</b>	-	Формалдехид
<b>S-1000</b>	-	Европейска стандартна серия
<b>PPD</b>	-	p-Phenylene diamine
<b>IPPD</b>	-	N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylene diamine
<b>MI</b>	-	Methylisothiazolinone
<b>MCI/MI</b>	-	Methylchloroisothiazolinone & Methylisothiazolinone
<b>Lauryl</b>	-	Част от Sesquiterpene lactone mix
<b>Lyral</b>	-	Hydroxymethyl pentyl cyclohexene carboxaldehyde
<b>MDBGN</b>	-	Methyldibromo-Glutaronithril
<b>2-HEMA</b>	-	2-Hydroxyethyl methacrylate

## ВЪВЕДЕНИЕ

Атопичният дерматит (АД) е системно хронично-рецидивиращо, възпалитено заболяване на кожата с комплексна патогенеза. Рискът от АД е повишен при индивиди с първично увреждане на кожната бариера, дължащо се на мутации в общия ген за филагрин, но също и при индивиди с първична имунна дисрегулация. Представлява най-ранната проява от компонентите на атопичния симптомокомплекс, който включва още алергичен ринит, алергичен конюнктивит, бронхиална астма и атопична характеропатия. Клинично, АД се представя с генерализирана сухота на кожата, сърбеж и дерматит. Точната причина за развитието на АД, все още се изучава, но със сигурност е ясно, че рискови фактори за неговото отключване са генетичната предиспозиция и факторите на околната среда.

Контактната алергия (КА) е придобита реакция на свръхчувствителност от забавен (IV-ти) тип, причинена от директен или системен контакт на даден алерген с кожата. След първата среща с алергена настъпва период на сенсибилизация, а при повторна експозиция, на мястото на контакта се развива алергичен контактен дерматит (АКД). Терминът „алергия“ се отнася до клиничния синдром, докато „свръхчувствителност“ е описателен термин за имунологичния процес. КА е често срещан проблем и засяга около 25% от населението в Европа. Въпреки публикувания богат изследователски материал, до голяма степен остава неясно и непредвидимо кой индивид ще развие контактна алергия и кой не, при еднакви условия на експозиция. АКД се диагностицира чрез епикутанно тестване, като отчитането се извършва според критериите на International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). Откриването на алергена е важно както за пациентите така и за техните семейства поради високата социално-икономическа значимост на проблема, особено в случаите на професионална патология, когато по-тежките форми на АКД водят до временна нетрудоспособност и/или до смяна на работната среда.

В световен мащаб продължават проучванията целящи да отговорят на въпроса дали пациентите с АД имат повишен риск от контактна сенсибилизация в сравнение с общата популация с КА без атопична диатеза. Различни фактори могат да повлияват тази връзка, като се има предвид факта, че увредената бариерна функция на кожата и сухотата, вследствие повишената ТЕВЗ, създават възможност за повишена абсорбция и лесна пенетрация на множеството дразнещи вещества от околната среда, вкл. контактни алергени (метали, консерванти, козметични продукти, бои, лакове, аромати, лепила, лекарства и други). Същевременно АД и АКД имат сравнима клинична изява, която първоначално се проявява с еритем и папуловезикулозен екзантем и по-късно с кожна ксероза, лихенификация и ексориации.

Повече от 40 години продължават изследванията относно ролята на АД като рисков фактор за развитието на сенсибилизация от IV-ти тип с последващ АКД, като резултатите се дискутират противоречиво. Според едни автори при индивиди с АД

контактната сенсibilизация е повишен, според други при популациите с АД съществуват убедителни доказателства в полза на намалена контактна сенсibilизация. Има и много епидемиологични проучвания, за разпространението на КА при пациенти с АД в сравнение с тези без АД, които показват смесени резултати.

Тези факти, както и направения подробен анализ на достъпната литература ни мотивираха да направим собствени изследвания за разпространението на КА при лица с данни за атопия, което е пионерско за страната.

## **II. ЦЕЛ НА НАУЧНАТА РАЗРАБОТКА**

**Да се проучи честотата на контактната алергия сред лица с данни за атопия, да се определят особеностите в клиничното протичане на алергичния контактен дерматит при атопици и резултатите се сравнят с данните за сенсibilизация в общата популация**

За постигане на целта са поставени за изпълнение следните **ЗАДАЧИ**:

1. Да се анализира контактната алергия при епикутанно тествани лица в областите Плевен и Русе за периода 2009-2022 г., като пациентите се разпределят по пол, възраст, професионална заетост и се определи вида на контактния дерматит на база локализация на патологичните кожни промени.
2. Да се проследи честотата на лицата с клинични и анамнестични данни за атопия сред изследваната популация, като атопиците се разпределят по пол, възраст, професионална заетост и се определи вида на контактния дерматит на база локализация на патологичните кожни промени.
3. Да се анализира честотата на алергените, причина за алергичен контактен дерматит, като се определят 5-те топ-алергени за региона, като и за субпопулацията от хора с атопична диатеза.
4. Да се изследва и сравни честотата на контактната алергия в изследваната популация и тази при пациентите с атопична диатеза.
5. Да се изследва и сравни честотата на контактната алергия при пациентите с атопичен дерматит и се сравни с тази при лицата без атопичен дерматит.
6. Да се характеризират особеностите в клиничното протичане на АКД при лицата с АД и се установят кръстосано-свързаните реакции на алергените от приложените серии за епикутанно тестване.

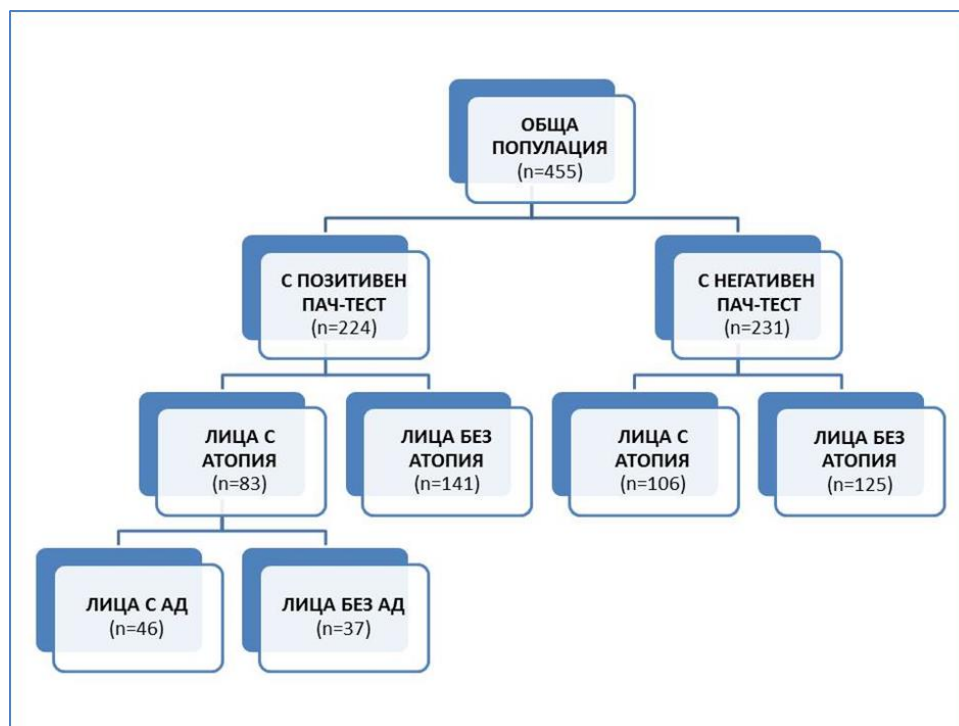
## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ:**

- В периода 2009-2022 г. с Европейската стандартна серия S-1000 са тествани епикутанно 455 лица, 224 (49%) от които са с общо 445 положителни реакции. Всички са потърсили помощ от дерматолог поради конкретни оплаквания в хода на

националните кампании на Българското дерматологично дружество за диагностика и превенция на алергодерматозите в България. (фиг.1)

- От изследваните са селектирани 189 индивида (41,7%) от двата пола с анамнеза за атопия, на ср. възраст  $37,71 \pm 16,55$  г., мъжете са 46 (24,3%), а жените са 143 (75,7%).



Фигура 1: Разпределение на клиничния материал на база данни за КА и определяне на субпопулациите

## III.2. МЕТОДИ:

**III.2.1. Епидемиологичен анализ** – за целите на анализа е изработен регистрационен фиш, валиден на територията на цялата страна, за нуждите на ежегодните кампании на секция „Дерматоалергология“ към БДД „Диагностика и профилактика на алергичните кожни болести“. Фишът се попълва от лекаря и се състои от паспортна част, анамнестични данни, топография на обривите в 23 зони, професионална заетост на пациента, контакт с евентуални дразнителни фактори, хоби на пациента и резултати от алергологичното тестване. (Приложение 1)

- Епидемиологично проучване за определяне честотата на алергични реакции сред 455 лица, подбрани на случаен принцип и активно потърсили консултация с дерматолог, разпределени по пол, възраст, професия, диагностична група и локализация на обрива. За целите на проучването изследваните лица са разделени в два възрастови диапазона – до 40 години и на 40 и повече годишна възраст. Професионалната среда е определена в следните категории: неработещи (пенсионери, учащи се, безработни, по майчинство, домакини), работещи в офис (IT-специалисти, служители и сътрудници, финансисти, икономисти, касиери, ръководители и др.), медици (лекари, стоматолози, мед. сестри, лаборанти), естетика (маникюристи, фризьори, козметици) и други (учители, художници,

военни професии, автомонтъори, шивачи, заети в селското стопанство, в контакт с бои и лакове и др.).

- Срезов анализ за честотата на алергените, причина за контактна алергия сред положителни лица:
  - При 224 лица за определяне на честотата на положителни реакции към различни сенсibiliзатори от ЕСС след епикутанно тестване със S-1000 с цел определяне на топ-алергените за региона Плевен-Русе.
  - При 189 лица с клинични и/или анамнестични данни за атопична диатеза за честотата на сенсibiliзация към алергените от S-1000, причина за контактна алергия сред 83 положителни лица.
  - При 46 лица с клиника на АД за наличие на контактна алергия и честотата на сенсibiliзация към алергените от S-1000.
- Сравнителен анализ на положителните резултати от епикутанното тестване:
  - Сравнителен анализ на позитивните за КА резултати, получени в общата популацията за региона Плевен Русе и тези, при лицата с данни за атопия и преценка на риска за изявата на АКД в групата атопици.
  - Сравнителен анализ на резултатите от епикутанното тестване между лицата в двете подгрупи – със и без клиника на АД, за определяне честотата на положителните реакции към даден алерген и преценка на риска за изявата на АКД в подгрупите.

### **III.2.2. Клинико-морфологичен анализ**

Проучена е клинико-морфологичната характеристика на алергичния контактен дерматит (АКД/екзема) при лица с различна степен на засягане на кожата, като анализът се базира и на придружаващата документация. Резултатите се интерпретират според клиничната картина, като пациентите се групират в различните подвидове на АКД, съобразно клиничната морфология на лезиите

- Анамнеза, свързана с данни за субективни усещания, токсичност или свръхчувствителност към храни, медикаменти, детергенти или други химични дразнителни. Лична или фамилна обремененост за атопичен дерматит или други прояви на атопия, наличие на коморбидности, провеждана до момента терапия, минали заболявания и пр.
- Дерматологичен статус с определяне на характера на кожното възпаление и на база локализацията на екзантема диагностициране на дерматита и класифициране в диагностични групи – без оплаквания (здрави); с атопия (със или без атопичен дерматит и лични и фамилни данни за атопична диатеза); с алергодерматози (АКД/екзема, уртикария, фотодерматози); с други кожни болести (псориазис, себореен дерматит, розацеа и др.)

На база топографската характеристика на екзантема при позитивните индивиди дерматитът е класифициран като: Без клиника на дерматит (здрави и с други дерматози); Атопичен дерматит (АД); АКД на горните крайници; АКД на долните крайници; АКД на лицето; АКД на трункуса.



### III.2.3. Алергологичен метод – епикутанно тестване (patch-tests)

Епикутанното тестване за диагностициране на контактна алергия се извършва чрез patch-tests съобразно насоките за тестване на ESCD (European Society of Contact Dermatitis) и ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group). Прилагани са европейската стандартна и разширена серия S-1000 с 30 и 36 алергени (ECC, European Baseline) (**Приложение 2**)

Резултатите се отчитат на 48-ия, 72-ия час и на 7-ия ден и се интерпретират според критериите на ICDRG. (**фиг.2**)



**Фигура 2:** Схема за отчитане на резултатите от епикутанно тестване

**III.2.4. Социо-демографски инструмент – MOAHLFA Index** представя т.нар. PAFS (population-adjusted frequency of sensitization). Разработен и внедрен от немската Information Network of Departments of Dermatology (IVDK, <http://www.ivdk.org>) за нуждите на популационни и мултицентрови проучвания и определя тенденциите във възрасто-половата и клинична характеристика, свързани с контактната алергия проследени през годините. Съдържа 7 фактора (**табл.1**)

**Таблица 1:** Индекс MOAHLFA

<b>M</b>	Male	Мъже
<b>O</b>	Occupational Dermatitis	Професионален дерматит
<b>A</b>	Atopic Dermatitis	Атопичен дерматит
<b>H</b>	Hand Dermatitis	Дерматит на горните крайници
<b>L</b>	Leg Dermatitis	Дерматит на долните крайници
<b>F</b>	Face Dermatitis	Дерматит на лицето
<b>A</b>	age above 40 years	Възраст над 40 г.

### III.2.5. Фотодокументация

Използван е цифров фотоапарат Canon PowerShot A310, автоматичен режим, употреба на макро-режим при близко-фокусните снимки и сравними осветеност и разстояние на

обектите. Направените снимки са с резолюция 1600 x 1200 пиксела и големина на файловете между 340 и 670 KB.

### **III.2.6. Статистически методи**

Събраната информация беше въведена и обработена със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано  $p < 0,05$ . Някои данни от проучването са обработени с пакета статистически компютърни програми Statgraphics Plus for Windows и EXCEL. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини, стандартно отклонение и др.). Използвани са описание на качествени и количествени променливи величини, вариационен и корелационен анализ, параметрични и непараметрични методи за проверка на хипотези.

### **III.2.7. Етични аспекти**

Осъществяването на проучванията е съобразно с националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация. Преди началото на проучването, всеки участник е получил писмена информация и е подписал формуляр за информирано съгласие.

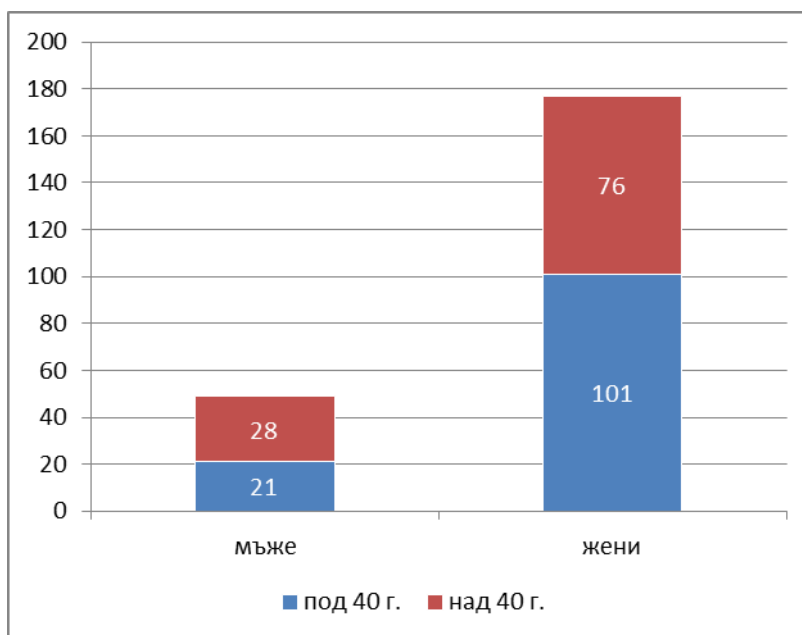
## **IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ**

### **IV.1. Резултати от ретроспективен клинично-епидемиологичен анализ за определяне разпространенето на контактната свръхчувствителност в областите Плевен и Русе.**

За посочения период при провеждане на ежегодните кампании на секцията по дерматоалергология към Българското дерматологично дружество „Диагностика и профилактика на алергичната кожна патология“ са обхванати 455 души. Всички са потърсили помощ от дерматолог поради конкретни оплаквания. Тестувани са епикутанно с Европейската стандартна серия S-1000, като 224 (49,23%) от тях са позитивирали поне 1 положителна реакция, като общо положителните реакции са 445. Средната възраст на положителните лица е  $39,3 \pm 14,69$  г. Най-младият пациент е момче на 6 г., а най-възрастният е мъж на 78 г.

Сред 224-те позитивни лица мъжете са 49 (21,9%) на средна възраст  $41,10 \pm 16,82$  г., а жените са 175 (78,1%) на средна възраст  $38,76 \pm 14,04$  г. Разпределението по пол във възрастовите групи „под 40 год.“ и над 40 год.“ е показано на фигура 3. **(фиг.3)**

Професионалната заетост е определена както за общата популация (455), така и за положителните лица (224), като са обособени 5 профгрупи – безработни (вкл. учащи се, жени по майчинство, домашни помощници и пенсионери), работещи в офис (IT-специалисти, технически сътрудници, юристи, финансисти), служители в здравеопазването, заети в естетичната практика (фризьори, маникюристи, козметици, консултанти на козметика) и разнородни професии (вкл. учители, инженери, художници, спортисти, работници от материалното производство и в селското стопанство и др.)



Фигура 3: Разпределение на 224 положителни пациенти по пол и възрастови групи

В общата популация най-голям е броят на тестваните с разнородните професии (163, 36%), следван от групата на неработещите (110, 24%), офис служителите (103, 23%), здравеопазване (48, 10%) и естетиците (31, 7%). (табл.2)

Таблица 2: Професионален статус на 455 тествани лица за периода 2009 – 2022 г.

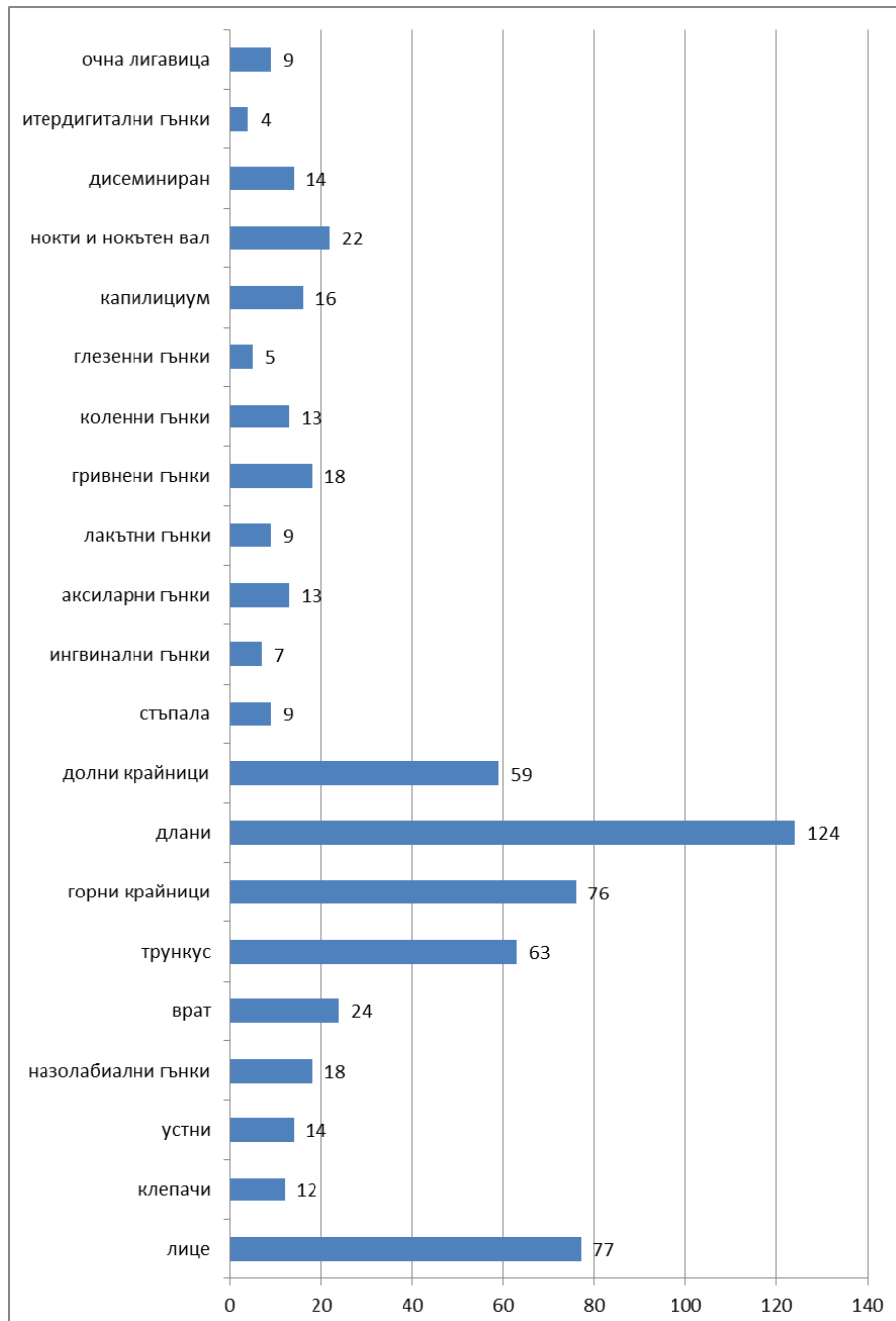
2009 – 2022	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2021	2022
<b>ПРОФЕСИИ (n=455)</b>	общо 59	общо 31	общо 30	общо 23	общо 28	общо 39	общо 35	общо 47	общо 35	общо 29	общо 42	общо 18	общо 39
неработещи	24	6	7	3	8	8	7	7	4	6	7	6	17
офис	12	9	8	9	3	10	10	13	7	6	10	3	3
медицина	10	3	0	1	4	2	2	7	2	1	5	3	8
естетика	0	0	3	4	3	0	0	7	10	3	1	0	0
други	13	13	12	6	10	19	16	13	12	13	19	6	11
<b>ТОТАЛ</b>	59	31	30	23	28	39	35	47	35	29	42	18	39

В групата на лицата с положителни реакции най-висока е честотата на КА в общата професионална група (30%), следва групата на офис-служителите (25%), неработещите (23%), естетиците (11%) и медиците (11%). (табл.3)

Таблица 3: Професионален статус на 224 положителни лица за периода 2009 – 2022 г.

2009 - 2022	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2021	2022
<b>ПОЗИТИВНИ (n=224)</b>	общо 22	общо 10	общо 15	общо 19	общо 7	общо 25	общо 17	общо 25	общо 27	общо 6	общо 23	общо 10	общо 16
неработещи	9	2	6	4	3	5	4	4	2	1	3	2	6
офис	5	5	4	6	0	7	6	6	5	1	7	2	2
медицина	4	1	0	1	1	2	1	5	2	0	4	2	1
естетика	0	0	2	4	2	0	0	5	9	2	1	0	0
други	4	2	3	4	1	11	6	5	9	4	8	4	7
<b>ТОТАЛ</b>	22	10	15	19	7	25	17	25	27	8	23	10	16

За да се определи тенденцията в развитието на контактната алергия в региона е анализиран професионалния статус на положителните 224 лица, при които е определена топографията на обривния синдром, определен е вида на дерматита и е изчислен МОАНЛФА-индексът. При положителните пациенти най-честата локализация на обрива са дланите (124 пъти, 55,3%), лицето (77 пъти, 34,4%), горните крайници (76 пъти, 33,9%), торса (63 пъти, 28,1%), долните крайници (59 пъти, 26,3%), което определя диагнозата „екзема на ръката“ като най-честа, следвана от дерматита на лицето, като случаите с дисеминиран екзантем са 14 (6,25%), а тези с атопичен дерматит са 46 (20,5%). **(фиг.4 и табл.4)**



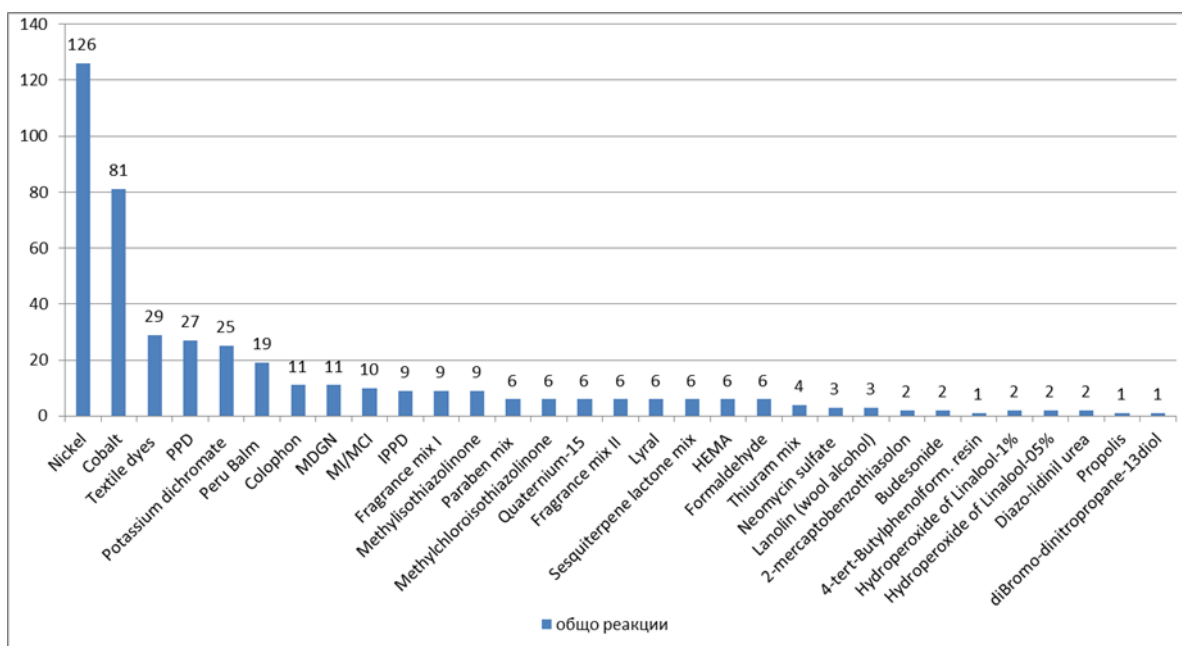
\*сборът от патологичните промени е по-голям от 224 поради факта, че при един пациент има повече от една засегната от дерматита анатомична област

**Фигура 4:** Топография на обривния синдром при пациентите с КА (n=224)

**Таблица 4:** МОАНЛФА-индекса в проучването на общата популация за 455 тестувани, от които 224 са с КА

параметър	Положителни лица (n=224)	
	брой	%
мъже	49	21,9%
Професионален дерматит	22	9,8%
Атопичен дерматит	46	20,5%
Дерматит на ръцете	82	36,6%
Дерматит на краката	22	9,8%
Дерматит на лицето	33	14,7%
Възраст над 40 г.	102	45,5%

Резултатите от епикутанното тестване показват 445 позитивни реакции с най-висока честота на положителните теста към никел – 126 (28,3% от всички реакции). Топ-алергените са още кобалтов хлорид – 81 теста (18,2%), микс от текстилни бои – 29 (6,5%), ППД – 27 реакции (6,06%), калиев бихромат – 25 реакции (5,61%), перувиански балсам – 19 пъти (4,26%), както и консервантите MI, MCI, MI/MCI, MDBGN – общо над 30 положителни теста. Няма отчетени положителни реакции към Clioquinol, Mercapto mix, Tixocortol-21-pivalate, Methoxybnpentyl-4benzoquinone. (фиг.5)



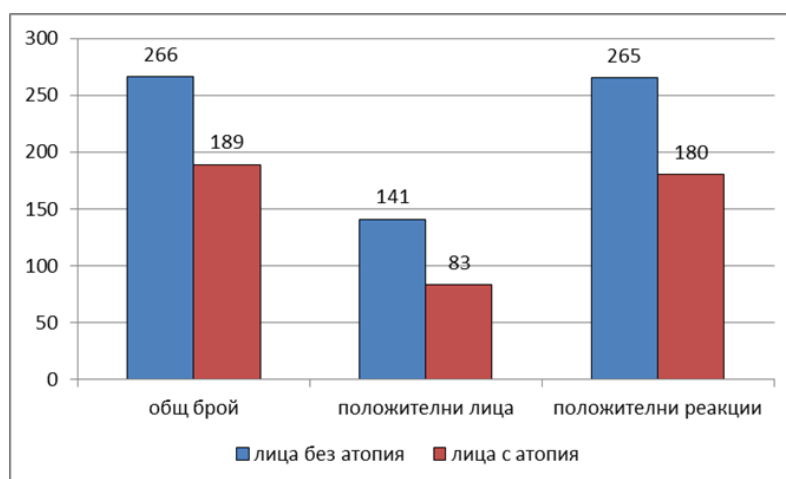
**Фигура 5:** Честота на алергените, причина за контактна алергия при 224 позитивни след епикутанното тестване лица

С оглед целта на научната разработка и след анализ на работния материал, чрез срезов анализ са определени двете субпопулации и двете подгрупи положителни лица: (фиг.6)

- + Субпопулация от лица с данни за атопия (атопичен дерматит, сенна хрема или риноконюнктивит, бронхиална астма) – 83
  - лица с атопичен дерматит – 46
  - атопици без атопичен дерматит – 37
- + Субпопулация от лица без данни за атопия, използвани като контроли – 141

Резултатите от анализа показват, че:

- ✚ честотата на КА в общата популация, тествана епикутанно е 49% - 224 лица от 455 изследвани, 445 положителни реакции, 1,9 реакции на човек, с най-висока честота са положителните реакции към никел (126 реакции, 28.6%)
- ✚ честотата на КА в субпопулацията без данни за атопия е 53% - 141 положителни от 266 изследвани, 265 положителни реакции, 1,8 реакции на човек
- ✚ честотата на КА в субпопулацията с атопична патология е 44% - 83 положителни от 189 изследвани атопици, 180 положителни реакции, 2,2 реакции на човек.



**Фигура 6:** Разпределение на общата популация според резултатите от епикутанното тестване

С цел да се проследи разпределението на лицата-атопици във връзка с пола и възрастта, хората са разделени в две възрастови групи – под 40 г. и над 40 г. Резултатът с  $\chi^2$ -теста показва, че в сравнение с контролите при атопичите се открива сигнификантна разлика в разпределението между мъжете и жените под и над 40 г. възраст – 7,2% за мъжете и 44,6% за жените във възрастта до 40 г. и 16,9% за мъжете и 30,1% за жените над 40 г. ( $\chi^2=5.019$ ,  $df=1$ ,  $p=0.025$ ).

Във връзка с общите епидемиологични данни за изследваните атопични и неатопични индивиди не се откриват статистически значими разлики в разпределението на лицата в двете субпопулации. **(табл.5)**

**Таблица 5:** Общи епидемиологични данни за изследваните атопични и неатопични индивиди според индекса MO(A)HLFA (АД не е включен в таблицата)

субпопулации	С атопия n=83		Без атопия n=141		$\chi^2$ p
	брой	%	брой	%	
параметър					
мъже	20	24.1	29	20.6	0.537
Професионален дерматит	9	10.8	13	9.21	0.601
Дерматит на ръцете	32	40.5	50	35.4	0.458
Дерматит на краката	9	10.8	13	9.2	0.383
Дерматит на лицето	9	10.8	24	17.0	0.467
Възраст над 40 г.	40	48.2	62	43.9	0.540

Потърсени са разлики между атопиците и лицата без данни за атопия по отношение на най-честите сенсibiliзатори. Статистически значима разлика има в разпределението за микса от текстилни бои ( $p < 0.001$ ) и консерванта метилдибромоглутаронитрил ( $p < 0.012$ ). (табл.б)

Таблица б: Сравнение в разпределението на най-честите алергени в субпопулациите

субпопулации		С атопия n=83		Без атопия n=141		$\chi^2$
Алергени		брой	%	брой	%	p
1	Nickel	47	56.6	78	55.3	0.714
2	Cobalt	27	32.5	53	37.6	0.562
3	Textile dyes	19	22.9	10	7.1	0.001
4	Potassium dichromate	11	13.2	14	9.9	0.445
5	PPD	9	10.8	18	12.8	0.670
6	MDBGN	8	9.6	3	2.1	0.012
7	Peru Balm	5	6	14	9.9	0.311
8	MI/MCI	5	6	5	3.5	0.386
9	IPPD	4	4.8	5	3.5	0.639
10	Formaldehyde	4	4.8	2	1.4	0.506
11	Colophonium	3	3.6	8	5.6	0.491
12	Fragrance mix I	3	3.6	6	4.2	0.814
13	HEMA	3	3.6	3	2.1	0.506
14	Methylisothiazolinone	3	3.6	6	4.2	0.814
15	Caine mix	3	3.6	0	0	0.023
16	Sesquiterpene lactone mix	2	2.4	4	2.8	0.848
17	Quaternium-15	2	2.4	4	2.8	0.848
18	Fragrance mix II	2	2.4	4	2.8	0.848
18	Thiuram mix	2	2.4	2	1.4	0.589
20	Lyril	2	2.4	4	2.8	0.848

**Изводи** от анализа на контактната алергия при 455 епикутанно тествани лица в областите Плевен и Русе за периода 2009-2022 г.:

- ✚ Честотата на КА в общата популация, тествана епикутанно е 49% - 224 лица на средна възраст  $39.27 \pm 14.68$  г. Отчетени са 445 положителни реакции, което представлява 1,9 позитивни теста реакции на човек.
- ✚ Разпределението на положителните пациенти по пол и възраст, че мъжете са 21,9% на средна възраст  $41.10 \pm 16.82$  г., а жените са 78,1% на средна възраст  $38,76 \pm 14.04$  г.
- ✚  $\chi^2$ -теста показва, че при субпопулацията-атопици се открива сигнификантна разлика в разпределението между мъжете и жените под и над 40 г. възраст ( $p < 0.05$ )
- ✚ Най-висока е честотата на КА в общата професионална група (30,3%), следва групата на офис-служителите (25%), неработещите (22,8%), естетичните (11,2%) и медиците (10,7%).

- ✚ При положителните пациенти най-честата локализация на обрива са дланите (55,3%), лицето (34,4%), горните крайници (33,9%), торса (28,1%), долните крайници (26,3%)
- ✚ Най-честа е екземата на ръцете (38,4% от 224 положителни лица), следвана от атопичен дерматит (20,5%), дерматит на лицето (14,7%) и дерматита на долните крайници (9,8%)
- ✚ В двете субпопулации има статистически значима разлика в разпределението за Textile dye mix – 23% при атопичите срещу 7% при лицата без атопия ( $p < 0.001$ ) и MDBGN – 10% при атопичите срещу 2% при тези без атопия ( $p < 0.012$ ).

#### **IV.2. Резултати от проучването на контактната свръхчувствителност при 189 лица с данни за атопия**

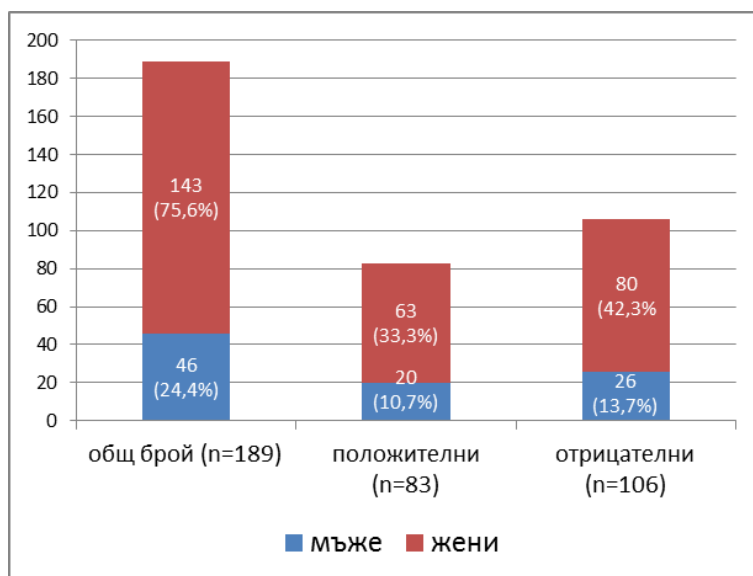
Целта на този срез на клинично-епидемиологичен анализ е да се определи честотата на контактната алергия, диагностицирана чрез епикутанни тестове с европейската стандартна серия S-1000 при 189 лица с клинични и анамнестични данни за атопични заболявания.

Задачите за постигане на целта са:

- Лицата да се разпределят по пол, възраст, професионален статус и диагноза при включване в проучването.
- На базата на засегнатите части от тялото и клинично-морфологичната характеристика на екзантема да се определи вида на дерматита.
- След анализ на клиничните и анамнестичните данни да се проучи атопичния марш при участниците в проучването.
- С алергологичния метод да се изследва разпространението на контактната алергия, като се определят най-честите алергени и съществуващата крос-реактивност.
- Да се потърсят статистически закономерности между различните показатели

Атопичите са 189 случая (41,7% от 455 пациенти) на ср. възраст  $37,71 \pm 16,55$  г., мъжете са 46 (24,4%), а жените са 143 (75,6%), в съотношение 1 : 3. Данните от анамнезата показват, че 61 (32,2%) от изследваните са с лични и фамилни данни за атопични състояния, 97 (51,3%) са само с лични данни и 31 (16,5%) са само с фамилна обремененост. С позитивни patch-tests са 83-ма (43,9%) с общо 180 положителни реакции. Резултатите от епикутанното тестване с S-1000 обективизират позитивни 83 пациенти (44% от всички 189) – 20 мъже (24% от 83-мата) и 63 (76% от 83) жени. **(фиг. 7)** С цел да се проследи съотношението на позитивните лица във връзка с пола и възрастта в двете възрастови групи (под 40 г. и над 40 г.) резултатът с  $\chi^2$ -теста показва, че при положителните лица се открива сигнификантна разлика в съотношението между мъжете и жените под и над 40 г. възраст – 7,2% за мъжете и 45,8% за жените във възрастта до 40 г. и 16,9% за мъжете и 30,1% за жените над 40 г. ( $\chi^2=5.602$ ,  $df=1$ ,  $p=0.018$ ).





Фигура 7: Разпределение по пол на 189 лица с данни за атопия

Разпределението по професии показва най-висок дял на групата с разнородни професии и образование – 77 лица (40,7%), 32-ма от които са с контактна алергия, следвани от неработещите – 60 (31.7%), 25 от които имат положителен пач-тест. Трябва да се има предвид, че групата „Други“ обединява лица с различна квалификация, като преобладават представители на материалното производство, които са в ежедневен контакт с различни професионални алергени. В групата „Неработещи“ са жени в отпуск по майчинство, домакини и домашни помощници, учащи се, които често са изложени на действието на агресивни миещи и перилни препарати, както и мобилни устройства. (табл.7)

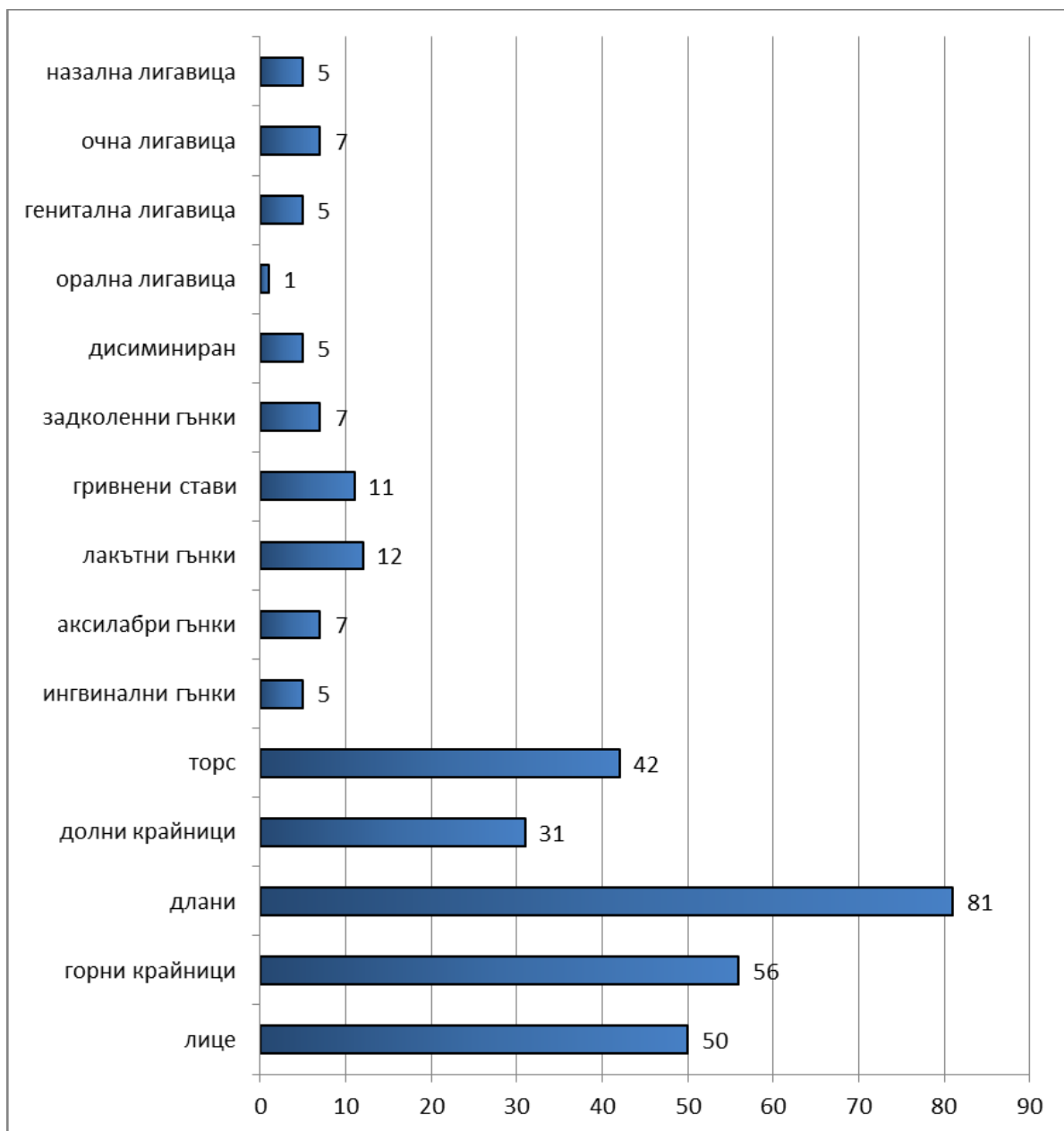
Таблица 7: Кростабулация на разпределението на атопичите според професионалния статус и наличието на контактна алергия

Атопична субпопулация	n=189	безработен	офис	медицина	естетика	други	общо
<b>Отрицателни лица</b>	<b>брой</b>	<b>35</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>45</b>	<b>106</b>
	% within професия	58.30%	33.30%	66.70%	42.90%	58.40%	56.10%
	% of Total	18.50%	3.70%	8.50%	1.60%	23.80%	56.10%
<b>Положителни лица</b>	<b>брой</b>	<b>25</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	<b>83</b>
	% within професия	41.70%	66.70%	33.30%	57.10%	41.60%	43.90%
	% of Total	13.20%	7.40%	4.20%	2.10%	16.90%	43.90%
<b>Общо</b>	<b>брой</b>	<b>60</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>77</b>	<b>189</b>
	% within професия	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	% of Total	31.70%	11.10%	12.70%	3.70%	40.70%	100.00%

Описанието на атопичния марш в субпопулацията от 189 атопичи представя: само АД (61 пациенти, 32%), само АР (37 пациенти, 20%), само БА (8 пациенти, 4%), АД и АР (31 пациенти, 16%), АД и БА (11 пациенти, 6%), АД и АР и БА (5 пациенти, 3%), АР и БА (11 пациенти, 6%), само с анамнеза и с други диагнози (25 лица, 13%).

Най-често патологичните промени засягат дланите (42.8%), горните крайници (29.6%), лицето (26.9%), трункус (22.2%) и долните крайници (16.4%). Сумарно гънките са

засегнати в 42 пъти (22.22%), лигавиците 18 пъти (9.5%). При повечето пациенти засегнатите части на тялото са повече от една, поради което сумата на топографските промени е повече от 189. (фиг.8)



**Фигура 8:** Честота на засягане на наблюдаваните анатомични зони на тялото при 189 лица

Като форма на кожно възпаление и независимо от патофизиологичния механизъм на дерматита (IgE-медиран или Т-клетъчна реакция от забавен тип) от клинична гледна точка той е от лек до умерено изразен, като са налице и белези за хронифициране, Екзатемът се представя с:

- еритемни папули, плаки и сквами по лицето, крайниците и торса, вкл. уртики;
- лихенификация, еритем, папули и ексориации в гънките на тялото;
- милиарни папули и нумуларни плаки, везикули, були, крусти и сквами по дланите и пръстите на ръцете;

○ еритем, десквамация и екскориации по скалпа, клепачите и ретроаурикуларно. В момента на прегледа са поставени следните диагнози, отразени в **таблица 8**:

Диагноза	Честота	Процент
Без оплаквания	16	8.5
Атопичен дерматит	64	33.9
Алегичен контактен дерматит/екзема	77	40.7
Други алергодерматози (уртикария и др.)	14	7.4
Дисхидротична екзема	7	3.7
Друга дерматоза	11	5.8
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>100.0</b>

От всичките 189 случая на атопия 108 (57%) страдат от АД с различна давност на оплакванията, като 64 (59%) от тях са с прояви на лек до умерено изразен дерматит по време на прегледа, а 44 (41%) са без оплаквания. ANOVA анализът показва, че съществува статистически значима разлика в средната възраст за пациентите с АД ( $35.25 \pm 16.43$  г.), сравнена с тази при лицата които нямат АД ( $40.99 \pm 16.25$  г.) –  $F=5.698$ ,  $p=0.018$ . (**табл.9**)

**ANOVA Table**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
възраст * АД					
Between Groups (Combined)	1523.757	1	1523.757	5.698	.018
Within Groups	50005.238	187	267.408		
Total	51528.995	188			

Според честотата на засегнатите анатомични зони и локализацията на екзантема е определен и вида на дерматита (**табл. 10**)

**Таблица 10:** Вид на дерматита в атопичната субпопулация (n=189)

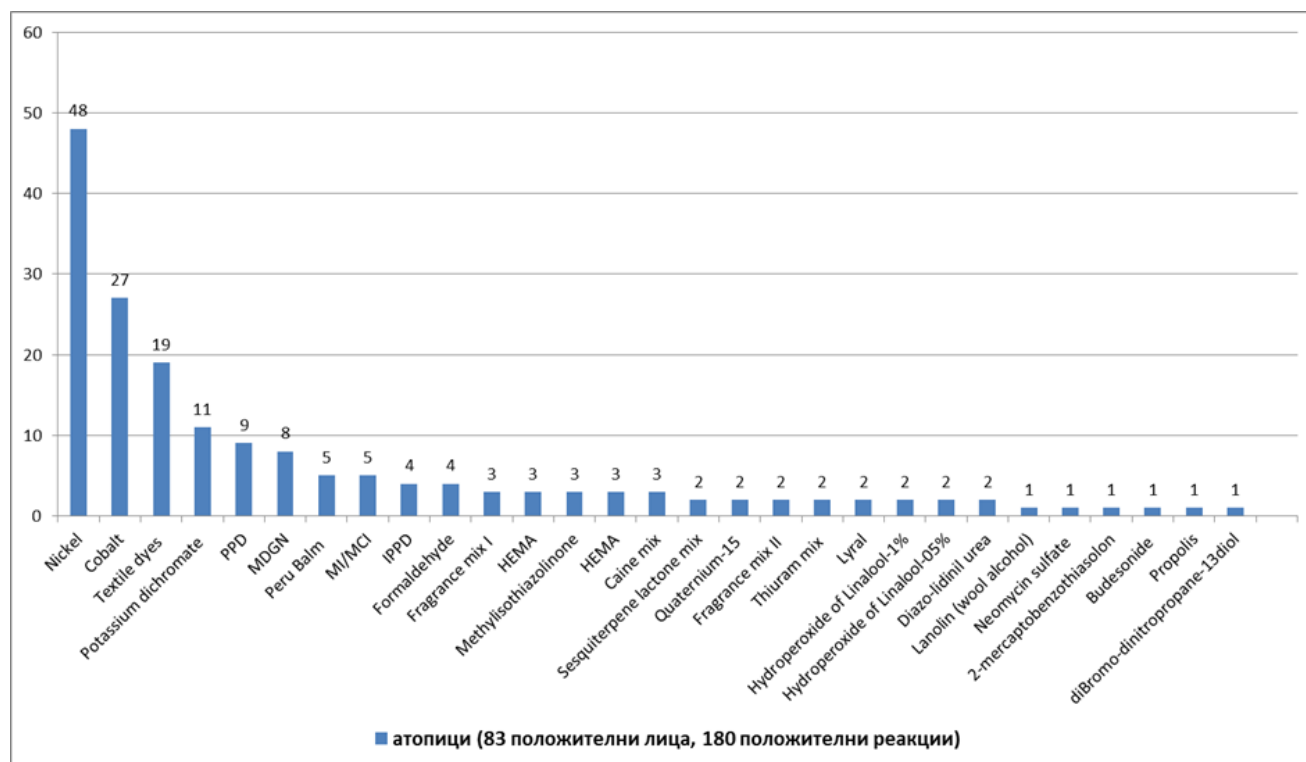
Дерматит	Честота	Процент
Без дерматит	16	8.5
Дерматит на лицето	24	12.7
Дерматит на ръцете	65	34.4
Дерматит на ръцете и лицето	27	14.3
Дисхидротична екзема	7	3.7
Дерматит на долните крайници	30	15.9
Дерматит на торса	15	7.9
Дисиминиран дерматит	5	2.6
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>100.0</b>

Резултатите от епикутанното тестване с S-1000 обективизират 83 положителни пациенти (44% от всички 189) – 20 мъже (24%) и 63 (76%) жени в съотношение 1 : 3. При тях са отчетени 180 положителни реакции към различни контактни алергени.

Резултатите от алергологичното изследване показват, че 34-ма тестувани (41% от 83) имат по една положителна реакция, а 27 (32,5%) са с два позитивни теста, 5-ма (6,2%) са с 3 реакции, 13-ма (15.6%) с 4 реакции, един (1.2%) с 5 реакции, двама (2,4%) с 6 реакции и един (1,2%) с 8 позитивни реакции.

При 189 проучени лица най-висока е честотата на позитивни пач-тестове за Nickel (48 пъти, 25.4% от атопичите), следвани от положителни за Cobalt (27 пъти, 14.2%), Textile dye mix (19 пъти, 10.1%), Potassium dichromate (11 пъти, 5.8%), PPD (9 реакции, 4.8%), Methylidibromoglutaronitrile (8 реакции, 3.7%), MI/MCI и Balsam Peru (по 5 реакции, по 2.6%), всички широко застъпени в битовата и професионална среда. **(фиг.9)**

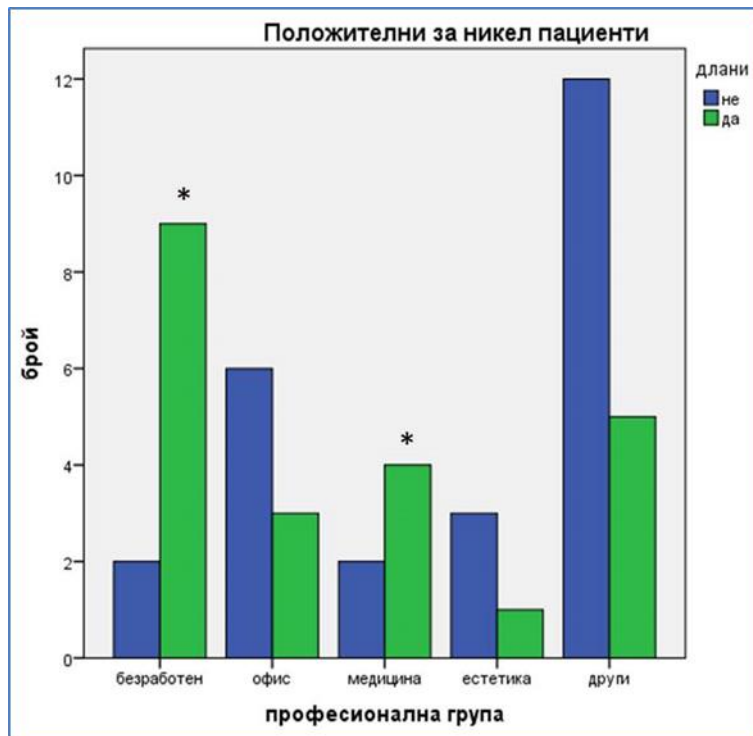
С данни за кръстосана реактивност Nickel\*Cobalt са 16 лица (19,3%), за Nickel\*Potassium dichromate са 8 (9,6%), Nickel\*Cobalt\*Potassium dichromate са 6 (7,2%), за MCI/MI\*MI – четирима (4,8%), PPD\*IPPD съответно 2-ма(2,4%), за Fragrance Mix I\*Fragrance mix II – двама (2,4%).



**Фигура 9:** Честота на алергените причина за КА при изследваните 189 лица с атопия

Направеният статистически анализ с помощта на корелационния коефициент на Пийърсън показва, че има, макар и слаба, статистически значима линейна зависимост между засягането на дланите и Textile dye mix ( $r=0.256$ ,  $p<0,05$ ,  $N=189$ )

При лицата, положителни към никел се открива разлика в процентното разпределение на случаите със засягане на дланите между различните професии, като 81% от неработещите и 67% от служителите в здравеопазването имат екзема на ръката ( $\chi=9.852$ ,  $df=4$ ,  $p=0.043$ ). **(фиг.10)**



**Фигура 10:** Разпределение на позитивните към никел пациенти със засягане на дланите в различните професионални групи

Изводи от проучването:

- ✚ От 189 лица с данни за атопия на средна възраст  $37,71 \pm 16,55$  г. мъжете са 24% (ср. възраст  $38.15 \pm 19.27$ ), а жените 76% (ср. възраст  $37.57 \pm 15.66$ ), преобладават хора с разнородни професии (41%) и неработещи (31%), с най-висока честота е диагнозата АКД (в 41%) и АД (в 34%). До 40 годишна възраст са 56% от участниците в изследването.
- ✚ Най-често патологичните промени засягат дланите (43%), горните крайници (30%) и лицето (27%). Най-честа е екземата на ръцете (34%), следвана от дерматита на долните крайници (16%) и дерматита на ръцете и лицето (14%).
- ✚ В субпопулацията „атопици“ от 189 изследвани 44% са с положителни теста и общо 180 положителни реакции – 25% към никел, 14% към кобалт, 10% към текстилни бои. Най-честа кръстосана реактивност е установена към металите – никел\*кобалт (19%), както и при консервантите - MCI/MI\*MI (5%)
- ✚ Открита е статистически значима разлика в съотношението между мъжете и жените под и над 40 г. възраст ( $p < 0.05$ ), а при положителните към никел лица се открива значима разлика в процентното разпределение на случаите със засягане на дланите между различните професии ( $p < 0.05$ ). Съществува статистически значима разлика в средната възраст за пациентите с АД ( $35.25 \pm 16.43$  г.), сравнена с тази при лицата които нямат АД ( $40.99 \pm 16.25$  г.) –  $p < 0.05$ .
- ✚ Присъствието на АД в атопичната субпопулация не се явява рисков фактор за по-висока контактна сензитивност при атопиците в сравнение с контролите ( $p > 0.05$ )

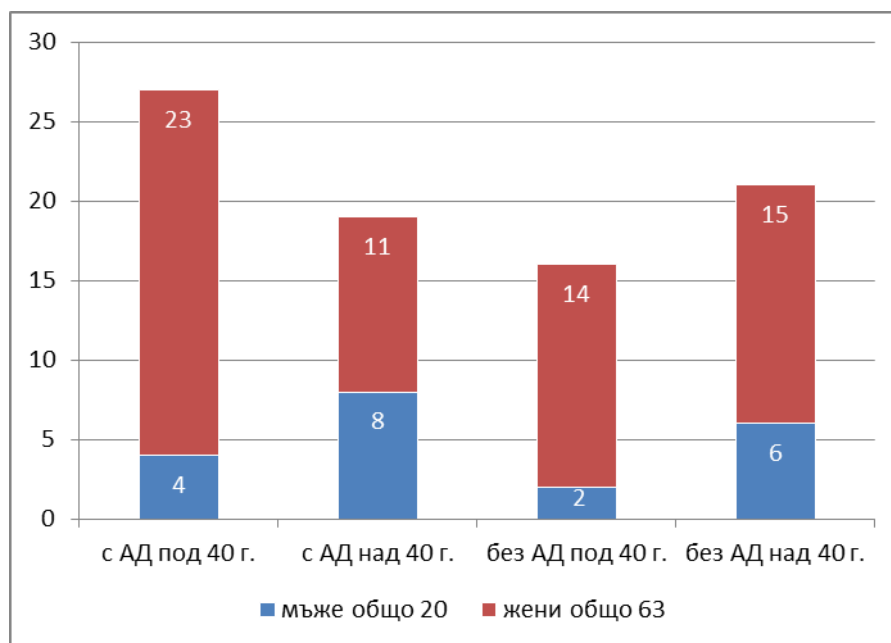
### IV.3. Резултатите от проучването на контактната свръхчувствителност при пациентите със и без atopичен дерматит

Целта на този срез на клинично-епидемиологичен анализ е да се определи честотата на контактната алергия, диагностицирана чрез епикутанни тестове с европейската стандартна серия S-1000 при 83 лица със или без клинични и анамнестични данни за atopичен дерматит.

Задачите за постигане на целта са:

- Лицата в двете подгрупи да се разпределят по пол, възраст, професионален статус и диагноза.
- На базата на засегнатите части от тялото и клинично-морфологичната характеристика на екзантема да се определи вида на дерматита.
- След анализ на клиничните и анамнестичните данни да се проучи atopичния марш при изследваните.
- С епикутанни тестове да се изследва разпространението на контактната алергия в двете подгрупи, като се определят най-честите алергени и съществуващата крос-реактивност.
- Да се потърсят статистически закономерности между различните показатели

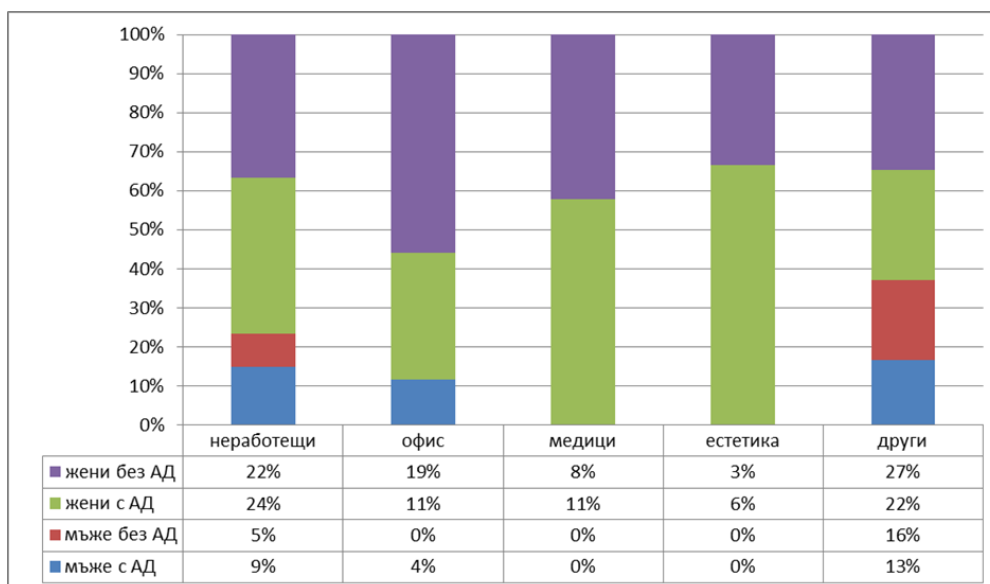
Atopiците са 189 случая, като с позитивни patch-tests са 83-ма (43,9%) с общо 173 положителни реакции – 20 мъже (24% от 83-мата) и 63 (76% от 83) жени. Средната възраст на лицата е  $39.78 \pm 16.18$  г., 43-ма са на възраст под 40 год. и 40 са над 40 годишната възраст. В двете субгрупи, тази на 46 пациенти с АД средната възраст е  $38.13 \pm 15.51$  г., а при 37 лица без АД е  $41.84 \pm 16.98$  г. (**фиг.11**)



**Фигура 11:** Разпределение на пациентите със и без atopичен дерматит по пол и възраст

С цел да се проследи съотношението на пациентите със и без АД във връзка с пола и възрастта, е извършена дискриптивна статистика. Открихме статистическа разлика в разпределението на мъжете и жените по възрастовите групи при **всички** позитивни пациенти – 30% за мъжете и 58.7% за жените до 40 г. и 70% за мъжете и 41.3% за жените над 40 г. ( $\chi^2=5.019$ ,  $df=1$ ,  $p=0.025$ ). При **положителните лица с АД** се открива сигнификантна разлика в разпределението между половете под и над 40 г. възраст – 33.3% за мъжете и 67.6% за жените във възрастта до 40 г. и 66.7% за мъжете и 32,4% за жените над 40 г. ( $\chi^2=4.308$ ,  $df=1$ ,  $p=0.038$ ).

Разпределението по професии показва отново най-висок дял на групата с разнородни професии и образование – 32 лица (38.6%), следвани от неработещите – 25 (30.1%), офис служителите – 14 (16.9%), медиците са 8 (9.6%) и заетите с естетични процедури са 4 (4.8%). Единствено при жените с АД неработещите са повече от лицата в групата „Други“ (24%:22%). Не се откри сигнификантна разлика в разпределението на позитивните лица по пол и професия ( $p=0.104$ ) (**фиг.12**)

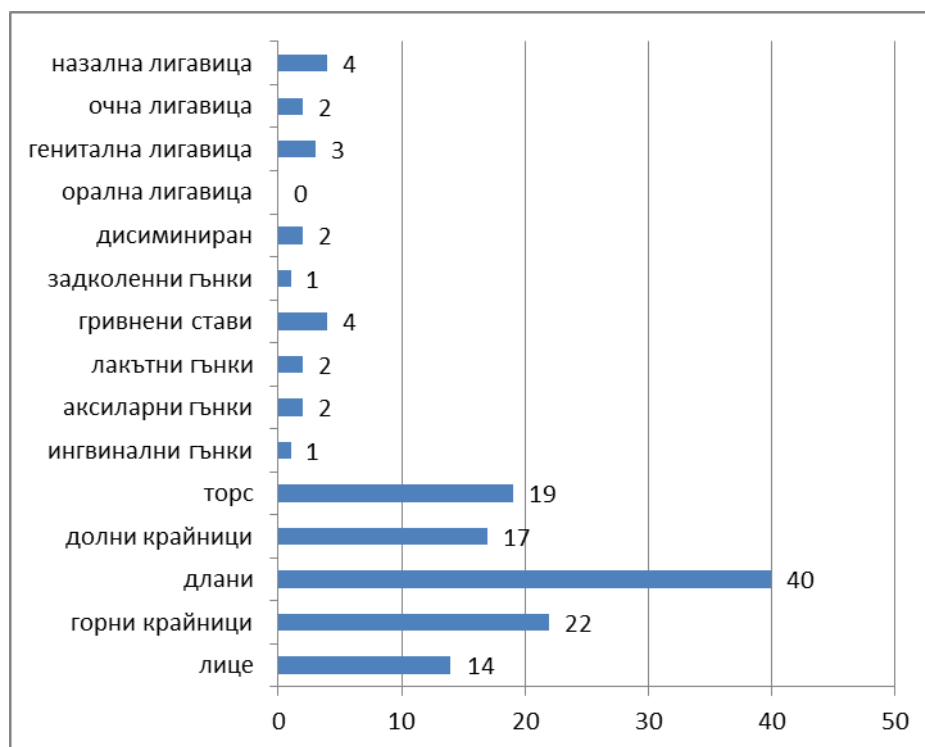


**Фигура 12:** Процентно разпределение на положителните атопици по пол и професия

В разнообразието в патологичния спектър на атопичния марш при всички 83 лица с положителни епикутанни тестове прави впечатление броят на пациентите, които са без клиника на атопична болест, но с анамнеза за такава – 23-ма (27.7%), от които 3-ма са без оплаквания, срещу 25-ма в общата субпопулация от 189 човека, което представлява 13.2% от тях. Описанието на атопичния марш в за позитивните атопици представя: само АД (26 пациенти, 31%), само АР (8 пациенти, 10%), само БА (0 пациенти, 0%), АД и АР (14 пациенти, 17%), АД и БА (4 пациенти, 5%), АД и АР и БА (2 пациенти, 3%), АР и БА (6 пациенти, 7%), само с анамнеза и с други диагнози (23 лица, 27%).

Най-често патологичните промени засягат дланите (40, 48.2%), горните крайници (22, 26.5%), трункус (19.22%), долните крайници (17, 20.5%) и лицето (14, 16.9%). Сумарно гънки на тялото са засегнати общо 10 пъти (12%), различни лигавици 9 пъти (10.8%).

При множество пациенти засегнатите части на тялото са повече от една, поради което сумата на топографските промени е по-голяма от 83. (фиг.13)



**Фигура 13:** Честота на засягане на наблюдаваните анатомични зони на тялото при 83 позитивни лица

При пациентите засегнатите части на тялото са повече от една, поради което сумата на топографските промени е по-голяма от 46 за лицата с АД и по-голяма от 37 за тези без АД. С дискриптивна статистика не бе открито статистически значимо разпределение на позитивните лица със и без АД по зоните на тялото. (табл.11)

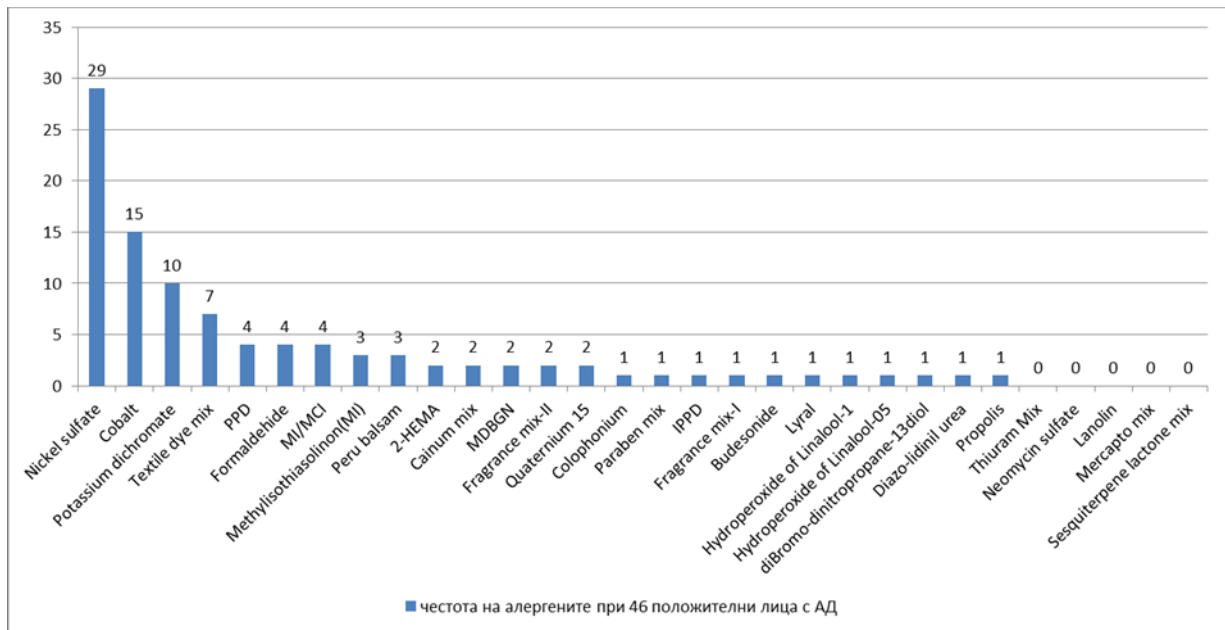
**Таблица 11:** Описание на честотата на засегнатите анатомични зони в двете подгрупи – със и без АД

Засегнати зони	Лица с АД (n=46)		Лица без АД (n=37)		Х <sup>2</sup> (p)	Т-тест (p)
	брой	процент	брой	процент		
Лице	11	24%	3	8.1%	0.056	0.051
Длани	21	45.6%	19	51.3%	0.6	0.4
Горни крайници	15	32.6%	7	18.9%	0.16	0.12
Долни крайници	5	10.9%	12	32.4%	0.16	0.13
Трункус	14	30.4%	5	13.5%	0.07	0.06

Резултатите от алергологичното изследване показват 173 положителни реакции. Пациентите с АД позитивират 99 от тях (57.2%), а лицата без АД 74 (42.8%). В подгрупата на пациентите с АД най-често положителни са тестовете към никел – 29 пъти или 29.2% от 99-те реакции, към кобалт – 15 пъти (15,2%), калиев бихромат – 10 пъти (10.1%), микса от текстилни бои и консервантите (MI+MCI/MI) по 7 пъти (по 7%) .

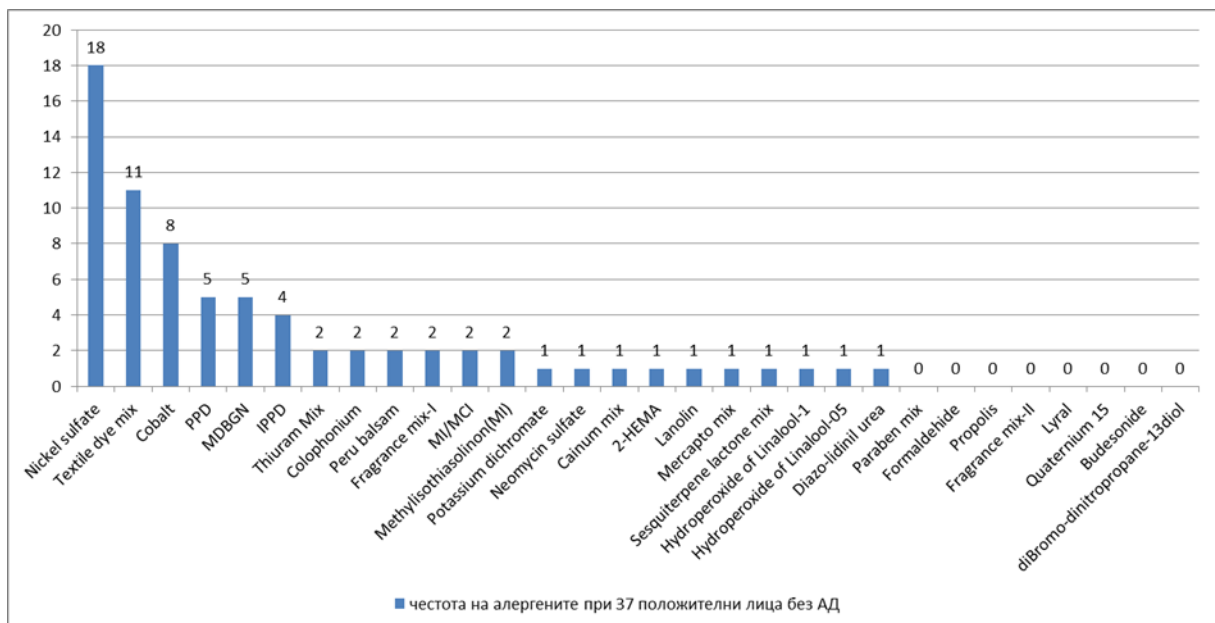


Кръстосана реактивност има при металите – Nickel\*Cobalt – 6 пъти, Nickel\*Cobalt\*Potassium dichromate – 4 пъти, Nickel\*Potassium dichromate – 2 пъти. (фиг.14, табл.12).



Фигура 14: Честота на положителните алергени при атопичите с АД (n=46)

При пациенти без АД най-честите положителни алергени са никелов сулфат 18 положителни теста (24.3% от общо 74 реакции), 11 реакции към микса от текстилни бои (14.9%), 8 към кобалтов хлорид (10.8%), по 5 пъти към пара-фенилендиамин и метилдибромом-глутаронитрил (по 6.75%).(фиг.15, табл.12).



Фигура 15: Честота на положителните алергени при атопичите без АД (n=37)

**Таблица 12:** Положителни резултати от епикутанните проби при пациенти с atopичен дерматит и пациенти без atopичен дерматит

алергени	Лица с АД (n=46)		Лица без АД (n=37)		Х <sup>2</sup>	Т-тест
	брой	процент	брой	процент	Р	Р
Potassium dichromate	10	21.7	1	2.7	0.01	0.01
PPD	4	8.7	5	13.5	0.38	0.36
Cobalt chlorid	15	32.6	8	21.6	0.26	0.19
Nickel sulfate	29	63.0	18	48.6	0.18	0.13
IPPD	1	2.2	4	10.8	0.10	0.12
Peru balsam	2	4.3	3	8.1	0.47	0.39
MDBGN	2	4.3	5	13.5	0.13	0.13
Textile dye mix	7	15.2	11	29.7	0.11	0.09
Methylisothiazolinone	3	6.5	2	5.4	0.83	0.60
MCI/MI	4	8.4	2	5.4	0.56	0.44

Изводи от проучването:

- ✚ От 83 лица с контактна алергия 46 (55.4%) са с диагноза АД на средна възраст  $38.13 \pm 15.51$  г., а 37 (44.6%) са лица без АД, но с клинични и/или анамнестични данни за atopия и средна възраст  $41.84 \pm 16.98$  г. Преобладават хора с разнородни професии (38.6%) и неработещи (30.1%). До 40 годишна възраст са 55.4% от участниците в изследването.
- ✚ Най-често патологичните промени засягат дланите (48.5%), горните крайници (26.5%) и торса (19.2%). При пациентите с АД най-честа е екземата на ръцете (37%), дерматитът на лицето (13%) и дерматитът на ръцете и лицето (11%).
- ✚ Показан е патологичният спектър на atopичния марш, както за заболяванията с atopична генеза, така и с богата коморбидност.
- ✚ От изследвани 83 човека с 173 положителни реакции тези с АД позитивират 57.2% от приложените тестове. Най-честа е алергията към никел (29%), кобалт (18%) и калиев бихромат (10%). Най-честа кръстосана реактивност е установена към металите – никел\*кобалт (6%), никел\*кобалт\*калиев бихромат (4%), както и MI+MCI/MI също 4%.
- ✚ При позитивните пациенти е открита сигнификантна разлика в разпределението на половете по възрастови групи ( $p < 0.05$ ). При лицата с АД също се открива статистически значима разлика в разпределението между половете под и над 40 г. възраст ( $p < 0.05$ ). Няма значима разлика в разпределението на позитивните лица със и без АД по засегнатите зони на тялото, както и при честотата на алергените, причина за КА.

#### IV.4. Описание на клинични случаи

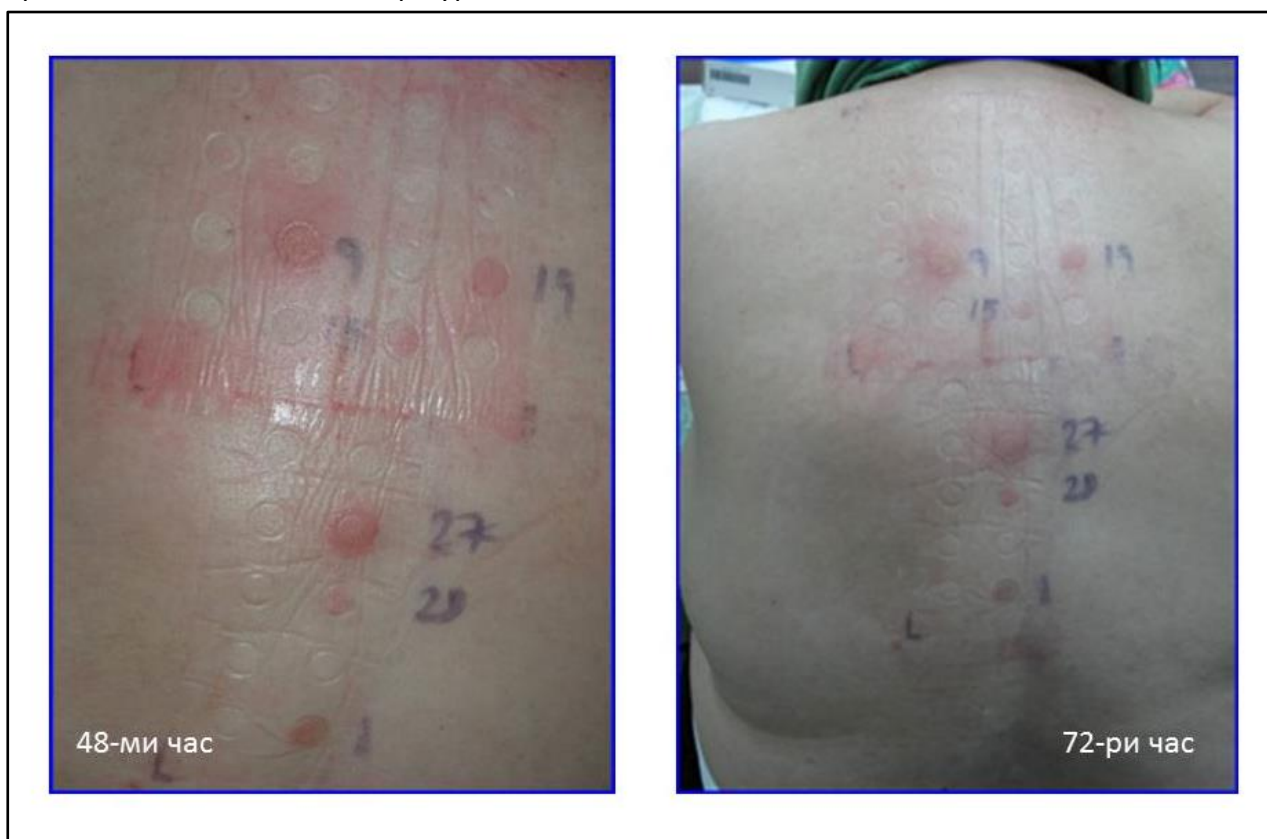
##### IV.4.1. Случай на АКД на лицето от козметични средства

Пациентката е 69 годишна жена, пенсионер. Работила в нефтохимически комбинат. Съобщава за алергични заболявания с 20-годишна давност предимно по ръцете и лицето. Отдава оплакванията си на продължителен професионален контакт с различни химически вещества, масла, нефт, бензин, метали.

В момента на прегледа патологичните кожни промени ангажират лицето и врата, като се представят с умерено изразен еритем, милиарни и лентикуларни папули по челото, ретроаурикуларно и субмандибуларно – картина на подостър лицев дерматит. Кожните придатъци не са засегнати.

Не съобщава за фамилна обремененост по отношение на алергични и атопични заболявания.

Тестувана е с 30 алергени от S-1000. Резултатите са отчетени на 48-и и 72-и час и са представени в таблица 12 и фигура 16.



**Фигура 16:** Контактна сенсбилизация към алергени, използвани в козметиката и макиажа при пациентката

**Таблица 13:** Резултати от епикутанното тестване, отчетени на 48 и 72 часа.

алерген	48-ми час	72-ри час
Colophonium	+++	++
Myroxylon pereirae (Balsam of Peru)	++	+
Fragrance mix I	+++	+++
Fragrance mix II	+++	++
Hydroxysohexyl-3-cyclohexen (Lyril)	++	++

Colophonium в козметиката се включва в спирали, руж и червило, помага за фиксиране на грима. Тоалетни принадлежности като конци за зъби, слънцезащитни продукти и депилатори също често съдържат колофон.(Karlberg, Albadr, and Nilsson 2021)

Перувианският балсам (Myroxylon pereirae, Balsam of Peru) и ароматните смеси се използват в парфюмерийната промишленост. Добавянето на хидроксиизохексил 3-циклохексен карбоксалдехид, хидропероксиди на лимонен и хидропероксиди на линалол към скрининговите серии може допълнително да помогне при диагностицирането на алергия към аромати. Тъй като Myroxylon pereirae в днешно време почти не се използва самостоятелно, приема се, че fragrance mix 1 е почувствителен при откриване на алергия към аромати.(Reeder 2020)(Guarneri et al. 2021) Lyrall (Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde) е синтетичен аромат, известен с търговските имена Kovanol, Mugonal, Landolal. Съдържа се в сапуни, тоалетни води, афършейв и дезодоранти.(Uter et al. 2013)

Описаният казус представя случай на АКД на лицето причинен от козметични средства и демонстрира крос-реактивност на ароматни субстанции.

## **2. Случай на пациент с atopичен дерматит и контактна полиалергия**

Представяме пациент от мъжки пол на 70 г. с АД от детска възраст и с анамнестични данни за дисеминиран по лицето, торса и крайниците, сърбящ обрив с 15 годишна давност. Заболяването е провокирано първоначално от консумация на ягоди. През годините има хронично-рецидивиращ ход, като се обостря предимно след прием на някои храни (яйца и ядки) и от контакт с омекотители, индустриални и промишлени бои. Пациентът е архитект по професия и често е изложен на влиянието на различни химикали. Един от най-тежките рецидиви се провокира след контакт с боя, по повод ремонт на жилището му. Страда от хипертонична болест от 30 години, за която приема Valsartan/Hydrochlorothiazide 160/25 табл. x 1 табл./дневно. Фамилно обременен, по майчина линия за Атопична екзема.

Многократно провеждал лечение с локални и системни кортикостероиди, антихистамини с временен ефект. От 6 месеца е на системна терапия с Methotrexate 15 мг/седмично, Desloratidine 5мг/дневно и емолиенти.

Към момента на прегледа патологичните промени ангажират кожата на лицето и екстензорните повърхности на горните и долни крайници. Представят се от симетрично разположени, еритемосквамозни плаки с незначителен инфилтрат, с единични ексориации. Субективно-умерено изразен сърбеж. Видими лигавици и кожни придатъци-без патологични промени.

Сърдечносъдова и дихателна системи - б.о., крайници - без отоци, периферни лимфни възли - не се палпират увеличени. Биохимични показатели и стойности на ПКК са в референтни граници.

При пациента бе проведено епикутанно алергологично тестване със стандартна европейска серия S-1000, като две седмици преди това, приеманите от пациента системни медикаменти бяха спрени.

При отчитане на резултатите на 48-я час, пациентът събщи за силен, мъчителен сърбеж в областта на тестваната зона. Установена бе позитивна алергична реакция към 8 от приложените 30 алергена. (фиг. 17 и табл.14)



**Фигура 17:** Контактна сенсбилизация към бои, консерванти и аромати при пациента

**Таблица 14:** Резултати от епикутанното тестване, отчетени на 48 и 72 часа.

алерген	48-ми час	72-ри час
2 2-PPD	+++	++
7 Nickel	+	+
11 IPPD	++	+
18 Formaldehyde	++	++
19 Fragrance mix I	++	+
23 Methylisothiazolinone	++	++
27 Fragrance mix II	++	+
28 Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene	IR	-
30 Textile dye mix	+++	+++

Към алергените PPD и Textile dye mix на 48-ия час бе отчетена бурна реакция (+++), с наличие на еритем, едем и везикули.

Алергените, към които пациента прояви положителна реакция, (съдържащи се в почистващи и перилни препарати, омекотители, каучук, стабилизатори на каучука, козметика, парфюми, текстилни бои) са тези, които отговарят на анамнестичните данни за непоносимост.

При атопичния дерматит има нарушение на кожната бариера, което само по себе си е предразполагащ фактор за възникването на АКД. Също така, наличните възпалителни промени при АД, водят до повишен риск от сенсибилизация, дори при алергени с по-нисък алергичен потенциал.(Aquino and Fonacier 2014)(Rundle et al. 2017)

Описаният казус представя случай на полиалергия с дисиминиран екзантем по лицето, торса и крайниците, причинена от свръхчувствителност към алергени от групите на бои, консерванти и аромати, вкл. с изява на кръстосана реактивност.

### **3. Алергичен контактен дерматит към дезинфектанти за превенция на COVID-19 при пациент с атопия**

Пациент е 31-годишна жена с хронична екзема на ръцете, с давност около 10 години. Диагностицирана с атопичен дерматит от детска възраст. През годините, в периоди на екзацербация, е провеждала интермитентно лечение със системни H1-блокери, локални кортикостероиди и емолиенти, с временен ефект. Във връзка с епидемиологичната обстановка в страната и препоръките за предпазване от COVID инфекция, от м. март 2020 г. тя започва интензивна ежедневна и многократна употреба на дезинфектанти (гелове) за ръце без отмиване, което води до обостряне на екземата.

По професия е юрист (от 7 г.), ежедневно работи с компютър (по 5 часа дневно). Фамилно обременена – баща с хранителна алергия и син на 1 година с тежък атопичен дерматит.

Соматичният статус е без патологични отклонения.

От дерматологичния статус: III кожен фототип; патологичните кожни промени ангажират дланите и пръстите на двете ръце и се представят от неправилни по форма, неясно отграничени, еритемо-инфилтрирани папули и плаки с оскъдна белезникава десквамация и единични рагади.

Видимите лигавици са интактни. Косми – без особености. Нокти – ониходистрофия на нокътната плочка на безименния пръст на дясна ръка.(*фиг.18*)



**Фигура 18:** Описаните дерматологични промени при пациентката

Проведените рутинни параклинични изследвания са в референтни граници. Епикутанното тестване (S 1000 с 40 алергени) установи положителни реакции към Nickel(II)sulfate, 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-diol и Diazolidinyl urea, които са консерванти и антибактериални съставки в гелове за дезинфекция на ръце без отмиване. **(табл.15)(фиг.19)**

**Таблица 15:** Резултат от епикутанното тестване при пациентката

№	Положителни алергени	48-и час	72-и час
07	Nickel (II) sulfate	+++	++
32	2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-diol (Bronopol)	++	+
33	Diazolidinyl urea (Garmaben)	++	++



**Фигура 19:** Положителните алергени при пач-тестовите

След проведено десетдневно лечение с Methylprednisolone aceponate крем и емолиент с добър ефект, пациентката замени употребата на дезинфектанти с измивни продукти тип SYNDET.

Представената пациентка е с данни за атопия и контактна алергия на ръцете, развила се като следствие интензивна употреба на дезинфектни гелове за ръце. Резултатите от епикутанното тестване показват положителни проби към никел (алерген №1 в световен мащаб) и формалдехид (чрез крос-реактивност към сенсibiliзаторите diazolidinyl urea и 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, която доказва връзката между положителните реакции към освобождаващите ФА консерванти и контактната алергия към ФА).

## **V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

### **V.1. Обсъждане на резултатите от ретроспективния клинично-епидемиологичен анализ за определяне честотата на контактна свръхчувствителност в общата популация.**

Контактна сенсibiliзация е основният патофизиологичен механизъм за развитие на алергичен контактен дерматит. АКД е широко разпространена алергодерматоза и засяга до 20% от населението в Европейски страни. Към момента все още се знае малко за отделните фактори, които могат да повлияят клиничния отговор на контактните сенсibiliзатори. Общият брой на сенсibiliзираните лица в популацията зависи главно от времетраенето и степента на кожна експозиция, като безспорен факт е, че някои лица са по-лесно сенсibiliзируеми към обикновените хаптени от други и вероятно това се дължи на генетичния им произход.

Трябва да се има предвид и фактът, че с течение на времето експозиционните модели се променят поради непрекъснатите промени в екологията и факторите на околната среда, развитието на технологиите, модните тенденции, регионални и кариерни особености, културни традиции. Това е причина и за значителната вариабилност на данните, свързани със сенсibiliзация към отделните алергени, в различните изследователски центрове в национален и международен аспект.

Нашите резултати отразяват контактната алергия сред 455 дерматологични пациенти, селектирани за периода 2009-2022 г. и алергологично тествани със стандартната европейска серия S-1000. 224 (49,23%) от тях са с общо 445 положителни епикутанни проби към 36 контактни алергени. Сред 224-те позитивни лица мъжете са 22% а жените са 78%, като 46% са над 40 годишна възраст. Тези демографски данни са близки до публикуваните през 2014 г. от Narsimha Rao Netha, че жените боледуват по-често от АКД поради използване на козметични средства, богати на аромати и консерванти, както и използване на богати на метали бижута. Същевременно, контактната екзема по-често се наблюдава при по-възрастни индивиди в резултат на продължителност на алергенната експозиция, промени в епидермалната бариерна функция и промени в имунната реактивност.



От нашите позитивни пациенти 20,5% са с атопичен дерматит, 37% са с екзема на ръцете, 9,8% на долни крайници и 14,7% на лицето. Данните ни се доближават до публикувани в литературата за най-висока честота на екземата на ръцете, за честотата на контактната алергия при атопици, както и процентната вариабилност в клинично неприявена сенсибилизация сред видимо здрави индивиди.

На базата на демографската и клинична характеристика на пациентите от наблюдавания спектър и честота на контактната алергия немската Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) въвежда класифицирането на дерматита като атопичен, АКД на ръцете, на долните крайници и на лицето, както и индекса MOANLFA като инструмент за проследяване на тенденциите в разпределението на алергичната патология.

За преценка на индекса MOANFLA е направено сравнение с публикуваните от АннаТагка и сътр. през 2018 данни от проведено епидемиологично проучване на контактната алергия в Гърция за периода 2014-2018 г. (**табл.16**)

**Таблица 16:** Сравнение на данните от индекса в двете проучвания

	Нашето проучване (n=224)	Тагка и сътр. (n=667)
параметър	%	%
мъже	22%	31%
Професионален дерматит	10%	31%
Атопичен дерматит	21%	35%
Дерматит на ръцете	37%	50%
Дерматит на краката	10%	24%
Дерматит на лицето	15%	32%
Възраст над 40 г.	46%	59%

Различията в данните са обичайни като се има предвид факта, че двете съседни държави имат своя специфична динамика на промените във всички сфери на живота - екология, икономика, индустриализация, здравен и професионалния профил, култура. Въпреки това, и в двете проучвания мъжете са по-малко от жените, честотата на екземата на ръцете е най-висока, следвана от тази при атопичния и от лицевия дерматит, а най-ниска е при пациентите със засягане на долните крайници. Същевременно, в гръцкото проучване топ-алергените са Nickel (24% положителни реакции), Cobalt (9%), Peru balsam (8%) и PPD (6%) – резултати много близки до нашите. В настоящото изследване контактната свръхчувствителност към Nickel представлява 35% от положителните 445 реакции, 18% за Cobalt, по 6% за PPD и за Potassium dichromate, по 5% за Peru balsam и Textile dye. Тези данни характеризират и тенденциите в изявата на контактната свръхчувствителност сред българската популация, като честотата на алергията към никел и кобалт остава висока през годините. Резултати се припокриват частично и с тези от изследването на Странски и Кръстева през периода 1975-1987 г. при 1237 пациенти с контактна сенсибилизация,

тествани със стандартна епикутанна серия. Посочват се нарастващото значение на най-често срещаните алергени в индустриално развитите страни – никелов сулфат, калиев дихромат, р-фенилендиамин, изопропил-аминодифениламин и формалин.

Резултатите ни се доближават и до тези, публикувани от V.Mahler и H.Dickel през 2019 г., които анализират контактната свърхчувствителност при 56 170 тествани с ЕСС пациенти за периода от 2014 г. до 2018 г. Отчитат най-висока честота на дерматита на ръцете и този на лицето. 30% от тези пациенти страдат от екзема на ръцете, от които 46% имат професионален АКД. Най-чести са положителните реакции към Nickel, Cobalt, MCI/MI, Fragrance mix I, Thiuram mix, Balsam Peru, Chromium и Fragrance mix II.

В общата популация прави впечатление, че положителните реакции към различни консерванти са 57 (25,4% от всички позитивни теста). През 2013 г. E. Chow и сътр. публикуват резултатите си от първото проследяване на алергията към консерванти обединявайки данните от 4 австралийски центрове. Селектирани са 6845 лица за периода 1993 – 2006 г. и е определена честотата на КА към алергените от групата на консервантите. Сравнявайки австралийските с нашите резултати се откриват доста близки данни като доказателство за широкото разпространение на консервантите във всички сфери на бита и сериозния алергичен потенциал на тези химически вещества.

**(табл.17)**

**Таблица 17:** Сравняване на данните за контактна алергия към консерванти в двете изследвания

Алергени	Chow и сътр. (2013)	Нашето проучване (2022)
methyldibromoglutaronitrile	3.3%	5%
methylchloroisoithiazolinone/methylisothiazolinone	2.3%	4.5%
methylisothiazolinone	1.5%	4%
methylchloroisoithiazolinone	—	2,7%
formaldehyde	4.6%	2,7%
quaternium-15	2.9%	2,7%
parabens	1.1%	2,7%
diazolidinyl urea	2.4%	0,9%
2-bromo-2-nitropropane-1, 3-diol	0.9%	0,45%

Според авторите проследяването на алергиите към консерванти е динамичен процес, като процентът на разпространение като цяло отразява тенденцията на употреба на консервантите в съвременното. Текущите проучвания на нивото на местно разпространение на алергиите са важни, тъй като това предоставя съществена информация която, въз основа на данните от пач-тестовите, би позволила на регулаторните органи да контролират производството и разпространението на алергените.

Метилдибромоглутаронитрил е често използван консервант в козметиката и в продукти за лична хигиена. Най-разпространените източници са козметични продукти

и тоалетни принадлежности (кремове, балсами, лосиони за бебета, ръце, лице и тяло, слънцезащитни продукти, душ-гелове, шампоани и масажни масла), ароматизирани кърпички и салфетки, смазочни масла, съставна част на различни детергенти (прахове за пране, измиващи средства в битовата промишленост и др.) и на различни адхезивни средства и лепила (формалдехид, формалдехидни смоли).

## **V.2. Обсъждане на резултатите от проучването на контактната свръхчувствителност при 189 лица с данни за атопия**

Общата популация е от 455, от тях 224 са с един или повече положителни епикутанни тестове към алергените от стандартната европейска серия, т.е. честотата на КА е 49.2%.

Разгледани са две субпопулации с две субгрупи в едната:

- 266 лица (58.5% от 455) без данни за атопична патология, от които 141 са положителни – честотата на КА е 52.65% с 1.35 реакции/човек
- 189 лица с атопична диатеза (41.5% от 455), от които 83 са положителни – честотата на КА е 43.9% с 2.08 с реакции/човек
  - ✓ 46 положителни атопици (54%) с АД с 2.15 положителни реакции/човек
  - ✓ 37 положителни атопици (46%) без АД, КА с честота – 2 реакции/човек

Намерихме повече положителни реакции при епикутанното тестване при пациенти в общата популация (53%) в сравнение с пациенти с АД (48%). Резултатите от нашето проучване са в съответствие с предишни констатации, че няма значителна разлика в разпространението на КА между атопичната и неатопичната популация. В мета-анализ на Hamann et al. (2017) се съобщава за 5 проучвания като общата популация от тях е 6161 пациенти, средната честота на КА при пациентите с АД е 29,6%, докато при тези без АД е 22,5%. Всичките 5 изследвания съобщават за по-висока честота на контактна сенсibilизация при лица с АД, отколкото без АД, като се установява, че АД представлява риск за развитие на контактната сенсibilизация (OR 1,54, 95% CI 1,23-1,93).

В същия мета-анализ се съобщава, че в тридесет и едно от проучванията с обединена обща популация от 50544 пациенти е установено средно разпространение на контактна сенсibilизация при индивиди с АД в 49.9%, в сравнение с 54.9% при лица без АД, като установяват, че при изчисление на шансовете има дори обратна корелация и  $OR < 1$ . Тези данни са близки до получените от нас – 52.65% честота на КА в общата популация и 42.6% честота на КА при тези с АД. ( $OR=1.1180$ , 95%CI 0.6810-1.8354,  $p=0.61$ ). При изчисляване на шансовете в нашето изследване се открива обратна корелация при изчисление на риска за КА при лицата с атопична диатеза, в сравнение с хората от общата група, без атопия ( $OR=0.7042$ , 95%CI 0.4838-1.0249,  $p=0.06$ ). Изчислен е и рискът за развитие на КА при положителни пациенти със АД и при такива без АД, който показва, че наличието на АД не е рисков фактор за развитие на КА ( $OR=1.3215$ , 95%CI 0.8101 to 2.1557,  $p=0.26$ ). Резултатите от нашето проучване са в съответствие с резултатите публикувани в предишни проучвания, а именно, че няма

значителна разлика в разпространението на контактната сенсibiliзация между лицата с atopична диатеза и неatopичната популация.

Трябва да се има предвид, че пациентите в нашия анализ са насочени от колега или сами са пожелали преглед от дерматолог във връзка с конкретни оплаквания или без такива в хода на годишните кампании на БДД за алергологично тестване. Данните за atopичната субпопулация са селектирани на основание клинични и анамнестични данни за atopични болести, които стават част от общата популация. Това може да обясни по-високият дял на положителните епикутанни реакции при пациенти без atopия и АД.

През 2011 г. Landeck et al. проучват моделите на контактна сенсibiliзация при лица с данни за atopия в сравнение с неatopични субекти. За период от 17 години подложени на епикутанно тестване са 1247 пациенти, от които с данни за atopична патология са 172, а 1075 са класифицирани като неatopични индивиди. Степента на сенсibiliзация е 65,0% в групата на atopиците и 1,5 среден брой положителни отговори и 57,4% честота на КА и среден брой положителни отговори 1,2 в групата на неatопиците. Най-честата диагноза е АКД на ръцете. Наблюдаваните водещи алергени са сходни и за двете групи – никел (16.9% срещу 14.2%), микс от аромати (14.5% срещу 15.8%, перувиамски балсам (11.0% срещу 11.6%), кобалт (8.7% срещу 7.3%), калиев дихромат, което говори за общи източници на сенсibiliзация. Няма статистически разлики между групите за всеки един от положителните алергени.

Сравнихме горепосочените данни с нашите резултати при които след анализ не намерихме сигнификантни разлики между двете субпопулации както в параметрите на MOANLFA-индекса, така и за всеки позитивен алерген. **(табл.18)**

**Таблица 18:** Сравнение на общите епидемиологични данни за изследваните atopични и неatopични пациенти в двете проучвания (*atopичният дерматит не е включен в таблицата*)

проучвания	Нашето проучване (2022)				χ <sup>2</sup>	Landeck et al. 2011				χ <sup>2</sup>
	Групи пациенти		С atopия n=83			Без atopия n=141		С atopия n=172		
параметър	брой	%	брой	%	P	брой	%	брой	%	P
мъже	20	24.1	29	20.6	0.537	51	29,7	322	30	0.963
Професионален дерматит	9	10.8	13	9.21	0.601	5	3	109	10	0.020
Дерматит на ръцете	32	40.5	50	35.4	0.458	42	24,4	371	34,5	0.009
Дерматит на краката	9	10.8	13	9.21	0.383	21	12,2	168	5,6	0.246
Дерматит на лицето	9	10.8	24	17.0	0.467	48	27,9	261	24,3	0.306
Възраст	39.78 ± 16.18		36.98 ± 13.26		0.540	46.7 ± 15.21		46,2 ± 15,19		0.702

През 2018 г. след обратна връзка и анализ в работната група на ESCD е одобрена актуализация на Европейската стандартна серия – поради рядко отчитане на положителни резултати и липса на релевантност да се премахнат primin 0.01% pet. и clioquinol 5% pet., като се заменят съответно с propolis 10%pet. и 2-hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) 2%pet. Последен към стандартната европейска серия S-1000 е добавен алергенът Textile dye mix, но за кратко време бяха отчетени голям брой

положителни реакции, което го нарежда сред най-често срещаните алергени, което и ние наблюдавахме при нашите резултати с епикутанните тестове. Боите, оцветяващи текстил, се оказаха от съществено значение в кожната алергична патология. Доказано е, че най-алергизиращ е синият пигмент, използван за оцветяване на деним. За постигането на синя оцветка се използва голямо количество кобалт, поради което често пациентите с положителна реакция към Textile dye mix дават такава и към алергена кобалт. Нашите резултати показват, че едновременно положителни реакции към кобалт и микса текстилни бои в общата популация е 2,25%, а в атопичната субпопулация е 3,6%.

### **V.3. Обсъждане на резултатите от проучването на контактната свръхчувствителност при атопичите със и без данни за атопичен дерматит.**

Тестувахме 189 лица с клинични и анамнестични данни за атопия на ср. възраст  $37,71 \pm 16,55$  г., мъжете са 46 (24,4%), а жените са 143 (75,6%), в съотношение 1 : 3. 83 от тях са с поне една положителна реакция след епикутанно тестване с европейската стандартна серия S-1000 – 20 мъже и 63 жени.

Пациентите с АД са 46 (12 мъже и 36 жени) на ср. възраст  $38.13 \pm 15.51$  г. с общо 99 позитивни теста. В подгрупата най-често положителни са тестовете към никел – 63% от лицата и 29% от 99-те положителни реакции, към кобалтов хлорид – 33% от тестваните и 15% от реакциите, към калиев бихромат – 22% от хората и 10% от тестовете, към микса от текстилни бои – 15% от лицата с АД и 7% от положителните тестове.

Пациентите без АД са 37 (8 мъже и 29 жени) на ср. възраст  $41.84 \pm 16.98$  г. при които са отчетени 74 реакции на свръхчувствителност. При хората без АД най-честите положителни алергени са никелов сулфат – 48% от лицата в подгрупата и 24% от общо 74 реакции, към микса от текстилни бои – 30% от хората и 15% от реакциите, към кобалтов хлорид – 22% от лицата и 11% от реакциите, към пара-фенилен диамин и метилдибромом-глутаронитрил – по 14% от тези без АД и по 7% от 74 положителни реакции.

Контактната сенсбилизация към никелов сулфат, кобалтов хлорид, калиев бихромат и метилизотиозолинон е по-честа при пациентите с АД, докато КА към Textile dye mix, PPD, MDBGN и IPPD е с по-висока честота при тези без АД. Не бе открита статистически значима разлика в процентното разпределение на алергените в двете подгрупи.

В литературата продължава дебатът относно връзката между АД и АКД. Няколко проучвания съобщават за намалена честота на КА, други установяват положителна връзка, докато някои установяват, че атопията и контактният дерматит са независими един от друг.

Още през 1987 г. Huber et al. изследват риска от свръхчувствителност от забавен тип при 65 пациенти с АД и контролна група без АД ( $n = 78$ ), съответни по възраст и професионален статус. След проведено епикутанно тестване те не установяват значителна разлика в появата на контактна сензитивност, но пациентите с АД показват

значително по-висока честота на реакции към никел – 28% от атопичите срещу 6% от контролите ( $p < 0,01$ ), особено при жените – жени с АД 29% срещу 9% от жените-контроли ( $p < 0,05$ ). Авторите изказват мнение, че чувствителността към никел може да се разглежда като допълнителен второстепенен атопичен критерий.

Поради предполагаемото въздействие на дела на пациентите с АД върху общия модел на контактната сенсibiliзация в популацията, на база резултатите от епикутанни пач-тестове, прилагания в началото MOHL-индекс е разширен до индекса MOANLA, като „А“ първоначално включва ринит, астма и/или АД. Абревиатурата „MOANLFA“ дава данни за КА за М = мъже, О = професионален дерматит, А = атопичен дерматит, Н = дерматит на ръцете, L = дерматит на краката, F = дерматит на лицето, A = възраст >40 години, като първото „А“ представя положителни лица с АД, независимо от лигавичните симптоми.

Направихме сравнение на нашите параметри от MOANLFA-индекса с резултатите от изследванията на Heine и сътр. от 2006 г. и на Slodownik и сътр. от 2022 г. Установените различия в данните в 3-те центъра са обясними, поради обичайните за всеки географски регион характеристики и битово-професионалния и социално-икономически статус на различните държави. (*табл. 19*)

**Таблица 19:** Сравнение на данните от MOANLFA-индекса в трите проучвания

MOANLFA-индекс	Нашето проучване		Slodownik et al.(2022)		Heine et al. (2006)	
Показатели	Брой (n=83)		Брой (n=301)		Брой (n=9020)	
		%		%		%
Мъже	20	24.1	124	41.3		34.7
Професионален дерматит	13	15.7	51	16.9		21.6
Атопичен дерматит	46	55.4	60	19.9		—
Дерматит на ръцете	32	40.5	69	22.9		38.4
Дерматит на краката	9	10.9	29	9.6		2.6
Дерматит на лицето	9	10.9	52	17.2		20.1
Възраст над 40 г.	40	48.2	119	40		—

Като се има предвид, че индексът определя тенденциите в контактната сенсibiliзация на дадена популация през годините, то вариациите в половата, възрастовата и клиничната характеристика на контактната алергия е логично обяснима. Въпреки това, и в трите проучвания мъжете са по-малко от жените, честотата на екземата на ръцете е най-висока, най-ниска е при пациентите със засягане на долните крайници, най-честият алерген е никел. Същевременно, в израелското проучване в топ-алегените са още кобалт (6.4%), калиев дихромат (4.3%), ПФД, формалдехид и MCl/MI (по 4%) – резултати много близки до нашите.

Резултати от различни проучвания, оценяващи връзката на АКД при пациенти с АД са довели до идентифицирането на общи алергени, включително никел, кобалт, калиев дихромат, хром, ланолин, неомицин, формалдехид, сесквитерпенов лактон, смес от композитни растения и ароматни маркери (напр. смес от аромати

I, смес от аромати II, Myroxylon pereirae и хидроксиизохексил-3-циклохексен карбоксалдехид.

Доказано, металите (nickel, chromium, cobalt) са най-честите алегени водещи до АКД при пациенти с атопия. В световен мащаб никелът е най-честият контактен алерген, на което съответстват и данните на нашето проучване. На него се дължи високият брой на засегнати пациенти, тъй като никелът се отделя в големи количества от повърхности на мобилни устройства (телефони, таблети и лаптопи), както и при пиърсинг. Именно тази група пациенти най-често се оплаква от екзема на ръцете, факт, който и ние доказахме чрез  $\chi^2$ -статистика.

Известен факт е, че продължителната употреба на локални медикаменти, съдържащи лекарства и стероиди, емолиенти и консерванти може да увеличи риска от контактна свръхчувствителност, поради нарушената бариерна функция, повишена трансепидермална водна загуба и сухота на кожата, което е предпоставка и за повишена антигенна пенетрация.

Почистващите агенти също излагат кожата на дразнителни, които след многократна употреба могат потенциално да я увредят. Известно е, че сапуните и детергентите също допълнително допринасят за патофизиологичния дисбаланс на вече увредената кожна бариера като влошават АД.

При отчитане на резултатите от епикутанното тестване е необходимо да се отчита и кръстосаната реактивност, явление при което пациент с положителна реакция към един алерген може да покаже положителен резултат и при химически подобен друг алерген. Крос-реактивност може да възникне поради молекулярна мимикрия на алергени с подобни епитопи от МСН-II клас. Появява се и когато сенсibiliзаторът действа като прохаптен за втори алерген или когато субстанциите имат общ метаболит, какъвто е формалдехидът в един от представените от нас клинични казуси.

Németh et al. (2022) публикуват резултатите си при 5790 възрастни пациенти, които са епикутанно тествани с S-1000 между 2007–2021 г. От 639 пациенти с АД, 10,6% са имали КА към консерванти – 83,8% към метилизотиазолинон (MI), 36,8% към Kathon CG® (MCI), 16,2% към метилдибромо-глутаронитрил, 11,8% към парабен, 7,4% към формалдехид, 4,4% към пара-терт-бутилфенол-формалдехидна смола и 1,5% към Quaternium-15. Най-честата съпътстваща комбинация е MCI+MI. Повечето пациенти (32,4%) принадлежат към възрастовата група 21-30 години, а кожните симптоми засягат най-вече крайниците и лицето.

Нашите резултати в някои насоки се доближават до цитираните по-горе – пациентите са предимно от женски пол във възрастта под 40 г. и имат АКД на крайниците и лицето. КА е в 4% към MCI/MI и към формалдехид, 3% към метилизотиазолинон (MI), 2% към метилдибромо-глутаронитрил, 1% към парабен и към Quaternium-15. Най-честата съпътстваща крос-реакция е MI+MCI/MI (4 пъти). Въпреки разликите в резултатите и за българските пациенти е от значение фактът, че консервантите (особено MI и MCI/MI) са важни контактни алергени при лицата с АД и този факт трябва да се съобразява при назначаване на локална терапия и превенция на екзацербациите на дерматита.

Факт е, че локалните консерванти са нарастващ източник на АКД. Те предотвратяват растежа на бактерии, плесени, дрожди и водорасли в много продукти, включително козметични продукти в грижа за кожата на тялото, скалпа и косата, както и в дезинфектанти за ръце. Има две основни групи консерванти: консерванти на основата на формалдехид (ФА) и консерванти, несвързани с формалдехид. Безспорна е връзката между първата група с контактната алергия към ФА. Свързаните с него формалдехид-освобождаващи консерванти са quaternium-15, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, DMDM hydantoin и 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, като към втория и петия алерген пач-тестовите при описаната от нас пациентка са положителни. Всички освобождаващи средства могат, при подходящи условия на концентрация и състав на продукта, да освободят > 0,02% (200 mg/l) ФА, което може да доведе до АКД. Дали това е така в конкретен продукт, обаче, не може да се определи от етикета на съставките.

Shaughnessy et al. (2014) установяват сигнификатно по-висока честота на контактно-алергични реакции към формалдехид-освобождаващи субстанции при жени с АД в сравнение с неатоични лица (в нашето проучване 2,2% от тествани 272 лица без атопия, сравнени с 2,1% от 189 човека в субпопулация-атоичици и 4% честота на позитивните към ФА от общо 99 положителни теста при пациенти с АД). Същевременно трябва да се има предвид, че при атоичици с астма и контактна алергия към ФА е възможен авто- или "airborn"-трансфер на алергена с развитие на астматични пристъпи. Имайки предвид периода на описание на този случай (по време на пандемията с Covid-19, 2020 г.) считаме този факт за особено важен и актуален в обстановка на вирусни пандемии, причиняващи остър респираторен синдром.

### **Ограничения в научната разработка**

- ✓ В проучването са включени лица, активно потърсили помощ от дерматолог, които не винаги предоставят информация за настоящо или минало заболяване.
- ✓ Не става ясно дали АД е диагностициран правилно чрез прик-тестове и/или според диагностичните критерии на JM.Hanifin и G.Rajka.
- ✓ Същевременно, пациентите със и без АД се различават значително по възраст.
- ✓ Проучването е проведено върху избрана популация, така че данните не могат да бъдат обобщени за общата популация в страната.
- ✓ Освен това не успяхме да контролираме пълноценно приложението на епикутаните тестове в по-широк кръг пациенти.

### **VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Настоящият труд разглежда клинично-епидемиологичния и алергологичен спектър на АКД при пациенти с клинични и/или анамнестични данни за атопия в областите Плевен и Русе. Целевите изследвания върху контактната алергия при тази група лица е първо в страната. Приложените епидемиологични, клинични и статистически методи дават възможност за дефиниране на някои ключови пункта, които считаме за



достатъчно важни както за общата популация, така и за дерматолозите, които първи се сблъскват с клиничната изява на КА при болни с atopичен дерматит:

- ✚ АКД е най-честата алергодерматоза, засяга до 25% от популацията на земята, като клиничната картина на АКД и АД е сходна.
- ✚ Локализацията и клиничната картина на АКД при АД е на подостър и хроничен дерматит, като най-често се засягат дланите и пръстите на ръцете, горните крайници и лицето.
- ✚ Асоциацията на АКД с АД продължава да бъде обект на много изследвания като резултатите са противоречиви. Според направените от нас проучвания не се открива по-висока честота на КА при пациентите с АД в сравнение с лицата без atopия, факт който съобщават редица изследователи в научната периодика.
- ✚ Никеловата алергия е най-честата причина за КА както за българската популация, така и за пациенти с АД, като данните ни отговарят на публикуваните в научната литература.
- ✚ Като цяло, КА при atopиците се характеризира освен с повишена свръхчувствителност към метали още към консерванти, бои, аромати, дезинфектанти. Важно е да се съобразява и кръстосаната реактивност, най-честата от които са никел\*кобалт и MI/MCI\* MI.
- ✚ Поведението на дерматолозите е препоръчително да е съобразно с Националния консенсус за диагностика и лечение на контактния дерматит (2011) и Национален консенсус за atopичен дерматит (2012) с допълнението към него (2016) на БДД.

Въз основа на направения преглед на научната литература в страната, това е първото проучване за честотата на контактната алергия сред лица с данни за atopия в България, поради което приемаме резултатите си за доверителни.

## **VII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ НА НАУЧНИЯ ТРУД**

### **VII.1. Изводи**

1. Епикутанно тествани за периода 2009-2022 г. са 455 лица, 49% от които са с КА. Мъжете са 21,9% (ср. възраст  $41.10 \pm 16.82$  г.), а жените са 78,1% (ср. възраст  $38,76 \pm 14.04$  г.). Най-висока е честотата на КА в групата на разнородните професии (30,3%), следвана от групата на офис-служителите (25%). Най-често патологичните промени засягат дланите (55,3%), лицето (34,4%) и горните крайници (33,9%). Най-честа е екземата на ръцете (38,4%), следвана от atopичния дерматит (20,5%).
2. От епикутанно тестваните за периода 2009-2022 г. 189 са лицата с клинични и анамнестични данни за atopия. Мъжете са 24% (ср. възраст  $38.15 \pm 19.27$ ), а жените 76% (ср. възраст  $37.57 \pm 15.66$ ), преобладават хора с разнородни професии (41%) и неработещи (31%). Най-често патологичните промени засягат

дланите (43%), горните крайници (30%) и лицето (27%). Най-честа е екземата на ръцете (34%), следвана от дерматита на долните крайници (16%) и дерматита на ръцете и лицето (14%).

3. КА в общата популация изследвани лица е 49% с общо 445 положителни реакции. Топ-алергените са Nickel (28% от всички реакции), Cobalt (18%), Textile dye mix (6,5%), PPD (6%), Potassium dichromate (5,5%) и перувиански балсам (4%). КА в субпопулацията лица-атопици е 44% с общо 180 положителни реакции. Топ-алергените са Nickel (25% от всички реакции), Cobalt (14%), Textile dye mix (10%), Potassium dichromate (6%), PPD (5%) и Methylidibromoglutaronitrile (4%).
4. КА в общата популация изследвани лица е 49% с общо 445 положителни реакции и 1,9 реакции на човек. Честотата на КА в субпопулацията без данни за атопия е 53% с 265 положителни реакции и 1,8 реакции на човек. В атопичната субпопулация КА е 44% с общо 180 положителни реакции и 2,2 реакции на човек. Не се открива статистически значима разлика при сравнението на честотата на КА между двете субпопулации. ( $p>0.05$ ).
5. Честотата на КА при атопиците с АД е 43%, а при тези без АД 45%. Няма значима разлика в разпределението на позитивните лица със и без АД по засегнати зони на тялото, както и при честотата на алергените, причина за КА. Присъствието на АД в атопичната субпопулация не се явява рисков фактор за контактна сензитивност ( $p>0.05$ ).
6. Проучените позитивни пациенти с АД боледуват от лек до умерено изразен АКД на дланите (48%), на горните крайници (26.5%), на торса (19.22%), на долните крайници (20.5%) и на лицето (16.9%). В субпопулацията на атопичните лица най-честа кръстосана реактивност е установена към металите – никел\*кобалт (19%), както и при консервантите - МСI/MI\*MI (5%). В подгрупата с АД кросреактивност има при металите – Nickel\*Cobalt (13%), Nickel\*Cobalt\*Potassium dichromate (11%), Nickel\*Potassium dichromate (4,5%) и при МСI/MI\*MI (6,5%).

## **VII.2. Приноси**

### **VII.2.1. Оригинални научни приноси**

1. За пръв път в България е проучена честотата на контактната свръхчувствителност сред лица с клинични и анамнестични данни за атопична диатеза в Плевенска и Русенска области.
2. За пръв път в България е направен анализ на алергените, причина за АКД при атопици

## VII.2.2. Научно-теоретични приноси

1. За пръв път в България е приложен индексът MOANLFA за проследяване на тенденциите в разпространението на контактната алергия при лица с атопична диатеза през годините на база полово-възрастова характеристика и вида на АКД.
2. За пръв път в България, на базата на проучване на контактната алергия, е посочен извода, че АД не е рисков фактор за контактна хиперсензитивност.

## VII.2.3. Научно-практически и потвърдителни приноси

1. Определянето на АКД на горните крайници като най-честа форма на контактен дерматит както в общата популация, така и сред атопици.
2. Описаната алергенна свързаност на антигени от групите на металите, консервантите и ароматите както в общата популация, така и сред атопици.

## СПИСЪК С НАУЧНАТА ПРОДУКЦИЯ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### I. Публикационна дейност

1. **Попов А**, Господинова К, Гинчева В, Грозева Д, Господинов Д. Контактна алергия при лица с данни за атопия. *Medic Plus*, 2019; 1: 68-72; ISSN 2603-5545
2. Бинова М, Гинчева В, **Попов А**, Господинова К, Велевска Й, Йорданова И. Случай на пациент с атопичен дерматит и полиалергична реакция, *GP News*, 2019; 6(229): 21 – 22. ISSN: 1311-4727 (print)
3. Грозева Д, Господинов Д, Гинчева В, **Попов А**, Розацеята-предизвикателство пред дерматолога, *PRO MEDIC* 2019; 1(5): 46 – 50. ISSN: 2603-4727 (print)
4. **Попов АК**, Гинчева ВХ, Господинова КД, Господинов ДК. Алергичен контактен дерматит към дезинфектанти за превенция на Ковид-19 при пациент с атопия. *ерматология и венерология*, 2020, 59(4):26-29; ISSN: 0417-0792
5. **Роров АК**, Gospodinova KD, Gincheva VH, Grozeva DT, Gospodinov GK. Contact allergy in atopic patients. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 2023 [in press], ISSN: 1313-6917 (print) 1313-9053 (online)

### II. Научна активност



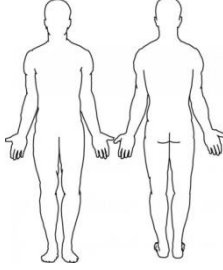
1. **Роров А**, Haydudova H, Yordanova I, Gospodinov D. Skin sarcoidosis. *Cosmetic Surgery Forum* 2019, 04–07.12.2019, Nashville, Tennessee, USA. (oral presentation)
2. **Попов А**, Господинова К, Гинчева В, Грозева Д, Господинов Д. Контактна алергия при лица с данни за атопия. Първо лятно училище по дерматоалергология 2019, 12–14.07.2019, Пловдив. (доклад и постер)
3. **Попов А**, Алергичен контактен дерматит на лицето след употреба на дезинфектанти във времето на COVID-19 пандемията. 6-то Зимно училище по дерматология и

венерология за докторанти и специализанти, 21 – 23.01.2020, Велинград (доклад)

4. **Попов А**, Господинова К, Гинчева В, Йорданова И, Господинов Д. Контактен дерматит от гел-лак при пациентка с atopичен дерматит. XXIX Софийски дерматологични дни “Проф. Асен Дурмишев”, 4-6.11.2021, София (доклад)
5. **Роров А**. Eczema herpeticum. EADV Course “Advanced Peadiatric Dermatology”. 27-28 April 2023. Budapest, Hungary

НАЦИОНАЛНА КАМПАНИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА НА АЛЕРГИЧНИТЕ  
КОЖНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 20..... г.

Фиш за регистриране на прегледан пациент

ПАСПОРТНА ЧАСТ			
Име:.....	Пол:	Възраст:	
Местоживеене:.....			
Етническа принадлежност:  __  българска  __  турска  __  ромска  __  друга.....			
Тел:	e-mail:		
КЛИНИЧНА ЧАСТ			
Дерматологична диагноза:.....			
давност на оплакванията: ..... години ..... месеци			
• кожен фототип (Fitzpatrick I-VI):  __	симетричност на обрива  __  ДА  __  НЕ		
• кожно възпаление:	__  остро	__  подостро	__  хронично
• субективни оплаквания:	__  парене	__  сърбеж	__  болка
• локализация на обрива:	__  скалп	__  лице	__  врат
	__  устни	__  клепачи	__  трункус
	__  длани	__  пръсти	__  нокти и нок.вал
	__  длани гръб	__  аксилы	__  предмишници
	__  глезени	__  бедра	__  подбедрици
	__  гънки (опишете) .....		
	__  лигавици (опишете) .....		
__  други (опишете) .....			
• Морфология на обрива	__  еритем	__  папули	__  плаки
	__  везикули	__  були	__  пустули
	__  сквами	__  крусти	__  сквамо-крусти
	__  уртики	__  тип ЕЕМ	__  фисури/рагади
	__  кожна ксероза	__  други .....	
○ инфилтрат	__  няма	__  лек	__  умерен
• Минали и придружаващи заболявания (опишете).....			
• Прилагана терапия:	__  системна.....		
(опишете)	__  локална.....		
	__  физикална.....		
• Анамнеза за атопия	__  дерматит	__  астма	__  ринит/конюнктивит
• Фамилност за атопия	__  дерматит	__  астма	__  ринит/конюнктивит
• Анамнеза за алергия	__  ДА	__  НЕ	__  не мога да отговоря
○ отговорът е „ДА“	с patch-test	__  ДА	__  НЕ
	доказан алерген/и .....		
○ алергия към	__  лекарства	__  храни	__  метали  __  бижута
	__  козметика	__  растения	__  животни  __  други
• Професионална анамнеза: професия.....	трудов стаж..... м/г.		
○ Предишна професия (ако има такава).....			

- Хоби и активности в свободното време.....

### АЛЕРГОЛОГИЧНО ТЕСТУВАНЕ

приложена/и серия/и..... |\_\_| **patch-test** |\_\_| **prick-test**

Положителни реакции (алерген/и)	Отчитане на резултатите			Връзка с оплакванията	
	48-ми час	72-ри час	..... ден	__  ДА  __  вероятна	__  НЕ

Връзка с работната среда: |\_\_| няма |\_\_| вероятна |\_\_| сигурна

Допълнителни бележки:

Препоръки:

Дата: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

Подпис на лекаря:

(.....)

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

**Европейска стандартна серия за епикутанно тестване  
(cat. N: S-1000; Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden)**

№	Art.No	Name	Conc
1	P-014A	Potassium dichromate	0.5% pet
2	P-006	p-Phenylenediamine (PPD)	1.0% pet
3	Mx-01	Thiuram mix	1.0% pet
4	N-001	Neomycin sulfate	20.0% pet
5	C-017A	Cobalt(II)chloride hexahydrate	1.0% pet
6	B-004	Benzocaine	5.0% pet
7	N-002A	Nickel(II)sulfate hexahydrate	5.0% pet
8	C-015	2-Hydroxyethyl methacrilate	5.0% pet
9	C-020	Colophonium	20.0% pet
10	Mx-03C	Paraben mix	16.0% pet
11	I-004	N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD)	0.1% pet
12	W-001	Lanolin (wood alcohol)	30.0% pet
13	Mx-05A	Mercapto mix	2.0% pet
14	E-002	Epoxy resin, Bisphenol A	1.0% pet
15	B-001	Peru balsam (Myroxolon pereirar resin)	25.0% pet
16	B-024	4-tert-Butylphenolformaldehyde resin (PTBP)	1.0% pet
17	M-003A	2-Mercaptobenzothiazole (MBT)	2.0% pet
18	F-002B	Formaldehyde	2.0% aq
19	Mx-07	Fragrance mix I	8.0% pet
20	Mx-18	Sesquiterpene lactone mix (Lauril)	0.1% pet
21	C-007A	Quaternium-15	1.0% pet
22	M-008	2-Methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone	0.01% pet
23	C-009B	Methylisothiazolinone+ Methylchlorisothiazolinone	0.02% aq
24	B-033B	Budesonide	0.01% pet
25	T-031B	Tixocortol-21-pivalate	0.1% pet
26	D-049E	Methyldibromoglutaronitrile (MDBGN)	0.5% pet
27	Mx-25	Fragrance mix II	14.0% pet
28	L-003	Hydroxyisohexyl-3-Cyclohexene Carboxaldehyde	5.0% pet
29	M-035B	Methylisothiazolinone	0.2% aq
30	Mx-30	Textile dye mix	6.6% pet