



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“

Д-р Малена Йорданова Герговска

**КОНТАКТНО-АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ
ПРИ ДИСХИДРОЗИФОРМЕНА ЕКЗЕМА**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност: Дерматология и венерология

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

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

Научен консултант: доц. д-р Жана Стоянова Казанджиева, д.м.

Плевен, 2018 г.

Дисертационният труд е апробиран пред Разширен катедрен съвет по дерматология, венерология и алергология в МУ – Плевен на 30.04.2018 г., насочен за публична защита с решение на Академичния съвет на Университета(Протокол № 10/21.05.2018 г.) и Заповед на Ректора № 1147/22.05.2018 г.

Защитата ще се състои на 26 юли 2018 г. от 14.00 ч. в „Телец“, МУ – Плевен пред Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н. – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
2. Доц. д-р Ивелина Аспарухова Йорданова, д.м. – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
3. Чл. кор. проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н. – външен член за МУ – Плевен, Отделение по дерматология и венерология, Аджъбадем – Сити клиник – Токуда болница,София
4. Доц. д-р Жана Стоянова Казанджиева, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет при МУ – София
5. Доц. д-р Развигор Бориславов Дърленски, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет къмТракийски университет, Стара Загора

Резервни членове:

1. Доц. д-р Ваня Маринова Цветкова – Вичева, д.м. – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
2. Доц. д-р Даниела Тихомирова Грозева, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по здравни грижи, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“ при РУ „Ангел Кънчев“

Дисертационният труд съдържа 162страници, 23 таблици, 39 фигури, 8 приложения и книгопис със 263заглавия.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
Въведение.....	5
Цел и задачи на дисертационния труд.....	7
Материали и методи	8
• Клиничен материал.....	8
• Методи.....	9
○ Клинико-епидемиологични проучвания	
○ Срезово епидемиологично проучване	
○ Проспективно отворено клинично проучване	
○ Методи за оценка тежестта на екземата	
○ Метод за оценка на качеството на живот в дерматологията	
○ Метод за оценка наличието на палмарна хиперхидроза	
○ Метод за диагностика и оценка на atopичен дерматит	
○ Лабораторни методи	
○ Метод за алергологично епикутанно тестване	
○ Метод за културелно микологично изследване	
○ Статистически методи за обработка на резултатите	
Резултати от собствените проучвания.....	11
• Епидемиологично проучване върху алергенната свръхчувствителност при ДЕ при 1794 пациента, тествани по време на националните алергологични кампании за периода 2009-2016г.....	11
• Епидемиологично проучване за определяне характеристиката на ДЕ сравнена с останалите групи EP при 587 пациенти, за периода 2014–2018г	18
• Срезово епидемиологично проучване при 147 пациенти с различни форми EP (вулгарна, atopична и дисхидрозиформена) за наличие на съпътстващи atopичен дерматит или atopия, палмарна хиперхидроза, микоза на стъпалата и проследяване промените в качеството на живот.....	22
• Проспективно отворено клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ.....	32
Обсъждане на резултатите	36
Изводи.....	54
Приноси на дисертационния труд	56
Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертацията	57
Приложения	58

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Алергичен контактен дерматит	АКД
Иритативен контактен дерматит	ИКД
Контактен дерматит	КД
Протеинов контактен дерматит	ПКД
Контактна уртикария	КУ
Дисхидрозиформена екзема	ДЕ
Атопична екзема на ръцете	АЕР
Екзема на ръцете	ЕР
Хиперкератотична екзема на ръцете	ХЕР
Системен контактен дерматит	СКД
Респираторна атопия	РА
Качество на живот	КЖ
Dyshidrotic Area and Severity Index	DASI
Dermatology Life Quality Index	DLQI
Професионални кожни заболявания	ПКЗ
Метилхлороизотиазолинон/ Метилизотиазолинон	МХИ/МИ
Метилдибромоглурадонитрил	МДБГН
Перувиански балсам	ПБ
Европейска стандартна серия	ЕСС

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисхидрозиформената екзема (ДЕ) е хронично-рецидивираща възпалителна везикуло-булозна дерматоза засягаща симетрично длани и ходила, която се причислява към групата на екземите и се смята за мултифакторно заболяване. Засяга около 10 % от общата популация и представлява 5-27% от всички случаи на екзема на ръцете. Според научни проучвания, честотата на ДЕ в определени специализирани групи (професионални дерматози) достига до 50%. Диагностичните процедури и терапевтичните възможности при това заболяване, все още са ограничени.

ДЕ представлява специфичен тип палмоплантарна екзема. Характеризира се с везикуларна ерупция, която засяга предимно латералните части на пръстите на ръцете и краката, както и кожата в областта на дланите и стъпалата. Подобно на класическата екзема може да има различен ход на протичане – от остро настъпващ с бързо обратно развитие, до хронично-рецидивиращ. Обикновено епизодите на ексацербация са с трайност 1–2 седмици, след което се наблюдава десквамация. При 80% от пациентите се засягат само ръцете, а при 10% – само краката. При тежки форми, в около 10% от пациентите, заболяването засяга едновременно ръцете и краката.

ДЕ се среща по-често при жени, отколкото при мъже. Наблюдава се в различни възрастови групи, но основно страдат пациентите във възрастта между 20 и 50г.

Етиопатогенезата е недостатъчно изяснена като в научната литература се обсъждат редица отключващи фактори – както ендогенни състояния, така и различни екзогенни причини. Счита се, че генетични фактори, могат да бъдат причина за развитието на ДЕ, като в литературата са описани случаи с фамилна предиспозиция и автозомно-доминантно унаследяване. В повечето случаи ДЕ може да се дължи на алергични реакции към различни вещества от външната среда. Обект на много проучвания и публикации са хиперхидрозата на длани и ходила, микотичните инфекции, стресовите състояния, температурните разлики, професионалните фактори. Съвременните схващания разглеждат контактно-алергичните реакции към редица сенсibiliзиращи субстанции (никел, кобалт, перувиански балсам, парфюми, консерванти и др.) като ключова част от причините за развитие на ДЕ.

Сврѣхчувствителността към никел е един от най-честите тригери за развитието на ДЕ и засяга 10-12% от населението. Алергията към никел е една от най-честите, среща се средно в около 4-20% от популацията, но варира в различните страни, като според проучванията около 17% от жените и 3% от мъжете са сенсibiliзирани към никел. Според наши данни от собствени проучвания, около 35% от тестваните пациенти, страдащи от различни форми на контактен дерматит, имат позитивна реакция към никел. В случаите на алергия към никел, могат да бъдат прилагани специфични никел-хелаторни кремове с добър клиничен ефект.

Хроничната ДЕ на ръцете нерядко нарушава качеството на живот на пациентите и води до временна или трайна нетрудоспособност. Проучванията установяват нарушения на дневната активност, избягване на социалните контакти, спиране на практикуването на

различни видове хоби, нарушения в настроението и съня. Около 50 % от пациентите смятат, че околните ги избягват поради възможността да се заразят.

Горепосочените факти ни мотивираха за разработването на настоящото изследване, което разглежда клинично-епидемиологичния и алергологичен спектър на ДЕ за българската популация и е първото в страната. Надяваме се, че резултатите ще помогнат за изясняване на ролята на рисковите фактори, алергичната предизпозиция, ефекта на заболяването върху качеството на живот на болните. Проучени и оценени са и някои нови терапевтични подходи за овладяване на клиничните прояви и профилактика на рецидивите при ДЕ.

ЦЕЛ:

ЦЕЛ НА НАСТОЯЩИЯТ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД Е ДА СЕ УСТАНОВИ РОЛЯТА НА ЕКЗОГЕННИТЕ ФАКТОРИ ЗА ПОЯВАТА, РАЗВИТИЕТО И РЕЦИДИВИТЕ НА ДИСХИДРОЗИФОРМЕНАТА ЕКЗЕМА И ДА СЕ ПРОУЧИ ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИЯ СПЕКТЪР НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ.

ЗАДАЧИ:

1. Да се направи епидемиологично проучване относно честотата на дисхидрозиформената екзема в нашата страна, което е първото по рода си за България.
2. Да се анализира контактната свръхчувствителност при тествани пациенти с алергични кожни заболявания на територията на Република България за периода 2009-2016 г. и се определят честотата и характерните особености на дисхидрозиформената екзема в страната.
3. Да се оцени честотата на провокиращите етиологични фактори (микотични инфекции, хиперхидроза, атопия, контактни алергени), каторезултатите се сравнят с данни от световните литературни източници и се установят особеностите за българската популация.
4. Да се проучи връзката на дисхидрозиформената екзема с професионалните фактори и да се отчете тяхното значение при провокиране на рецидивите.
5. Да се определи честотата и значението на алергичната контактна дисхидрозиформена екзема с доказана алергия към никел и се направи сравнение с данните за свръхчувствителност към други метали, парфюми и консерванти.
6. Да се проучи системния контактен дерматит при дисхидрозиформена екзема и провокиращите го фактори.
7. Да се направи оценка на качеството на живот при пациентите с дисхидрозиформена екзема.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ:

1.1. Група от 1794 души с различни форми на алергични заболявания – контактен дерматит (КД), екзема на ръцете (ЕР) и дисхидрозиформена екзема (ДЕ). Всички те са изследвани със стандартна европейска серия за епикутанно тестване (S-1000) по време на националните алергологични кампании провеждани в 5 населени места на територията на Република България за периода 2009-2016 г. От тях, 1021 са жени (56.91%) и 773 са мъже (43.08%), на средна възраст 43.4 г., като най-младият е на 6 г., а най-възрастният е на 82 г. От тях:

- 879 пациента (49%) са с ЕР (335 мъже или 38.1% и 544 жени или 61.9%) и 915 са с други форми на алергичен КД (346 мъже или 37.8% и 569 жени или 62.2%).
- От 879 пациентите с ЕР, 177 (20.13%) са с ДЕ, на възраст 21 до 54 г. (средна възраст 38.8г.), като жените са 104 (58.7%), а мъжете 73 (41.2%). 702 са с други форми ЕР (237 мъже или 33.8% и 465 жени или 66.2%).

1.2. Група от 587 пациенти с екзема на ръцете. Средна възраст в групата е 38.2г. Пациентите са диагностицирани в Дерматологична клиника „Евродерма“ – София и Клиника по кожни и венерически заболявания – Плевен за периода 2014 – 2018 г. Мъжете са 236 (40.2%), жените са 351 (59.8 %). Най-младият е на 7, а най-възрастният на 89 години. От тях според диагнозата: с ДЕ са 195 (33.3%), с АЕР - 50 (8.5%), с ПКД са 22 (3.8%), с ИКД 124 (21.1%), с АКД 79 (13.5%), с АКД/ИКД са 98 (16.7%) и с ХЕР са 19 (4.8%).

1.2.1. Подгрупа от 147 пациенти с различни форми ЕР. От тях, с ДЕ са 76 (52.4%), мъже са 27 (35.5%), жени 49 (64.55). С АЕР са 14 (9.5%) мъже са 6 (42.8%) жени 8 (57.2%). С други форми на ЕР са 57 (38.1%), мъже са 23 (41.1%) жени 33 (58.9%).

1.3. Група от 91 пациента, с поставена диагноза ДЕ и доказана контактна алергия към никел. Проучването е проведено в Дерматологична клиника „Евродерма“ – София и в Клиниката по Кожни и венерически болести – Плевен, през периода 01.01.2015 - 31.12.2018г. От изследваните пациенти, жени са 58 (63.7%), мъже 33 (36.03 %), на средна възраст 37.5г., като най-младият е на 7г., а най-възрастният на 71 г. Пациентите са разделени в две подгрупи:

1.3.1. Подгрупа от 45 пациента, жени 27 (60%), мъже 18 (40%), на възраст от 18-64г., средна възраст 28.1 г.; лекувани локално с кортикостероиди, калциневринови инхибитори и специфични протективни никел-хелаторни кремове (*Skintifique®*, Paris).

1.3.2. Подгрупа от 46 пациента, жени 25 (54.3%), мъже 21 (46.6%), 7-71г., средна възраст 37.3 г.; лекувани локално с кортикостероиди, калциневринови инхибитори и другивидове бариерни кремове и емолиенти.

2. МЕТОДИ

2.1. Клинико-епидемиологични проучвания

- 2.1.1.** Епидемиологично проучване върху алергенната свръхчувствителност при ДЕпри1794 пациента, тествани по време на националните алергологични кампании за периода 2009 – 2016г. Възрастовата характеристика на пациентите е определена на база възрастовата класификация на СЗО, а именно: 0 – 17 години – детска възраст; 18 – 44 години – младежка възраст; 45 – 59 години – зряла възраст; 60 – 74 години – възрастни хора; 75 – 89 години – стари хора; 90 – 99 години – дълголетници; над 100 години – столетници.
- 2.1.2.** Епидемиологично проучване за оценка на алергенната свръхчувствителност при 587 пациента с различни форми на ЕР за определяне характеристиките на ДЕ сравнена с останалите групи ЕР, за периода 2014 – 2018 г. В тази група пациенти не са включвани пациенти, тествани по време на националните алергологични кампании, описани в 2.1.1. Възрастовата характеристика на пациентите е определена на база възрастовата класификация на СЗО, посочена по-горе. (Епидемиологично проучване).
- 2.1.3.** Срезово епидемиологично проучване при 147 пациенти с различни форми ЕР (обиновена, атопична и дисхидрозиформена) за наличие на съпътстващи атопичен дерматит или атопия, палмарна хиперхидроза, микоза на стъпалата и проследяване промените в качеството на живот. За отчитане на промяната в КЖ пациентите са проследени чрез попълнен въпросник DLQI на 2 визити – I (ден 0) и II (след 8 седмици).
- 2.1.4.** Проспективно отворено клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ при 45 пациента. Ефектът на никел-хелаторни кремове е сравнен с този на други бариерни кремове при 46 пациента с ДЕ. Пациентите са проследени на 2 визити – I (ден 0) и II (след 8 седмици) за оценка на ефекта от лечението (чрез DASI) и за промените в качеството на живот (чрез DLQI).
- 2.2. Специфичен методи за определяне тежестта на ДЕ – DASI (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index)** – стандартизиран индекс за оценка на степента на тежест на отделните клинични симптоми и областта на засягане на кожата при ДЕ. Освен за оценка тежестта на дисхидрозиформената екзема, „DASI” индексът се използва и за оценка на ефектът от проведеното лечение. Максималният възможен резултат е 60. Чрез DASI, ДЕ се класифицира като: лека (0-15), умерена (16-30) и тежка (31-60). *(Приложение 1)*
- 2.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI)** Dermatology Life Quality Index (DLQI) за определяне качеството на живот в дерматологията. Специфичен дерматологичен въпросник, предназначен за попълване от лица над 16 годишна възраст и дава информация за качеството на живот през предходните 7 дни и е валидиран за употреба в нашата страна. Общият брой от отговорите представлява

стойността на DLQI – бройно число от 0 до 30. Резултатът на DLQI отразява ефекта на дерматозата върху качеството на живот на болния. *(Приложение 2)*

- 2.4. Метод за оценка наличието на палмарна хиперхидроза** – използвана е визуалната скала за оценка на изпотяване на дланите и утвърден въпросник, който се попълва от пациента и служи за оценка степента на хиперхидроза – Hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). Въпросникът е интернационален и общоприет от International Hyperhidrosis Society.
- 2.5. Метод за диагностика и оценка на atopичен дерматит**– съобразно диагностичните критерии на Haniffin и Rajka, въведен през 1980г. За поставяне на диагнозата atopичен дерматит, трябва да са изпълнени поне 3 главни и 3 второстепенни критерия.
- 2.6. Лабораторни методи** – епикутанно алергологично тестване с европейска стандартна серия и специализирани (целеви) серии (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden); Културелно микологично изследване на селективната хранителна среда Sabouraud Dextrose.
- 2.7. Статистически методи**– събраната информация е въведена и обработена със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 21.0.0. 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.). Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи се осъществява посредством стойността на « p » за намереното значение на хи-квадрат или точния критерий на Fisher, като за значими се приемат разликите при ниво на значимост $p < 0.05$. Използвани са параметрични и непараметрични методи, описание на качествени променливи величини и на количествени променливи величини, вариационен корелационен и дисперсионен анализ.
- 2.8. Етични аспекти**– осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична и лабораторна практика, както и съобразно действащото законодателство в България. *(Приложение 8)*

РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

1. Епидемиологично проучване върху алергенната свръхчувствителност при дисхидрозиформена екзема при 1794 пациента, тествани по време на националните алергологични кампании за периода 2009 – 2016г.

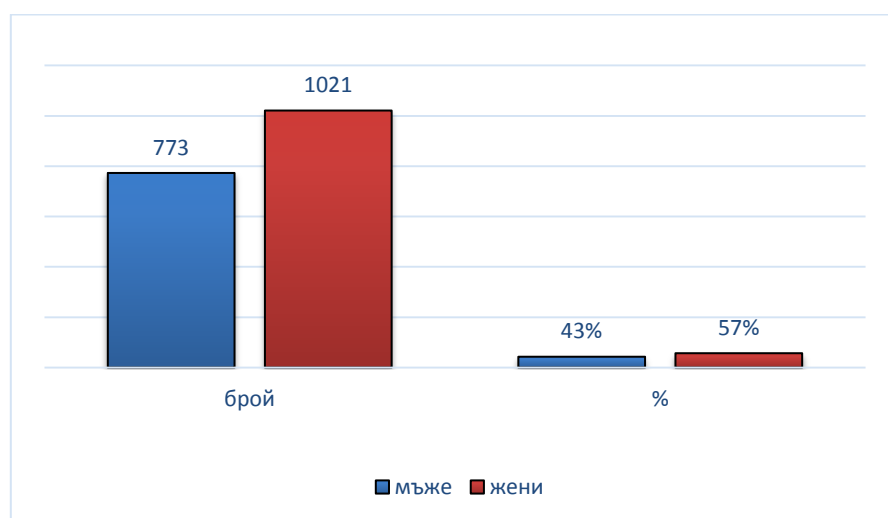
Целта на това епидемиологично проучване е да се изследва контактната свръхчувствителност при тествани пациенти с алергични кожни заболявания по време на националните алергологични кампании проведени в 5 населени места на територията на Република България за посочения период.

Задачи:

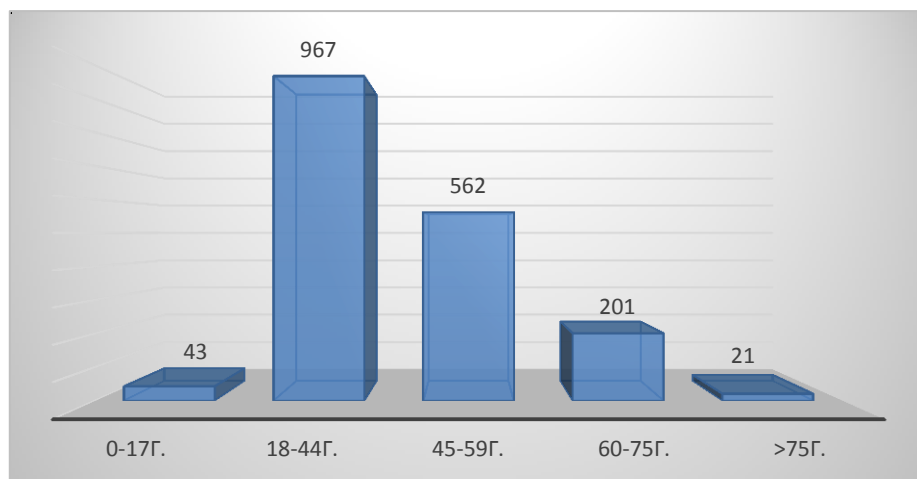
1. Да се анализира структурата на тестваните пациенти по пол, възраст и диагноза
2. Да се определи честотата на ДЕ сред останалите форми на ЕР и АКД в България
3. Да се извърши сравнение на алергенната свръхчувствителност при пациентите с ДЕ спрямо другите форми ЕР и АКД в България

При доброволците се проведе безплатна консултация и безплатно алергологично тестване с европейска стандартна и специализирани /целеви/ серии. За всеки участник в проучването е попълнен специално изготвен фиш, който съдържа: паспортни данни, оценка на КД, съпътстващи заболявания, професионална заетост и хоби, лечение, проведено алергологично тестване и получени резултати. **(Приложение 7)**

1794 души с различни форми на алергични заболявания – АКД, ЕР и ДЕ са тествани епикутанно. От всички изследвани пациенти, разпределението по пол показва преваляване на женския пол - 1021 са жени (56.9%), а 773 са мъже (43.1%), като най-младият е на 6 г., а най-възрастният е на 82г. (фиг.1) Разпределението на пациентите по възрастови групи показва, че във възрастовата група 0-17 са 43(23.4%), в диапазона между 18-44г., попадат 967 (53.9%), в групата 45-59г. са 562 (31.3%), в диапазона 60-74 са 201 (11.2%) и във възрастта над 71г. са 21 (1.2%). Процентното съотношение на различните възрастови категории показва най-висока честота на пациентите с различни форми на АКД в младежка и активна възраст, следвани от тези в зряла.(фиг.2)

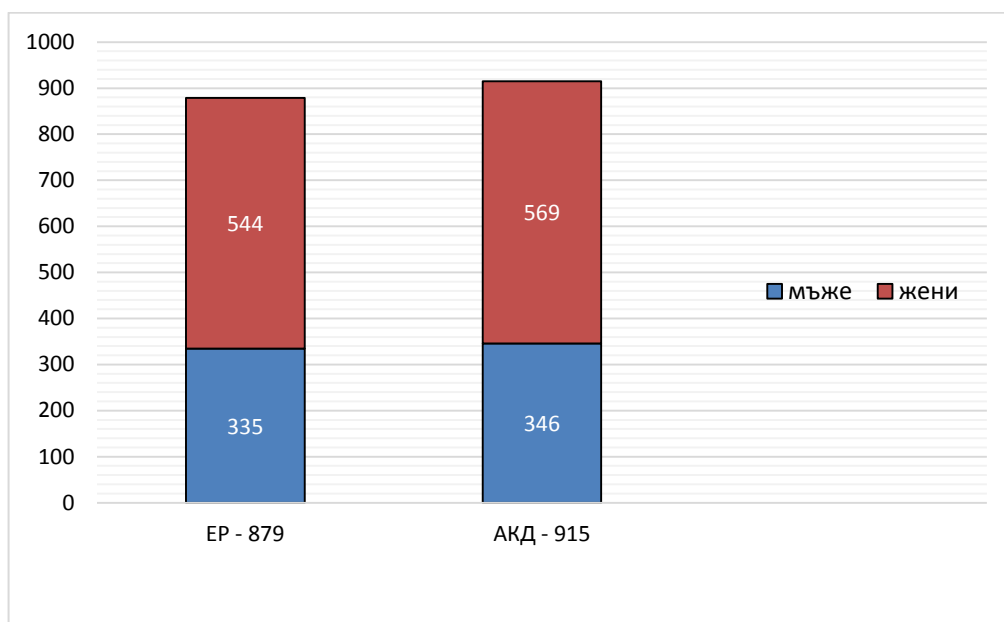


Фигура 1: Разпределение на пациентите по пол (брой и процентно разпределение)



Фигура 2: Разпределение на пациентите по възраст

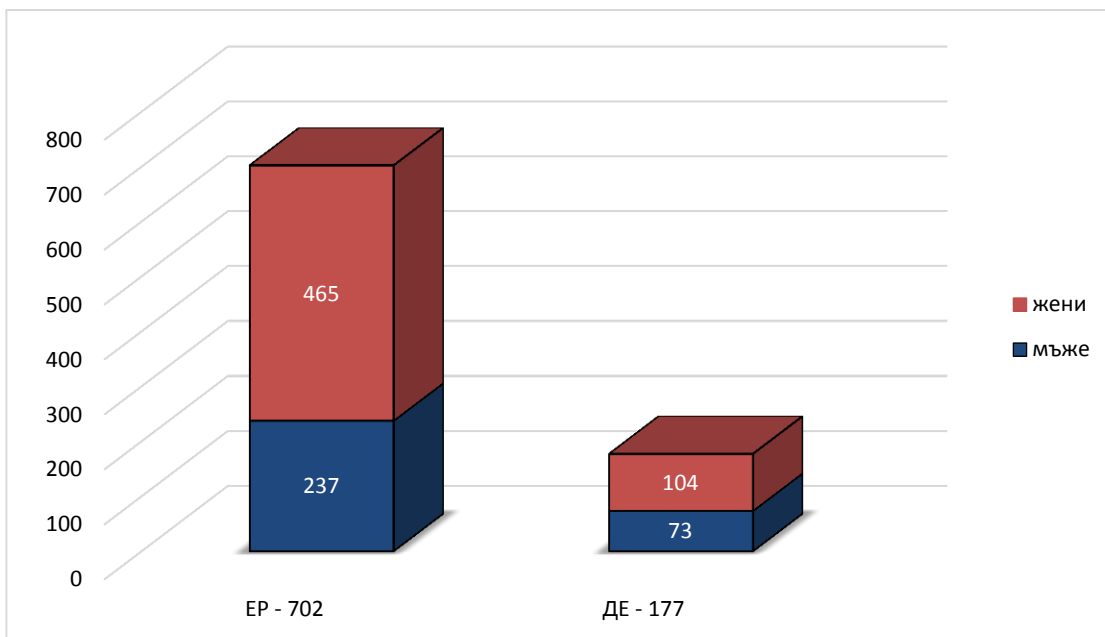
Разпределението по диагнози в зависимост от формата на контактния дерматит е следното: с ЕР са 879 пациенти - мъже 335 (38.1%) и жени 544 (61.9%); с различни други видове АКД са 915 пациенти- мъже 346 (37.8%) и жени 569 (62.2%). С почти еднаква честота са и двете форми на КД, а разпределението по пол отново показва преваляване на женския пол - 1.4:1). (фиг.3)



Фигура 3: Разпределение на пациентите по пол и диагнози

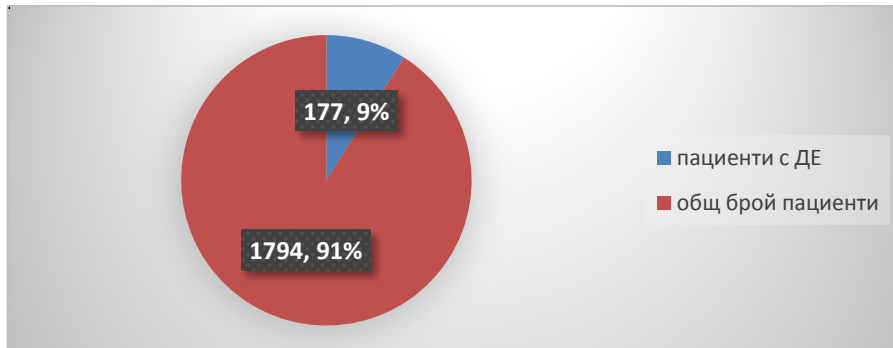
- Според клиничната форма на ЕР (n=879), пациентите са разпределени както следва: приблизително $\frac{1}{4}$ или 177 (20.13%) са с ДЕ, на възраст 21 до 54г., средна възраст 38.8г.; жени са 104 (58.7%), а мъже 73 (41.2%);
- с други форми ЕР са 702 (79.8%), мъже са 237 (33.8%), а жени 465 (66.2%). (фиг. 6)

И в двете катергории ЕР се отчита по-голямо засягане на женския пол (1.5:1).



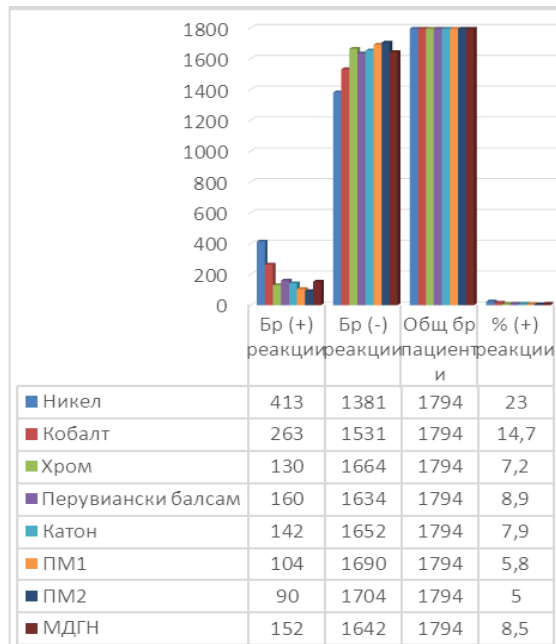
Фигура 4: Разпределение на пациентите по пол и форма на Екзема на ръцете

От общата група тествани пациенти, разпределение на пациентите с ДЕ спрямо с други форми на АКД показва честота на разпределение на дерматозата 9.9% (с 95% доверителен интервал от 8,5% до 11,2%). (фиг. 5) Резултатите показват честота 9,9% на ДЕ спрямо общата група пациенти и честота 20,1% спрямо пациентите с екзема на ръцете.



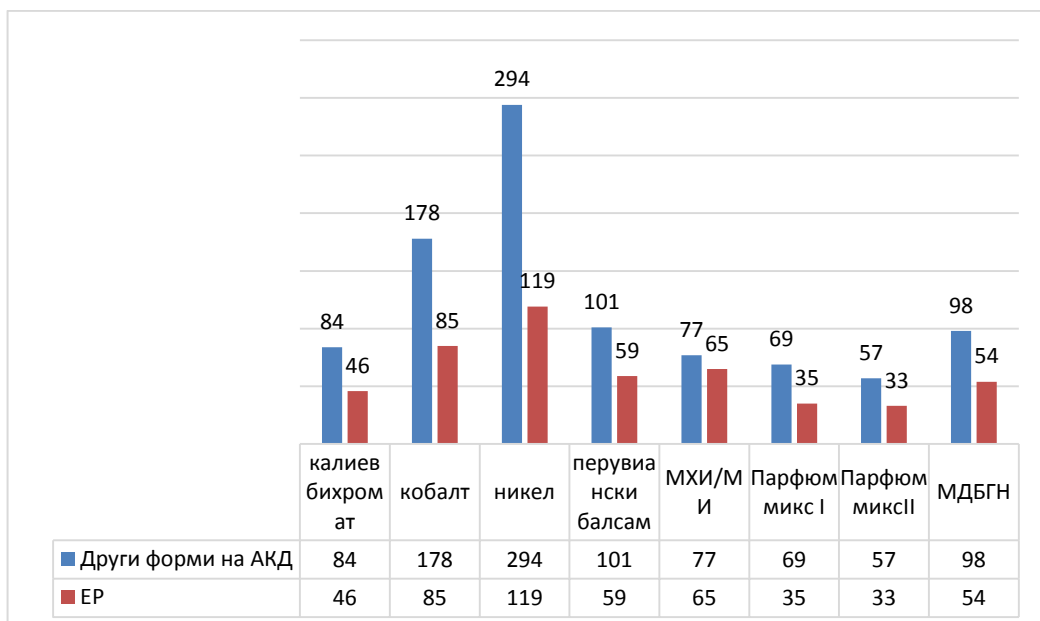
Фигура 5: Разпределение на пациентите ДЕ спрямо общата група пациенти

Извършеното сравнение на алергенната свръхчувствителност по отношение на най-много позитивни реакции към даден алерген определя честотата на най-срещаните контактни алергени за българската популация. Стойностите показват, че половината от пациентите с EP (50,7%) имат контактна сенсibiliзация към един или повече от тестваните алергени от европейската стандартна серия и 15% от тях показват полисенсibiliзация. Резултатите при всичките 1794 тествани пациенти са както следва: никел - 23%, кобалт - 14.7%, перувиански балсам - 8.9%, МДБГН - 8.5%, МХИ/МИ - 7.9%, калиев бихромат - 7.2%, ПМ I - 5,8%, ПМ II- 5%. (фиг. 6)



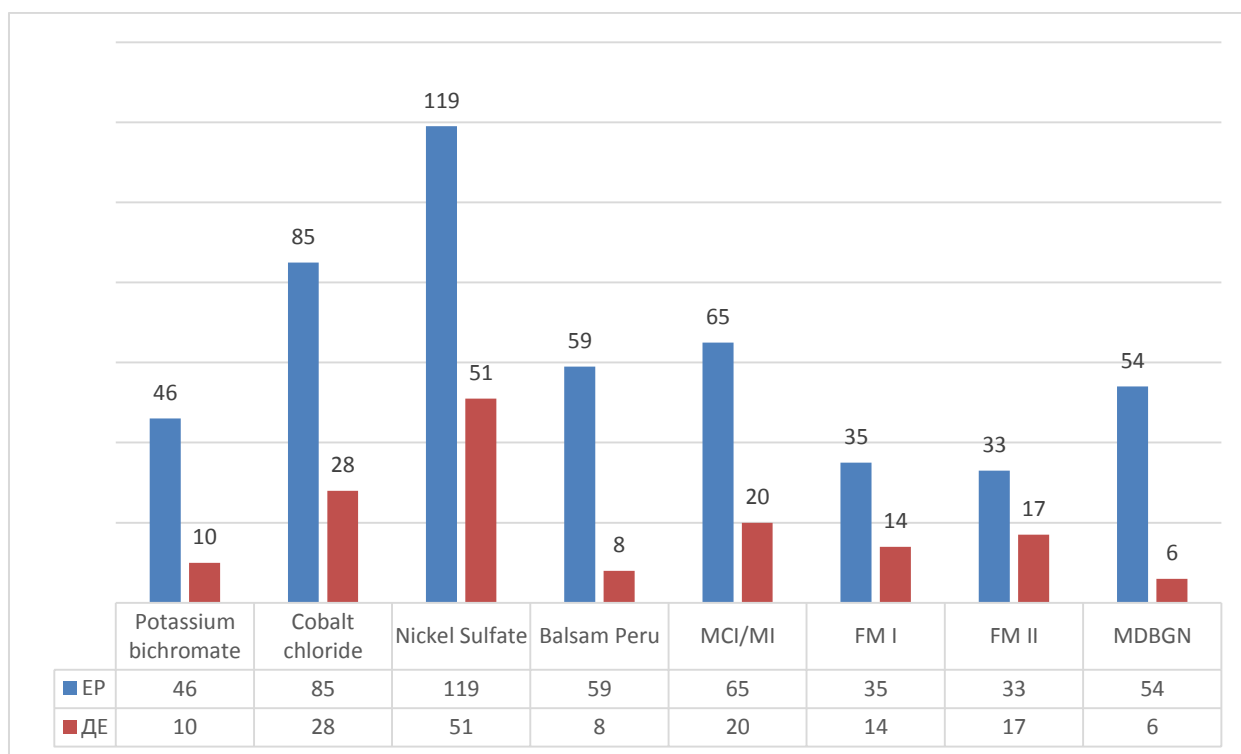
Фигура 6: Разпределение на алергените за периода 2009-2016г.

Сравнението на алергенната свръхчувствителност при пациентите само с ЕР спрямо другите форми на АҚД е както следва съответно АҚД: ЕР - никел 32.1% при АҚД / 16.9% при ЕР; кобалт 19.5% при АҚД / 12.1% при ЕР; калиев бихромат 9.2% при АҚД / 6.5 % при ЕР; перувиански балсам 11% при АҚД / 8.4 % при ЕР; МХИ/МИ 8.4% при АҚД / 9.2% при ЕР; парфюм микс I 4.9% при АҚД / 3.9% при ЕР; парфюм микс II 6.2% при АҚД / 4.7% при ЕР; МДБГН 10.7% при АҚД / 7.8% при ЕР. Получените резултати в двете изследвани диагностични групи показват, че алергията към никел е най-разпространена, последвана от алергията към кобалт. (фиг.7)



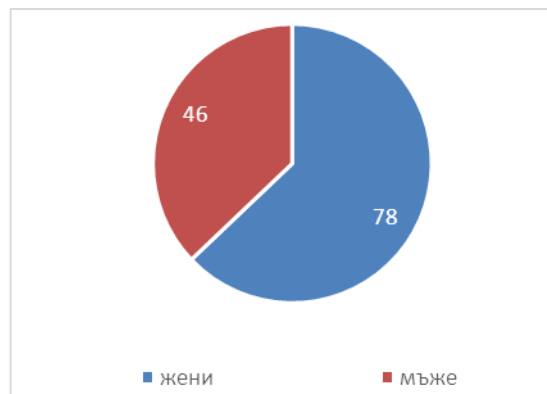
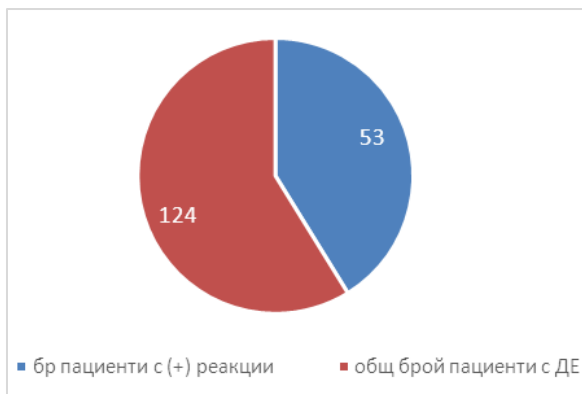
Фигура 7: Сравнение на алергенната свръхчувствителност при пациенти с АҚД спрямо пациенти с ЕР за периода 2009-2016г.

Сравнението на алергенната свръхчувствителност при пациенти с ДЕ сред българската популация спрямо тези с други форми на ЕР включва алергените с най-висок % позитивни реакции, като отново това са: никел, кобалт, калиев бихромат, перивуански балсам, МХИ/МИ, ПМ 1, ПМ 2, МДБГН. Резултатите при двете групи показват като водещи контактни алергени никел 16.9% при ЕР срещу 28.8% при ДЕ; кобалт 12.1% при ЕР, 15.8% при ДЕ; МХИ/МИ е с честота 9.2% при пациентите с ЕР спрямо 11.3% от пациентите с ДЕ. Сравнявайки останалите реакции се наблюдават висок процент положителни реакции към парфюм микс I - 4.9% при пациенти с ЕР и 7.9% при пациенти с ДЕ; парфюм микс II - 4.7% от пациентите с ЕР и 9.6% при тези с ДЕ ; хромати - 6.5% при ЕР и 5.6% при ДЕ. Перувианският балсам е с честота 8.4% при ЕР спрямо 4.5% при ДЕ, МДБГН в 7.8% при ЕР и 3.4% при ДЕ, като последните два алергена показват по-висока честота на разпространение при ЕР спрямо пациентите с ДЕ. (фиг. 8)



Фигура 8: Сравнение на алергенната свръхчувствителност при пациенти с ДЕ спрямо тези с ЕР

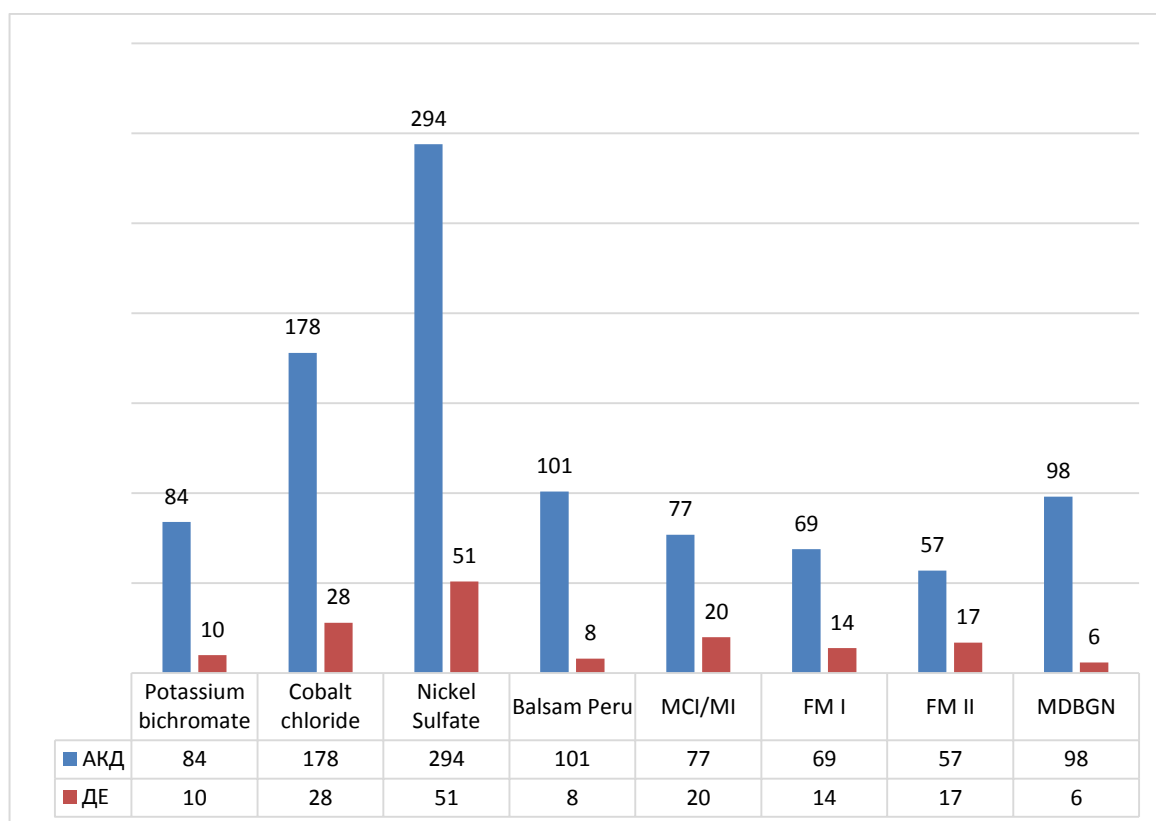
Пациентите с ДЕ положителни при алергологичното епикутанно тестване са 124 (70.1%) пациента, като и тук се отчита превалиране на женския пол, в съотношение 2:1, или жени са 78 (62.9%), мъже са 46 (37.1%). Прави впечатление високият процент на положителните реакции от епикутанното тестване при пациентите с ДЕ (70.1%). (фиг. 9 и 10)



Фигура 9: Брой положителни реакции при ДЕ

Фигура 10: Разпределение на положителните реакции по пол

Проведеното изследване представя най-честите контактни алергени, които могат да бъдат причина за развитието на ДЕ при пациентите сред българската популация, като е направено съпоставяне на получените резултати с тези при другите форми на АКД. Сравнението включва алергените с най-висок процент позитивни реакции. Резултатите от сравнението на алергенната свръхчувствителност при пациенти само с ДЕ спрямо другите форми на АКД, показват контактна алергия, както следва към: никел 32.1% при АКД и 28.8% при ДЕ; кобалт 19.5% при АКД, 15.8% при ДЕ; перувиански балсам 11% при АКД, 4.5% при ДЕ; МДБГН 10.7% при АКД, 3.4% при ДЕ; парфюм микс I 7.5% при АКД, 7.9% при ДЕ, парфюм микс II 6.2% при АКД, 9.6% при ДЕ; МХИ/МИ 8.4% при АКД, 11.3% при ДЕ. (фиг.11)



Фигура 11: Сравнение на алергенната свръхчувствителност при пациентис други форми на АКД спрямо ДЕ

В заключение, проведеното клинико-епидемиологично проучване показва, че за осемгодишен период по време на националните алергологични кампании, на територията на пет града в Р. България, са тествани 1794 пациента с различни видове алергичен контактен дерматит. Превалират индивидите от женски пол, като при тях се срещат в по-голям процент и броят на положителните реакции към различни алергени. Най-засегнатата възраст е в диапазона „млада и активна възраст“ (18-44г.). Разпределението по диагнози показва значителен процент на разпространение на различните форми ЕР, от които ДЕ заема съществен дял (20.3%). Проучването на положителните реакции посочва най-разпространените контактни алергени и определя водещата им роля при развитието на различните форми на АКД, ЕР и ДЕ.

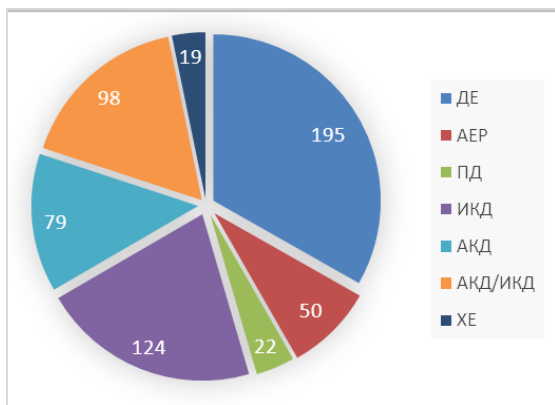
Подобно епидемиологично проучване за честотата на ДЕ сравнена с тази на другите форми на ЕР и АКД не е публикувано до момента, което прави оригинален характера на проведеното изследване. Резултатите се приемат за доверителни.

2. Резултати от епидемиологично проучване за оценка на алергенната свръхчувствителност при 587 пациента с различни форми на ЕР и определяне характеристиките на ДЕ сравнена с останалите групи ЕР за периода 2014 – 2018 г.

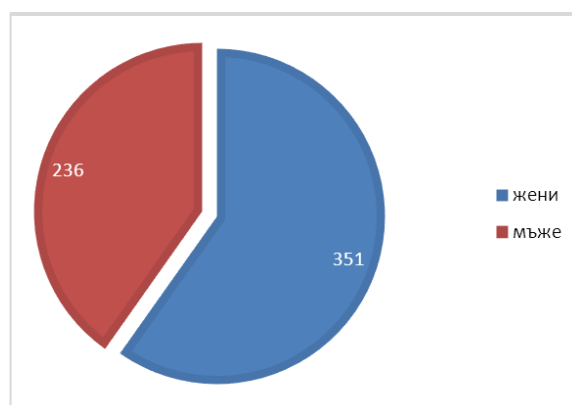
Данните и корелациите получени в предходното проучване ни мотивираха да разширим и задълбочим анализа върху характеристиките на ДЕ, като форма на ЕР. Анализирани са пациенти с различните видове ЕР, като класифицирането на отделните клинични форми е направено съобразно българският консенсус за ЕР. Проучването обхваща 587 пациенти, диагностицирани и лекувани амбулаторно в Дерматологична клиника „Евродерма“ – София и в Клиниката по кожни и венерически заболявания – Плевен за посочения четиригодишен период. При всички пациенти е проведено епикутанно тестване с европейска стандартна и специализирани /целеви/ серии. При всички е проведено локално лечение с кортикостероиди (клобетазол пропионат, бетаметазон валерат или метилпреднизолонов ацепонат) и калциневринови инхибитори (пимекролимус или такролимус), в комбинация с емолиенти и бариерни кремове, предлагани на българския фармацевтичен пазар.

Разпределението на пациентите им по диагнози, пол и възраст е както следва: с ДЕ са 195 пациента (33.3%), с АЕР са 50 пациента (8.5%), с ПКД са 22 пациента (3.8%), с ИКД 124 пациента (21.1%), с АКД са 79 пациента (13.5%), с АКД/ИКД са 98 пациента (16.7%) и с ХЕР са 19 пациента (4.8%). С най-висока честота на разпространение сред изследваните форми ЕР, е ДЕ (33.3% от всички тествани пациенти), следвана от ИКД (21.1%). (фиг.12)

Разпределението по пол е 236 мъже (40.2%) и 351 жени (59.8 %), като се отчита превалиране на алергодерматозите сред женския пол. (съотношение мъже:жени = 1:1.3).(фиг.12 и 13)

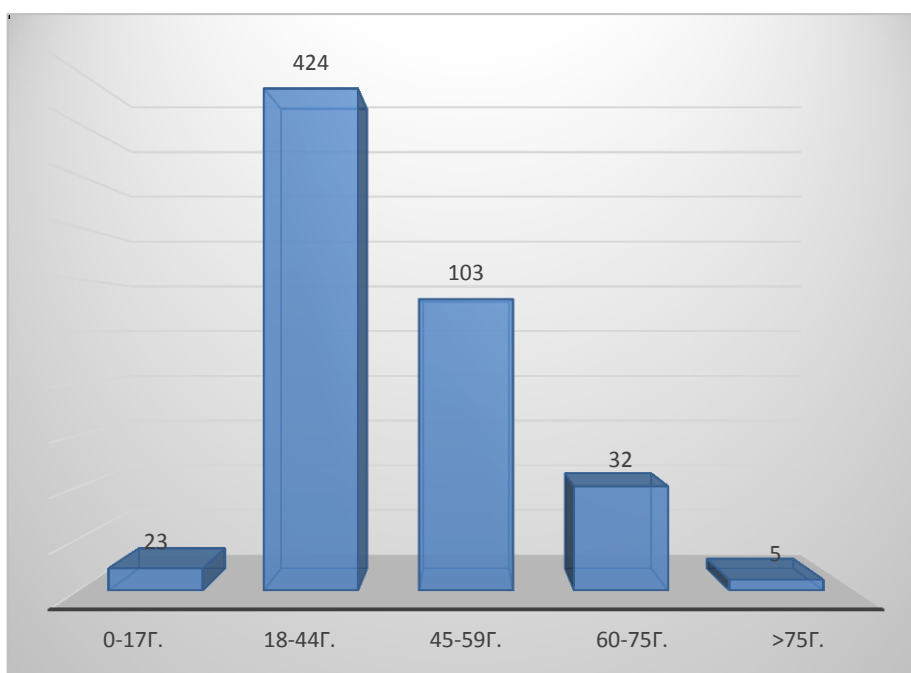


Фигура 12:Разпределение на пациентите по диагнози



Фигура 13: Разпределение на пациентите по пол

Разпределението по възраст показва, че най-младият е на 7, а най-възрастният на 89 години, като средната възраст на пациентите е 38.2 г. Анализът на възрастта показва тенденция на засягане на пациенти с различни форми на ЕР в групите младежка и активна възраст (диапазон 18 – 44 г.) – 424 (72.2%), следвани от пациентите в зряла възраст(диапазон 45 – 59г.)– 103 или 17.5%. (фиг.14)



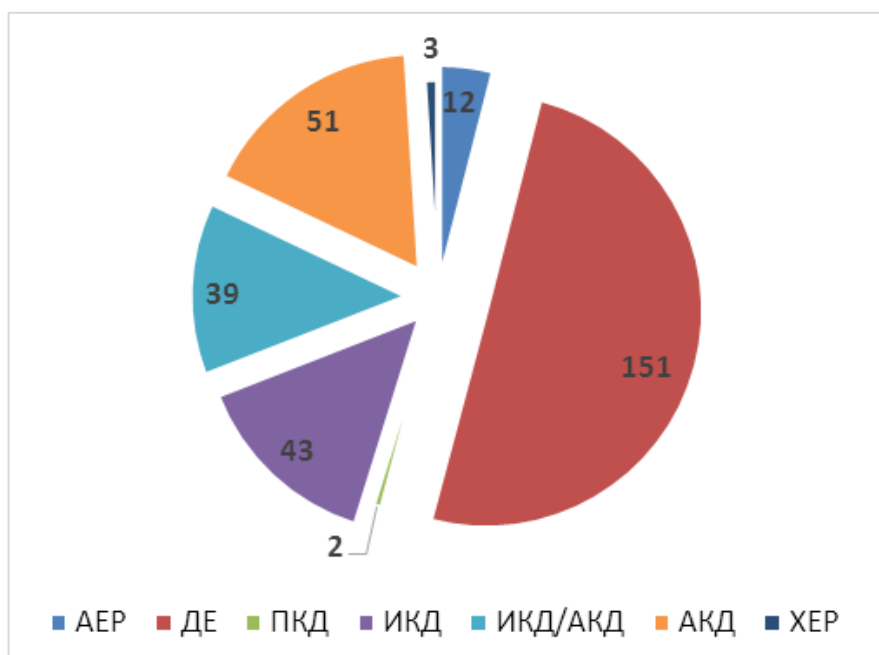
Фигура 14. Разпределение на пациентите по възраст

Анализът на алергенната свръхчувствителност при пациентите с ДЕ е извършен посредством епикутанно тестване със стандартна европейска серия, като получените резултати са сравнени с тези при пациентите с останалите форми на ЕР. Позитивните реакции към различните алергени са както следва: 151 са при пациенти с ДЕ (77.4%); 51 са тези при пациенти с АКД (64.5%); следвани от 43 или 34.4% при ИКД; 39 са при смесените форми на АКД и ИКД (39.7%); 12 са при АЕР (24%); 5 са при ПҚД (22.8%) и най-малко са при ХЕР – 3 или 15.8%. Въз основа на това разпределение на пациентите с различни форми ЕР,

се установи високата честота на позитивните реакции при пациентите с ДЕ спрямо останалите групи. Тези данни показват сигнификантност между контактната алергия и връзката ѝ с ДЕ. Резултатите в брой и % положителни реакции, са представени в табл. 1 и фиг.15.

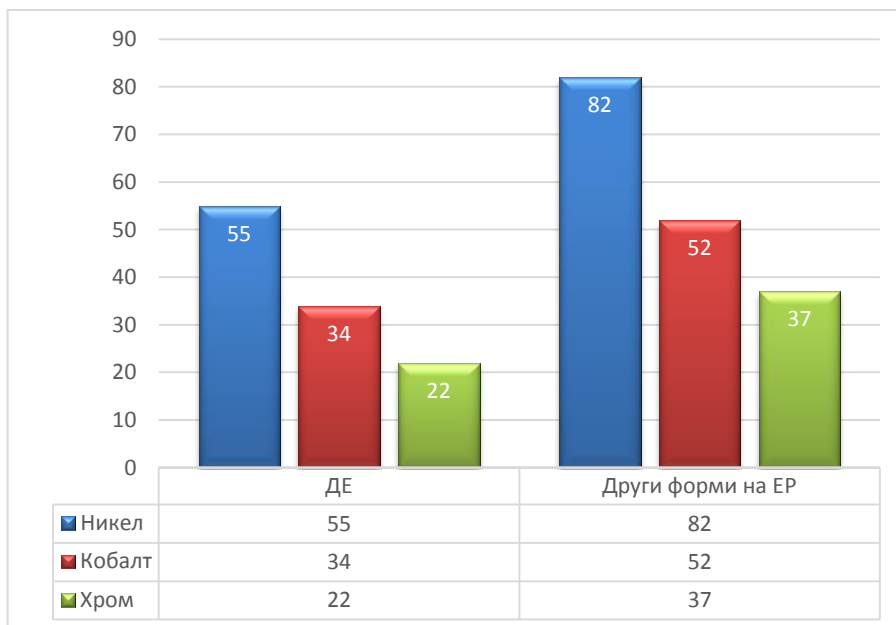
Таблица 1: Позитивни реакции от епикутанното тестване

Диагноза	Общ брой пациенти	Позитивни реакции /бр.пациенти/	Позитивни реакции /%пациенти/
ДЕ	195	151	77.4%
АЕР	50	12	24%
ПКД	22	5	22.8%
ИКД	124	43	34.4%
АКД	79	51	64.5%
АКД/ИКД	98	39	39.7%
ХЕР	19	3	15.8%



Фигура 15: Положителни реакции при епикутанното тестване

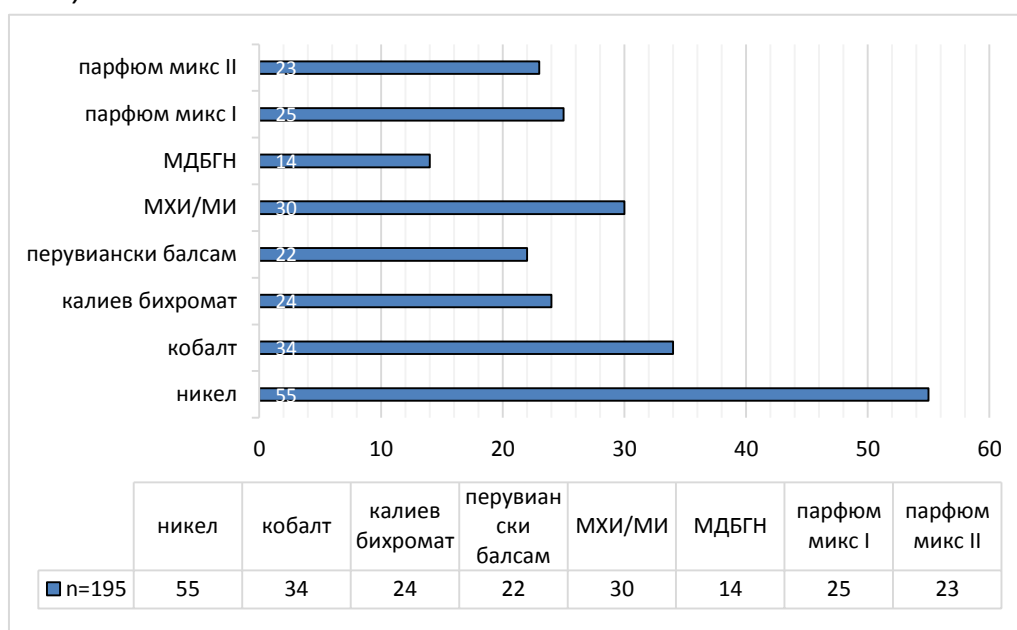
Въз основа на тези резултати се извърши сравнение на алергенната свръхчувствителност на никел спрямо други метали (кобалт и хром) при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР. Всички подгрупи ЕР са представени обобщено като други форми ЕР и получените резултати се анализират общо за пациентите с ЕР, спрямо тези само с ДЕ. Положителните реакции към никел, при пациентите с ДЕ са 55(28.2%), при другите форми ЕР са 82 (20.9%); към кобалт са 34(17.4%), а при ЕР са 52(13.3%); към хром са 22 (11.9%) при ДЕ и 37(9.4%) за ЕР.(фиг.16)



Фигура 16: Сравнение на алергенната свръхчувствителност на никел спрямо кобалт и хром

Данните показват високата честота на свръхчувствителност към посочените алергени и определят никел като водещ етиологичен фактор в развитието на различните форми на EP. Данните, получени от това оценяване на честотата на никеловата алергия, ни мотивираха да разширим и задълбочим анализа върху алергенната свръхчувствителност като сравним честота на никеловата алергия при пациентите само с ДЕ спрямо тази към други често срещани алергени, като ароматите и консервантите.

От броя лица в групата с ДЕ (n=195), разпределението на позитивните реакции показва: положителни реакции към перувиански балсам - 22 (11%); към МДБГН - 14 (7.8%); към парфюм микс I са 25 (12.8%); към парфюм микс II са 23 (11.8%) и за МХИ/МИ са 30 (15.4%). (фиг.17)



Фигура 17: Сравнение на алергенната свръхчувствителност към никел спрямо парфюми и консерванти

Потърсихме и честотата на контактните алергени от професионалната среда на пациентите с ДЕ, посредством епикутанно тестване със специализирани /целеви/ серии - козметична, фризьорска и акрилати, от които при пациентите с ДЕ с положителни реакции към различни алергени са 48 (24.6%), при тези с други форми ЕР са 73 (18.6%). Проследени са 3 професионални категории от пациентите с ДЕ – фризьори, козметици и маникюристи, като са оценени три от най-разпространените алергени за всяка една от професиите.

- При всички тествани фризьори (n=20) 10.3% са с ДЕ, мъже са 4 (20%), жени са 16 (80%). При тестваните 20 фризьори със специализирана фризьорска серия /H-1000 Hairdressing Series/, се отчетоха положителни реакции към различни алергени; най-честите положителни реакции са парафенилендиамин при 12 пациента (60%), амониев персулфат при 4 пациента (20%) и м-аминофенол при 4 пациента (20%).
- При всички тествани козметици (n=15) 7.5% са с ДЕ, мъже са 2 (13.3%), жени са 13(86.7%). При тестваните 15 козметици със специализирана козметична серия /C-1000/, се отчетоха положителни реакции към различни алергени, като най-чести са положителните реакции към тимерозал 6 (40%), към пропилен гликол -4 (26.7%) и прополис - 5 (33.3%).
- При всички тествани маникюристи (n=18) 9.2% са с ДЕ, всички са жени 18 (100%). При тестваните 18 маникюристи със стандартна европейска серия и специализирана серия акрилати /(Meth) Acrylate Series MN-1000 Nails-Artificial/, се отчетоха положителни реакции към различни алергени, като най-чести са положителните реакции към колофон от европейската стандартна серия [9 пациента (50%)], хидроксипропил метакрилатот серия акрилати– 5 пациента (27.8%) и етиленгликол диметакрилатот серия акрилати- 4 пациента (22.2%).

От получените резултати от тестванията при отделните професионални категории пациенти с ДЕ, прави впечатление фактът, че работната среда е чест източник на контактни алергени, които могат да се приемат за важен рисков фактор за етиологията и при рецидивите на ДЕ.

3. Резултати от срезово епидемиологично проучване при 147 пациенти с ДЕ и различни форми на ЕР за наличие на съпътстващи атопичен дерматит или атопия, палмарна хиперхидроза, микоза на стъпалата и проследяване променитев качеството на живот.

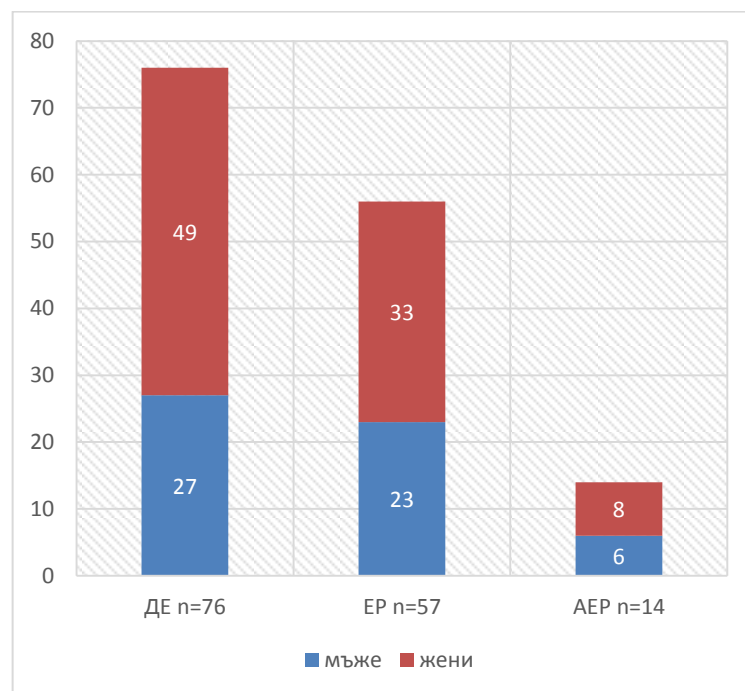
Проведеното срезово епидемиологично проучване е с цел доказването на съпътстващ атопичен дерматит или респираторна атопия (сенна хрема, бронхиална астма), палмарна хиперхидроза и микоза на стъпалата при пациентите с ДЕ и определянето им като рискови фактори за развитието на дерматозата. Проследени са и промените в качеството на живот на пациентите с ДЕ, чрез попълнен въпросник DLQI, преди и след лечение, съответно на 2 визити – I (ден 0) и II (след 8 седмици,) като са анализирани 6-те параметри на въпросника, даващи информация за подобрение във физическите и психо-

социалните функции на пациентите. Критерий за включване на пациентите в настоящата група е наличието на хронично-рецидивираща възпалителна везикуло-булозна дерматоза на ръцете и/или краката, клинично диагностицирана като ДЕ, както и на лица с други форми на ЕР и АЕР. При всички пациенти е провеждано епикутанно тестуване с ЕСС, изследване за дерматофити, оценка за наличие на хиперхидроза. Поставянето на диагнозата АД е извършвана съобразно критериите на Hannifin и Rajka. Изчислявана е степента на клиничната тежест на ДЕ и влиянието ѝ върху КЖ на пациентите. При всички пациенти е проведено локално лечение с кортикостероиди (клобетазол пропионат, бетаметазон валерат или метилпреднизолонов ацепонат) и калциневринови инхибитори (пимекролимус или такролимус), в комбинация с емолиенти и бариерни кремове, предлагани на българския фармацевтичен пазар. При доказана микотична инфекция, е проведено локално антимикотично лечение с тербинаинов хидрохлорид или бифоназол за период от три седмици.

Задачи:

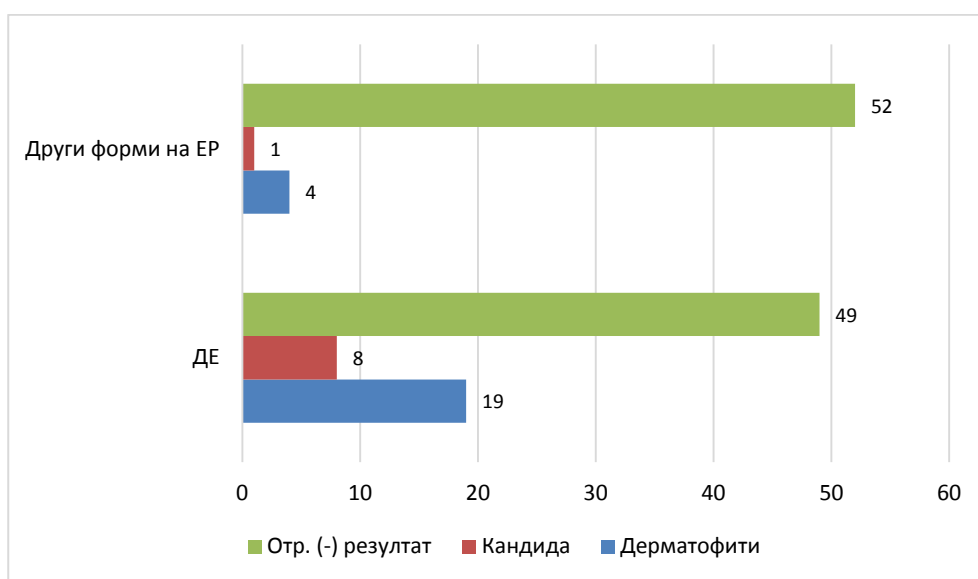
1. Да се оцени наличието на съпътстваща микотична инфекция на стъпалата при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР;
2. Да се оцени наличието на съпътстващ АД при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР;
3. Да се оцени наличието на съпътстваща палмарна хиперхидроза при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР;
4. Да се оцени качеството на живот при пациентите с ДЕ и други форми на ЕР.

Клиничният материал обхваща 147 пациента на възраст от 16-76г., (средна възраст 39.1г.); с ДЕ са 76 (52.4%), от които мъже са 27 (35.5%), а жени са 49 (64.55). С АЕР са 14 (9.5%), от тях мъже са 6 (42.8%), а жени са 8 (57.2%). С други форми на ЕР са 57 (38.1%), от които мъже са 23 (41.1%), а жени са 33 (58.9%). (фиг. 18)



Фигура 18: Разпределение на пациентите по диагнози и пол

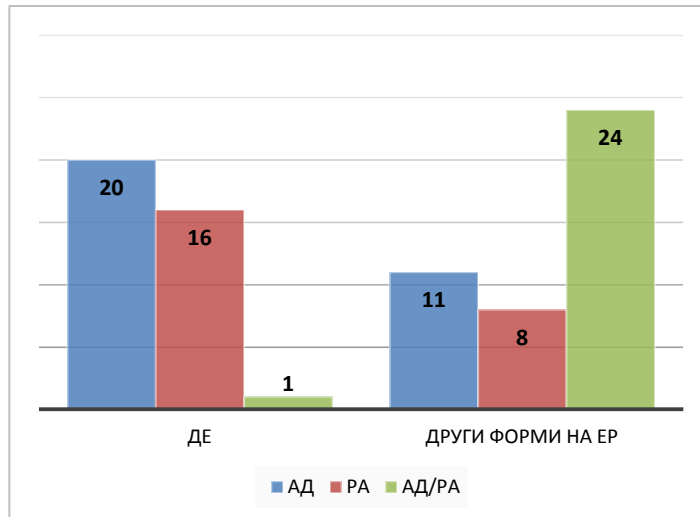
Резултатите от изследването за наличие на микотична инфекция на стъпалото /интердигитална, плантарна тинеа/, са анализирани след доказването на микотична инфекция посредством културелно изследване на среда на Sabouraud. Данните показват: при пациенти с ДЕ, положителни резултати за дерматофитна инфекция има при 19 от тях (25%); при пациентите с други форми на ЕР (n=57), положителни са 4 (7.01%). Положителни резултати за кандида албиканс при пациентите с ДЕ има при 8 (10.5%), а при тези с други форми на ЕР е 1 или 1.7%. На пациентите с положителни резултати за микотична инфекция бяха предписвани допълнително към терапията локални антимикотични средства за период от 3 седмици. При пациентите с АЕР (n=14) не се отчетоха положителни резултати за микотична инфекция. (фиг. 19)



Фигура 19: Разпределение на пациентите с микотична инфекция по пол диагноза

Получените резултати определят по-високата честота на разпространение на микотичната инфекция на стъпалото при пациентите с ДЕ, сравнена с тази при тези с други форми на ЕР, като доказват микозата като определящ фактор за развитието на ДЕ под формата на т.нар „id“-реакции.

Резултатите за наличие на atopичен дерматит (АД) с или без придружаваща респираторна атопия (РА) при пациенти с ДЕ и други форми ЕР показват, че при пациентите с други форми на ЕР (n=57), наличие на съпътстващ АД се наблюдава при 11 пациента (19.2%), само РА са 8 (14%), а с РА/АД е 1 (1.7%). При пациентите с ДЕ (n=76), само с АД са 20 (26.3%), само с РА са 16 (21%), а с АД/РЕ са 3 (3.9%). Получените резултати доказват високият процент на съпътстващи АД и РА при пациентите с ДЕ, спрямо останалите групи пациенти с ЕР. (фиг. 20)



Фигура 20: Разпределение на пациентите с ДЕ и ЕР, както и наличие на съпътстващи АД, РА, АД/РА

Изследването за наличие на хиперхидроза на дланите на ръцете показва, че в проучената група от 76 пациенти с ДЕ, като 28 от тях са със средно-тежка и тежка степен на клинична изява. С лека клинична форма е 1 пациент. При лицата с АЕР те са 2-ма, а при пациентите с други форми на ЕР са 4-ма. (табл.2)

Таблица 2: Кростабулация за оценка на тежестта на клиничната изява по категории DASI при различните форми ЕР и наличието на хиперхидроза

			Тежест на клиничната изява			общо
			Категория - DASI			
			I лека степен (0-15)	II средно тежка степен (16-30)	III тежка степен (31-60)	
хиперхидроза						
няма	диагноза	екзема на ръцете	10	23	20	53
		дисхидрозиформена екзема	8	21	18	47
		атопична екзема	1	7	4	12
	общо		19	51	42	112
има	диагноза	екзема на ръцете	0	0	4	4
		дисхидрозиформена екзема	1	14	14	29
		атопична екзема	0	0	2	2
	общо		1	14	20	35
Общо	диагноза	екзема на ръцете	10	23	24	57
		дисхидрозиформена екзема	9	35	32	76
		атопична екзема	1	7	6	14
	общо		20	65	62	147

Резултатите показват превалиране на палмарната хиперхидроза при пациентите с ДЕ, което определя нейната роля като водеща при патогенезата на заболяването. Получените резултати от нашето изследване показват наличието на хиперхидроза увеличава риска за възникване на ДЕ 6,68 пъти, спрямо риска при пациентите с ДЕ без хиперхидроза – OR = 6,68; 95% CI (2,57 ÷ 17,384).

При анализът на резултатите на съпътстващата палмарна хиперхидроза направи впечатление честата асоциация и на алергия към никел. От изследваните пациенти с различни форми на ЕР, при 33 от тях (22.4%), има едновременно наличие на палмарна хиперхидроза и контактна алергия към никел. (табл.3) Тази асоциация може да се приема за утежняващ фактор при ЕР, тъй като хиперхидрозата улеснява отделянето и пенетрацията на никеловите йони през кожната бариера и улеснява проникването им в по-долните слоеве на кожата. Това, от своя страна увеличава и риска за развитие на контактна алергия към никел.

Таблица 3: Честота на позитивни реакции към никел и наличието на хиперхидроза при пациенти с други форми на ЕР

никел		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
хиперхидроза	положителен	33	1,39	,496	,086
	отрицателен	114	1,19	,396	,037

Анализът с Mann-Whitney U test показва, че няма статистически значимо различие между пациентите с палмарна хиперхидроза и наличие на никелова алергия (среден ранг 81.79) и тези без хиперхидроза – (среден ранг 71.75); $p=0,234$. Този извод важи за популацията, от която е направена извадката. За данните от извадката се вижда, че средният ранг на хората с хиперхидроза като цяло е по-голям.

ДЕ и другите видове ЕР, предизвикват сериозен дискомфорт при пациентите, не само поради оплакванията от сърбеж и болка, но и поради факта, че затрудняват социалните и личните контакти и водят до сериозно нарушение на качеството на живот. Степента на засягане на КЖ на пациентите от заболяването представлява съществен проблем в съвременната дерматологична практика.

Целта на изследването е чрез въпросника DLQI да се проследи промяната в качеството на живот при лица с екзема на ръцете, провеждащи терапия за период от два месеца, като се проучат шестте измерения на въпросника за КЖ и се потърсят корелации с тежестта на екземата и съпътстващата хиперхидроза.

Задачи на изследването за КЖ:

1. Да се анализира структурата на изследваната популация по пол, възраст, професионална заетост, вид екзема и наличие на съпътстваща хиперхидроза;
2. Да се определи тежестта на екземата чрез индекса DASI и връзката между тежестта и съществуващата хиперхидроза;
3. Да се определи ефекта на болестта върху качеството на живот чрез индекса DLQI. Чрез анализ на шестте измерения на въпросника DLQI да се определят най-засегнатите функции на индивида за последните 7 дни;
4. Да се проследи динамиката в стойностите на DASI и DLQI (и шестте му измерения) при сравнение на състоянието на ден 0 и ден 60, като се потърсят корелации между качеството на живот с тежестта на екземата. За целите на проучването е приложена възрастовата класификация на СЗО, описана по-горе.

Обособени са следните професионални групи:

- Неработещи (ученици, студенти, безработни, майчинство, домакини, пенсионери)
- Работещи в офис (вкл. адвокати и инженери)
- Медици (лекари, стоматолози, лаборанти, мед. сестри)
- Естетика (маникюристи, козметици, фризьори)
- Производство и строителство (работници, вкл. ел. техници)
- Други (вкл. художници и учители)
- Методите включват:
 - Определяне клиничната тежест на екземата на ден 0 и ден 60 чрез изчисление стойностите на DASI (лека – 0-15, средно тежка – 15-30 и тежка – 31-60);
 - Определяне стойностите на DLQI на ден 0 и ден 60 за негативното въздействие на заболяването върху КЖ при пациентите, които показват ефектът на болестта („не оказва ефект“ – 0-1, оказва „незначителен ефект“ – 2-5, оказва „изразен ефект“ – 6-10, оказва „много изразен ефект“ – 11-20 и оказва „крайно изразен негативен ефект“ – 21-30). В тази връзка да се определят числените и процентни стойности на шестте дименсии на въпросника („симптоми и усещания“, „ежедневни дейности“, „свободно време и почивка“, „работа и училище“, „лични контакти“ и „терапия“) на ден 0 и ден 60 за проследяване промените във физическите и психосоциалните функции на лицата.
- Статистически методи за обработка на резултатите – дискриптивна статистика, ANOVA, сравнителен и корелационен анализ и непараметрични методи. За отхвърляне на нулевата хипотеза е избран коефициент на сигнификантност $p < 0.05$.

От всички изследвани 147, най-висока е честотата сред възрастовата група 16-44 г. – 100 лица (63,7%), като този факт показва тенденция на засягане от екзема процес на хора в млада и активна възраст. По отношение на диагнозата, най-висока е честотата на дисхидрозиформената екзема (ДЕ) – 76 пациенти (51,7%), следвана от контактната екзема на ръцете при 57 (38,7%) и атопичната екзема при 14 (9,6%). Установи се, че с хиперхидроза са 35 (23,8%) от общо 147 пациенти, 29 от които са с ДЕ (1 с лека и по 14 изследвани със средно тежка и тежка форма). ANOVA анализът показва статистическа значимост на връзката тежест на клиниката с хиперхидрозата в диагностичните групи ($p < 0.05$). Проучиха се параметрите за качество на живот на ден 0 и ден 60, като прави впечатление, че и при трите типа екзема тежестта на клиниката е в спектъра на „средно тежка“ клинична изява (2,25 за контактната, 2,3 за ДЕ и 2,36 за атопичната), а ефектът на болестта върху КЖ е в спектъра на „много изразен“ (4,14 за контактната, 4,12 за ДЕ и 4,21 за атопичната). Не се откри статистически значима връзка на вида екзема с тежестта на дерматозата, както и с ефектът им върху КЖ. Връзката на клиничната картина (за трите диагностични групи) и подобрението настъпило след двумесечен период на лечение, дава информация за ефекта от прилаганата терапия - намаляване интензитета на клиничната тежест (от 31,66 на 8,25 пункта) и негативния ефект на болестта върху КЖ (от 17,84 на 6,54 пункта). Корелационният анализ показва висока взаимна зависимост на съотношението между коефициента за

тежест на дерматозата и стойностите на DLQI на ден 0 ($p < 0.0001$), както и между коефициентите за тежест и ефекта на болестта върху КЖ на ден 0 и ден 60 ($p < 0.0001$). Статистически значимо се подобряват всички сфери на живота на пациентите – с намаляване на субективните оплаквания лицата са във възможност да изпълняват своите ежедневни ангажименти, с подобряване на клиничната картина. От изследваните 147 пациенти мъжете са 57 (38,8%), а жените 90 (61,2%). Най-висока е честотата сред възрастовата група 16-44 г. – 100 лица (63,7%), следвани от тези във възрастта 45-59 г. – 31 (21%).

Този факт показва тревожната тенденция на засягане от екзема процес на хора в млада и активна възраст. От гледна точка на професионална заетост най-засегнати са служителите, работещи в офис – 53-ма (36%), от които 42 (79,2%) са в младежка и 10 (18,9%) в активна зряла възраст. (табл. 4)

Таблица 4: Разпределение на пациентите по пол, възраст и професионална заетост

професия	група				Total		
	16-44	45-59	60-75	над 75			
неработещи	пол	мъж	1	2	2	0	5
		жена	9	0	7	2	18
	Total		10	2	9	2	23
офис	пол	мъж	16	6	1		23
		жена	26	4	0		30
	Total		42	10	1		53
медици	пол	мъж	1	0	0		1
		жена	8	6	3		17
	Total		9	6	3		18
естетика	пол	мъж	6	0			6
		жена	12	1			13
	Total		18	1			19
производство и строителство	пол	мъж	6	6	1		13
		жена	3	3	0		6
	Total		9	9	1		19
други	пол	мъж	6	3			9
		жена	6	0			6
	Total		12	3			15
Total	пол	мъж	36	17	4	0	57
		жена	64	14	10	2	90
	Total		100	31	14	2	147

По отношение на диагнозата най-висока е честотата на ДЕ – 76 пациенти (51,7%), следвана от контактната ЕР при 57 (38,7%) и АД при 14 (9,6%). Във всички групи превалява женския пол, като и тук прави впечатление, че засегнатите са в младежка и зряла възраст и най-засегнати са офис служителите, сред които отново ДЕ е най-застъпена (26 болни от 53-ма). Този факти ни мотивираха да определим и потърсим връзка между тежестта на клиничната картина (изчислена с DASI) в трите диагностични групи и съществуващата хиперхидроза сред проучената популация. (виж табл. 9) ANOVA анализът показва статистическа значимост на връзката тежест на клиниката с хиперхидрозата в

диагностичните групи ($p < 0.05$) и това я определя като рисков фактор за развитие на ДЕ. (табл. 5)

Таблица 5: Тежест на екземата и хиперхидроза (ANOVA анализ)

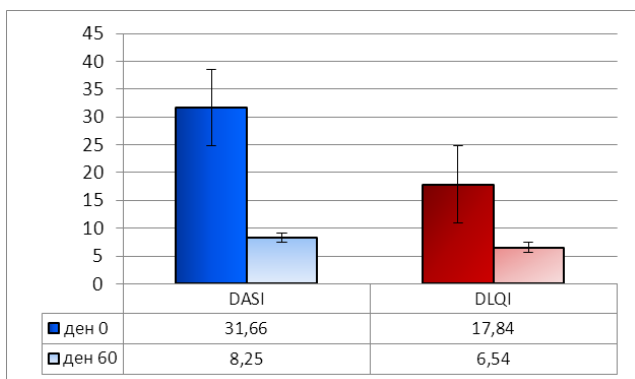
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
тежест на ден 0 * хиперхидроза	Between Groups (Combined)	3,037	1	3,037	6,577	,011
	Within Groups	66,962	145	,462		
	Total	70,000	146			

За целта на изследването проучихме параметрите за качество на живот (стойности на въпросника DLQI, ефекта на екземата върху КЖ и дименсиите на въпросника) на ден 0 и ден 60. Прави впечатление, че и при трите типа екзема тежестта на клиниката е в спектъра на „средно тежка“ клинична изява (2,25 за контактната, 2,3 за ДЕ и 2,36 за атопичната), а ефектът на болестта върху КЖ е в спектъра на „много изразен“ (4,14 за контактната, 4,12 за ДЕ и 4,21 за атопичната). Не открихме статистически значима връзка на вида екзема с тежестта на дерматозата, както и с ефектът им върху КЖ. Потърсихме връзка с клиничната картина (като цяло и за трите диагностични групи) и подобрението настъпило след двумесечен период на лечение, което дава информация за ефекта от прилаганата терапия. (табл.6)

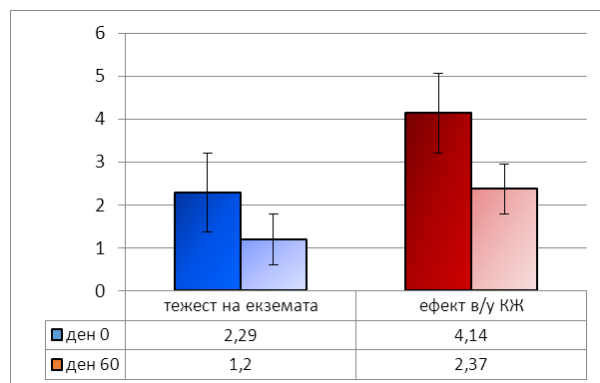
Таблица 6: Дискриптивна статистика на данните за тежест на екземата и КЖ

	Брой пациенти	Минимум	Максимум	Средна стойност	Стандартно отклонение
DASI на ден 0	147	8	60	31,66	14,680
DASI на ден 60	147	0	32	8,25	8,151
DLQI на ден 0	147	2	30	17,84	7,399
DLQI на ден 60	147	0	22	6,54	6,680
Valid N (listwise)	147				

Данните показват, че сред 147-те пациенти на ден 0 превалява „тежка екзема“ (DASI в сектора 31 – 60) и „много изразен ефект“ върху КЖ (DLQI в сектора 11 – 20). Очевидно, при проведената двумесечна терапия с локални кортикостероиди, калциневринови инхибитори и емолиенти, намалява както интензитета на клиничната тежест (от 31,66 на 8,25 пункта), така и негативния ефект на болестта върху КЖ (от 17,84 на 6,54 пункта). (фиг. 21 и 22)



Фигура 21: Подобрене в стойностите на DASI и DLQI при 147 пациенти с EP ($p < 0.0001$)



Фигура 22: Подобрене в коефициентите на DASI за тежест (>2 до 3 – „тежка“) и на DLQI за ефект в/у КЖ (>4 и <5 – „много изразен“) ($p < 0.0001$)

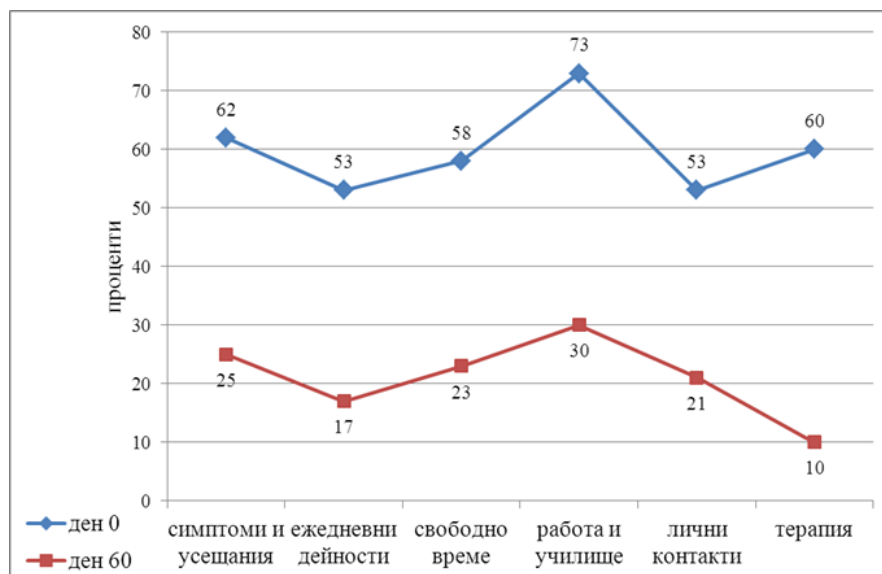
Корелационният анализ показва висока взаимна зависимост на съотношението между коефициента за тежест на дерматозата и стойностите на DLQI на ден 0 ($p < 0.0001$), както и между коефициентите за тежест и ефекта на болестта върху КЖ на ден 0 и ден 60 ($p < 0.0001$). (табл. 7)

Таблица 7: Корелационен анализ между тежестта на клиниката и стойността на DLQI на ден 0

		Тежест ден 0	DLQI на ден 0	
Тежест на ден 0	Pearson Correlation	1	,695**	
	Sig. (2-tailed)		,000	
	N	147	147	
DLQI на ден 0	Pearson Correlation	,695**	1	
	Sig. (2-tailed)	,000		
	N	147	147	
Spearman's rho	Тежест на ден 0	Correlation Coefficient	1,000	,717**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	147	147
	DLQI на ден 0	Correlation Coefficient	,717**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	147	147

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Анализирането на шестте измерения на въпросника DLQI показва, че негативно са повлияни всички функции, като най-силен е ефектът върху социалната „работа и училище“ (73%), следвана от физическата „симптоми и усещания“ и „терапия“ (60%). На 60-ия ден подобриенето за всичките шест е очевидно, като в най-голяма степен това се отчита при „терапия“ (с 50%) – безспорен факт за ефективна терапевтична схема. (фиг. 23)



Фигура 23: Подобрение (отразено в проценти) на димензиите на въпросника DLQI на ден 60 сравнени с ден 0

Резултатите при сравнение на данните за всички измерения на КЖ на ден 0 и ден 60 се подкрепят и от сравнителният анализ, осъществен чрез Paired Samples Test. (табл.8)

Таблица 8: Сигнификантност при сравнителния анализ на данните за 6-те дименсии на въпросника

Paired Samples Test		Paired Differences					t	df	Sig.
		Mean	SD	SE	95% CI				
					Lower	Upper			
Pair 1	Симптоми и усещания на ден 0 – Симптоми и усещания на ден 60	2,211	1,310	,108	1,997	2,424	20,466	146	,000
Pair 2	Ежедневни дейности на ден 0 – Ежедневни дейности на ден 60	2,007	1,417	,117	1,776	2,238	17,176	146	,000
Pair 3	Свободно време и почивка на ден 0 – Свободно време и почивка на ден 60	2,082	1,347	,111	1,862	2,301	18,733	146	,000
Pair 4	Работа и училище на ден 0– Работа и училище на ден 60	1,306	1,018	,084	1,140	1,472	15,560	146	,000
Pair 5	Лични контакти на ден 0– Лични контакти на ден 60	2,224	1,650	,136	1,955	2,493	16,344	146	,000
Pair 6	Терапия на ден 0 – Терапия на ден 60	1,184	1,079	,089	1,008	1,360	13,298	146	,000

Видно е, че статистически значимо се подобряват всички сфери на живота на пациентите – с намаляване на субективните оплаквания лицата са във възможност да изпълняват своите ежедневни ангажименти, с подобряване на клиничната картина те стават по-пълноценни и в социалните си функции, свързани с професионални и/или учебни ангажименти, възползват се по-активно от своето свободно време за спорт, развлечения и почивка. Фактът, че най-слабо е подобрението в „лични контакти“ се свързва с нежелание на повечето пациенти да споделят детайли от личния си живот.

Изводите са следните:

1. От 147 пациенти с екзема на ръцете преобладават индивидите от женски пол (мъже:жени – 1:1,58); най-засегната е младата възраст (16-45 г.; 100 болни, 63,7%) и служителите в офис (53-ма, 36%); най-висока е честотата на дисхидрозиформената екзема (76, 51,7%); съпътстваща хиперхидроза има при 35-ма (23,8%), 29 от които (82,2%) за с ДЕ.
2. Според тежестта на екземния процес на ден 0 с лека форма са 13,6%, със средно тежка са 44,2% и с тежка са 42,1%. Независимо от диагнозата и в трите диагностични групи преобладава „средно тежка“ форма. Хиперхидрозата е рисков фактор за развитие на ДЕ ($p < 0.05$), като тежката форма е с най-висока честота именно сред пациентите с ДЕ.
3. Стойностите на DLQI определят „много изразен“ негативен ефект върху КЖ (4,14 за екзогенната, 4,12 за ДЕ и 4,21 за атопичната) на ден 0. Най-засегнати са функциите „работа и училище“, „симптоми и усещания“ и „терапия“.
4. След проведеното лечение на ден 60 се отчита статистически значимо подобрение както в клиничната картина от тежка форма с DASI 31,66 в лека с DASI 8,1 ($p < 0.0001$), така и в ефекта в/у КЖ от „много изразен“ с DLQI 17,84 в „изразен“ към „незначителен“ с граничен DLQI 6,54 ($p < 0.0001$). при сравнението в двете визити подобрението в 6-те дименсии на въпросника също показва значима сигнификантност ($p < 0.0001$).

На настоящия етап в България единични са публикациите с резултати от проучвания за КЖ в дерматологията. Проведеното от нас изследване определяме с научно-приложен и потвърдителен характер и приемаме резултатите си за доверителни.

4.Резултати от проспективно отворено клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ при 45 пациента.

Целта на това проспективно отворено клинично проучване е проследяване на ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ, сравнен с този на други бариерни кремове и емолиенти.Проучването е проведено в Дерматологична клиника „Евродерма“ – София и в Клиниката по Кожни и венерически болести – Плевен, през периода 01.01.2015 – 31.12.2018г.

Задачи:

1. Да се ефектът от употребата на специфичните протективните никел-хелаторни кремове.

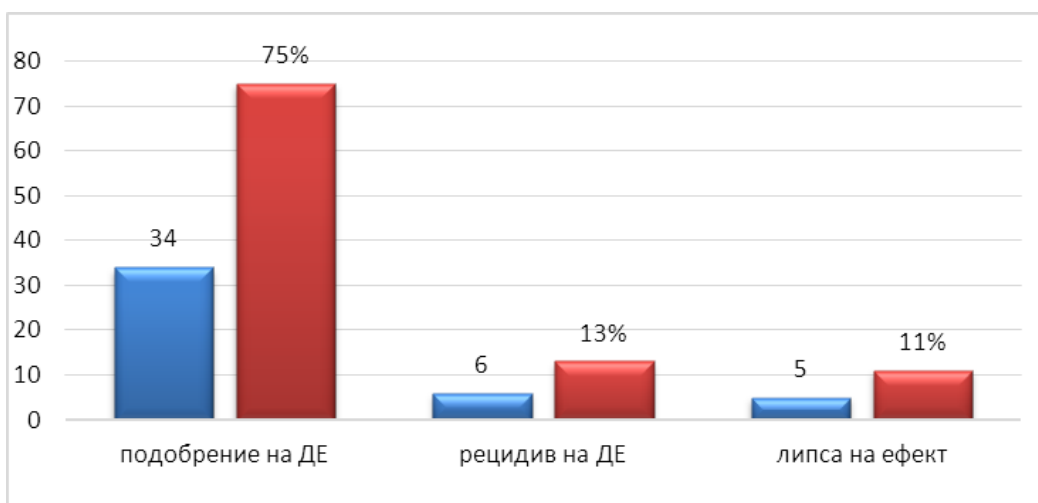
2. Да се оцени степента на тежест на ДЕ и ефекта на болестта върху КЖ, сравнено за двете групи А и Б, на ден 0 и ден 60.

Клиничният материал е 91 пациента, с поставена диагноза ДЕ и доказана контактна алергия към никел. От тях, жени са 58 (63.7%), мъже 33 (36.03 %), на средна възраст 37.5г., като най-младият е на 7г., а най-възрастният на 71 г.

- Група от 45 пациента, жени 27 (60%), мъже 18 (40%), на възраст от 18-64, средна възраст 28.1 г., лекувани локално с кортикостероиди, калциневринови инхибитори и специфични протективни никел-хелаторни кремове (Skintifique®, Paris).
- Група от 46 пациента, жени 25 (54.3%), мъже 21 (46.6%), 7-71г., средна възраст 37.3 г., лекувани локално с кортикостероиди, калциневринови инхибитори и други видове бариерни кремове и емолиенти.

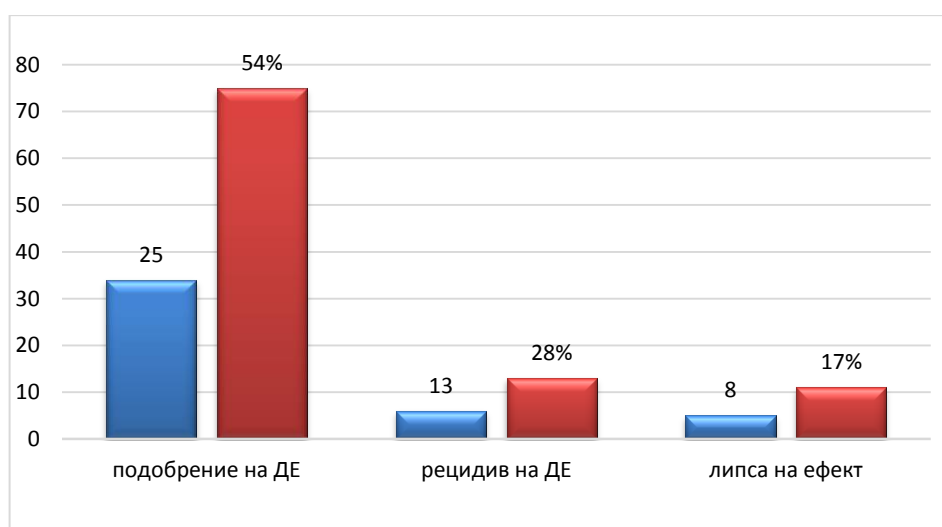
При всички пациенти беше проведено локално лечение с кортикостероиди (клобетазол пропионат, бетаметазон валерат или метилпреднизолонов ацепонат) за една седмица и калциневринови инхибитори (пимекролимус или такролимус) за още една седмица. След проведеното локално лечение, пациентите от група А прилагаха нов вид протективни никел-хелаторни кремове (Skintifique®, Paris) самостоятелно, за период от два месеца. Пациентите от група Б прилагаха за същия период, други видове бариерни кремове и емолиенти, предлагани българския фармацевтичен пазар.

В група А /n=45/ данните показват значително клинично подобрене при 34 (75.6%) от пациентите. При тях се отчете пълна регресия на клиничните симптоми на ДЕ след втория месец на самостоятелното приложението на протективните никелхелаторни кремове. При 6 пациента (13.3%) се демонстрира клинично подобрене от медикаментозната терапия, но един месец след самостоятелната употреба на протективните кремове, се наблюдаваха нови епизоди на сърбеж и поява на везикули по кожата на пръстите и дланите на ръцете. При другите 5 пациента (11.1%) се наблюдаваше слабо подобрене след провеждането на медикаментозната терапия и липса на ефект от употребата само на протективните никел-хелаторни кремове. (фиг. 24)



Фигура 24: Разпределение на пациентите в група А

В Група Б /n=46/ при 25 (54.3%) от пациентите, които след проведеното медикаментозно лечение прилагаха самостоятелно други видове бариерни кремове и емолиенти, данните показваха значително клинично подобрение и пълна регресия на клиничните симптоми на ДЕ след втория месец. При 13 пациента (28.3%) се демонстрира клинично подобрение от медикаментозната терапия, но един месец след самостоятелната употреба на други бариерни кремове и емолиенти, се наблюдаваше рецидив на клиничната изява на ДЕ. При другите 8 пациента (17.4%) се наблюдаваше слабо подобрение след провеждането на медикаментозната терапия и липса на ефект от употребата само на други бариерни кремове и емолиенти. (фиг. 25)



Фигура 25: Разпределение на пациентите в група Б

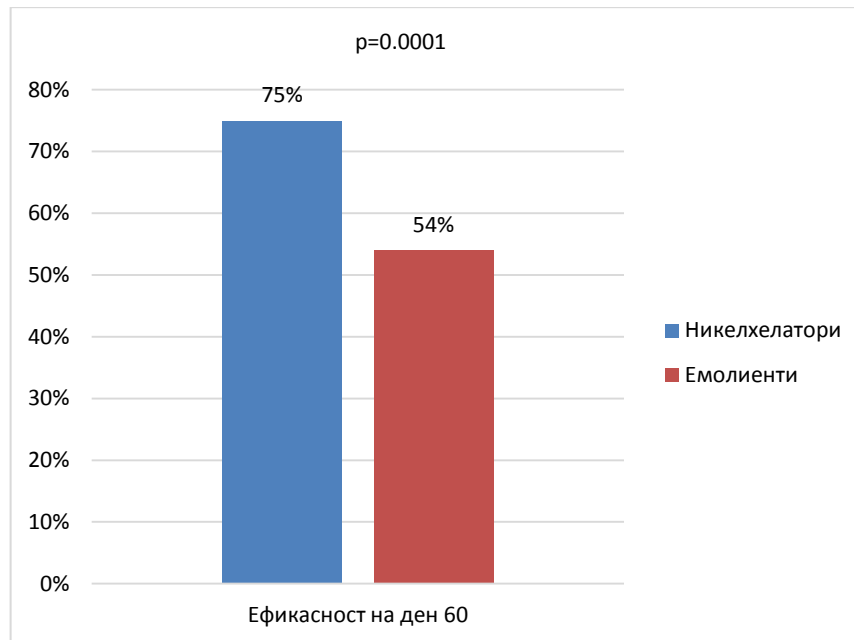
Оценка на съотношението между степента на тежест на ДЕ и ефекта на болестта върху КЖ, сравнено за двете групи А и Б, на ден 0 и ден 60.

Според данните от клиничното наблюдение, ефикасността на протективните никел-хелаторни кремове като превантивна мярка за развитието на рецидив на ДЕ при пациенти с контактна алергия към никел, оценена чрез общия % на клиничното подобрение на втори месец, е по-висока /75.6%/, в сравнение с докладваната ефикасност /54.3%/ на другите видове бариерни кремове и емолиенти, прилагани при същата конвенционална терапия на ДЕ. (табл. 9)

Таблица 9: Обобщени данни на пациентите от Група А и Б, оценени поотношение на ефекта от терапията и последвалата профилактична грижа с никелхелаторни протективни кремове/други бариерни кремове и емолиенти

Група	пълна регресия	рецидив	липса на ефект
А - брой	34	6	5
А - %	(75.6%)	(13.3%)	(11.1%)
Б - брой	25	13	8
Б - %	(54.3%)	(28.3%)	(17.4%)

Данните показват, че сред 91-те след проведената двуседмична терапия с локални кортикостероиди, калциневринови инхибитори и последвалото приложение на никелхелаторни кремове и емолиенти, като цяло се отчита клинично подобрене по отношение на намаляване на клиничната тежест на ДЕ, което е значително за група А. ($p < 0.0001$). (фиг.26)



Фигура 26: Клинично подобрене на месец 2 при 91 пациенти с ДЕ (= $p < 0.0001$)

При група А, началната стойност на DASI преди започването на лечението (0м) е 24.10, а след края на втория месец (2м) - 9.35 средна стойност в % на 2м спрямо 0м е 0.28%. При контролната група Б, на Ден 0 DASI индексът показва 24,69, а на 2м – 11.57 средната стойност в % на 2м спрямо Ден 0, е по-висок 0.35%. В Група А, при 34 от 45 пациента има пълна липса на клинична изява на ДЕ след 2м (Ден 60), спрямо 25 от 46 пациента при контролната група Б, съответно 63.3% от Група А спрямо 39.3% от Група Б. (табл.10)

Таблица 10: Стойност на DASI-Ден 0 и DASI-Ден 60 при група А и контролна група Б

	Средна стойност DASI-0м	Средна стойност DASI-2м	Средна стойност на DASI на 2м в,%" спрямо DASI на 0м	Бр. пациенти без клинични симптоми на 2м (DASI=0)	% пациенти без клинични симптоми на 2м (DASI=0)
Контролна Група Б	24,69	11,57	0,3464	25	39,3%
Група А	24,10	9,35	0,2788	34	63,3%

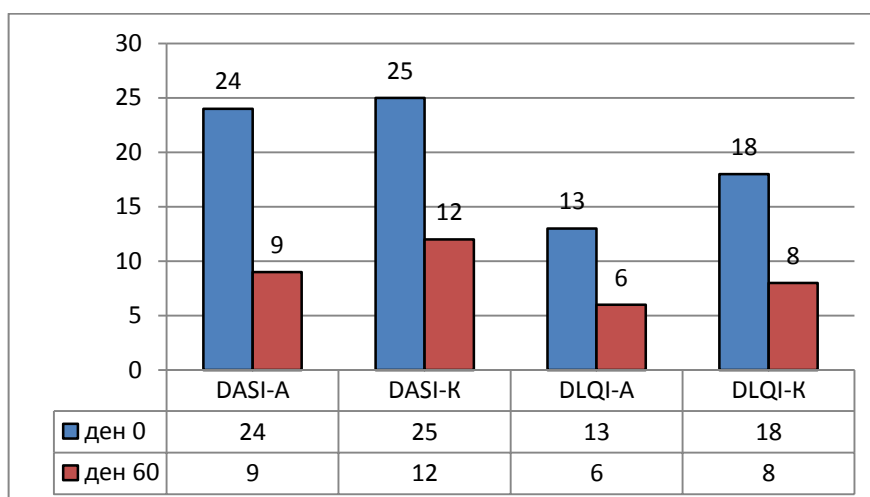
Проучена е корелацията между степента на тежест на клиничната изява на заболяването и влиянието ѝ върху качеството на живот на пациентите. Средният сбор на DLQI при двете групи пациенти преди терапията е 13.03%, след края на втория месец се отчита значително подобрене и намаление на средната му стойност на 6.17%. В 63.3% от

пациентите, независимо от групата, се отчита подобрене на DLQI на 2м, а всички пациенти.(табл.11)

Таблица 11: Стойност на DLQI -0 и DLQI -2м при група А и контролна група Б

	Средна стойност DLQI-0м	Средна стойност DLQI -2м	Средна стойност на DLQI на 2м в „%“ спрямо DLQI на 0м	Бр. пациенти без клинични симптоми	% пациенти без клинични симптоми на 2м (DLQI =0)
Контролна Група Б	18,11	8,15	0,3653	25	39,3%
Група А	13,03	6,17	0,3181	34	63,3%

Корелационният анализ показва висока взаимна зависимост на съотношението между коефициента за тежест на дерматозата и стойностите на DLQI на ден 0 ($p < 0.0001$), както и между коефициентите за тежест и ефекта на болестта върху КЖ на ден 0 и ден 60 ($p < 0.0001$). (фиг. 27)



Фигура 27: Корелация на DASI - 0 с DLQI -0 и DASI – 1 с DLQI – 1 при група А и контролна група Б

След края на втория месец се отчита значително подобрене и намаление на средната стойност на DLQI, като в 64.5% от пациентите, независимо от групата, се отчита подобрене на КЖ на 2м, а всички пациенти, при които има пълна липса на клинична изява на ДЕ, показаха резултати КЖ=0. След проведеното лечение на ден 60 се отчита статистически значимо подобрене както в клиничната картина от средно тежка форма с DASI 11.57 в лека с DASI 9.33 ($p < 0.0001$), така и в ефекта в/у КЖ от „много изразен“ с DLQI 13.03 в „изразен“ към „незначителен“ на DLQI 6.17, като показва значима сигнификантност ($p < 0.0001$).

Подобно проучване за оценка на ефетка от приложението на специфични никел-хелаторни кремове на настоящия етап в България не е публикувано до момента, а публикацията в международната литература до момента е само една. Това прави оригинален характера на проведеното изследване и приемаме резултатите си за доверителни.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1.Обсъждане на резултатите от епидемиологично проучване върху алергенната свръхчувствителност при дисхидрозиформена екзема при 1794 пациента, тествани по време на националните алергологични кампании за периода 2009 – 2016г.

Контактните алергии са комплексни заболявания. Те причиняват съществен дискомфорт в професионалните активности и нарушават качеството на живот на пациентите. Честотата на контактните алергии се увеличава в световен мащаб, като разпространението на АКД в Европа обхваща около 20% от общото население. Контактната алергия често се среща към повече от един алерген. АКД е фактор също за развитието на ЕР, въпреки че влиянието на контактните алергени върху различните клинични форми ЕР все още остава неизяснено. АКД се среща два пъти по-често при жените, отколкото при мъжете и често започва в ранна възраст, като разпространението е 15% при 12-16-годишните. При тествани пациенти, ЕР варира от 2 до 8,9% от всички случаи на АКД, патогенезата е мултифакторна, от значение е наличието на АД и/или на екзогенни фактори като контактни алергени и иританти.

Данните на Секцията по Дерматоалергология към Българското Дерматологично Дружество показват честота на ЕР за изминалите 15 г. сред българската популация приблизително 4%.

Ние изчисляваме за първи път честотата на ДЕ като форма на ЕР при пациенти насочени за епикутанно тестване. Според данните от нашето изследване при тествани 1794 пациенти, почти половината (48.9%) са с ЕР (n=879), а с други форми на АКД (n=915) са 51%. Големият брой пациенти с ЕР се обяснява с по-таргетираната селекция на пациентите по време на алергологичните кампании, както и с липсата на стандартизирана национална база данни за заболяемостта от алергични кожни заболявания, в това число и ЕР. Високият процент на заболяемост от ЕР в България се дължи също и на фактът, че липсва контрол за професионалната заболяемост и професионалният риск при ЕР, което води до повишена честота на това заболяване. Нашето проучване убедително доказва необходимостта от спазване на определени мерки на професионална безопасност. На практика в Р. България не съществуват изисквания към работодателите за осигуряване на подходящи защитни средства, бариерни кремове и емолиенти при наличие на вредности за кожата в професионалната среда. Липсва и всякаква форма на контрол, която дерматолозите биха могли да осъществят с оглед професионалната безопасност на рисковите професии. Това е огромен проблем, който изисква мерки на държавно ниво.

Не може да бъде направено сравнение между различните форми на АКД, оттам и на ЕР, тъй като не е работено по тази научна тема през последните години и няма публикувани научни данни.

Според нашето проучване от тестваните 1794 пациента, тези с ЕР (n=879) са 48.9%, от които приблизително $\frac{1}{4}$ или 20.1% са с ДЕ (n=177). Тези данни за честотата на ДЕ са сравними с данните в световен мащаб, които сочат, че ДЕ представлява 5 до 20% от всички случаи на ЕР. ДЕ е едно от най-често срещаните кожни заболявания, като засяга около 10 %

от общата популация, а според някои автори, честотата в определени специализирани групи /професионални дерматози/ достига до 50%.

При едно популационно проучване сред азиатското население, едногодишното разпространение на ДЕ от всички дерматози, се оценява на 0,5%. Очевидно, макар и ДЕ да е разпространена по целия свят, заболяването се среща доста по-рядко сред азиатците.

Според шведско проучване, ДЕ представлява 1% от първоначалните дерматологични консултации годишно. Според данните от същото проучване, проведено при 107 206 пациента, 0.05% са диагностицирани с ДЕ. От всички случаи на ЕР при тази популация, 3% са с ДЕ. В друго португалско ретроспективно проучване, в което е направен прави преглед на данните при 714 пациенти през 6-годишен период, Magina et al установяват, че ДЕ е третият най-разпространен тип ЕР (20,3%). Честотата на ДЕ в това проучване е съизмерима с данните от нашето проучване.

Според повечето публикувани данни при ДЕ се засягат се и двата пола, като ДЕ по-често се среща при жени, отколкото при мъже. Данните от нашето проучване показват аналогично разпространение сред двата пола - съотношението мъже: жените 1 : 1,4. Тези резултати са съизмерими с данните сред общото население на света. Според данните от шведско проучване, съотношението между мъжете и жените може да е 1:1 до 1:2.

Засягат се различни възрастови групи, но най-често заболяването се проявява при млади индивиди, във възрастта между 20–50г. Пикът на началото на болестта е между 20 и 30г. Началото на ДЕ преди 10 години е необичайно, което се потвърждава и от нашите резултати. ДЕ засяга лица на възраст 4-76 години; средната популационна възраст сред общото население е 38 години. Обобщението на резултатите от нашето проучване показва, че ДЕ е болест на младата и средна възраст. Децата и възрастните над 60г. страдат значително по-рядко от това заболяване.

Резултатите от нашето проучване за честотата на разпространение на пациентите с ДЕ /n=177/ е 9.9% (с 95% доверителен интервал от 8,5% до 11,2%), спрямо общата група тествани пациенти /n=1794/с различни други форми на АКД.

Данните за България по отношение на честотата на разпространение на АКД, в това число като различните форми ЕР и съответно ДЕ, са сравнително оскъдни, тъй като липсва изработена и утвърдена система за регистриране на тези пациенти на територията на България. Това се обяснява с фактите, че този вид кожни заболявания, не изискват хоспитализация, не са животозастрашаваща дерматоза и по-рядко биват регистрирани. Провеждането на алергологично тестване се заплаща от страна пациентите, което също е фактор, който ограничава пациентите за тези по-специализирани дерматологични изследвания.

• **При сравнението на алергенната свръхчувствителност общо при 1794 тествани пациента,** нашите резултати показват, че най-разпространените контактни алергени за България са: никел 23%, кобалт 14.7%, перувиански балсам 8.9%, МДБГН 8.5%, МХИ/МИ 7.9%, калиев бихромат 7.2%, ПМ I 5,8%, ПМ II 5%. Подобно епидемиологично проучване (Duarte et al, 2005) върху алергенната свръхчувствителност е проведено при група от 1208 пациентта с различни видове АКД. 48% са позитивните реакции са към метали, като при

404 пациенти 329 (81,5%) има положителни реакции само към един метал; 60% са положителни за никел, 13% за хром и 8,5% за кобалт.

В други популационни проучвания с подобен брой пациенти с различни форми на АКД, отново никел, хром и кобалт са основните сенсibiliзатори, като най-често срещан сред мъжете е хромът, а никела при жените. В нашето проучване, 57% са жени, което определя никелът като алергенът с най-голям брой положителни реакции, предимно сред женския пол.

Тъй като никел е един от основните контактни алергени в света, през 1994 г. Европейският съюз (ЕС) ограничи използването му в потребителските продукти. В резултат на това, алергията с никел сред младите пациенти показва спад в няколко страни като Германия, Швеция и Дания. В Дания честотата на никеловите алергии е намаляла от 26,9% преди директивата на ЕС до 12,4% след това. Все пак, въпреки първоначалния спад, чувствителността на никеловата алергия, все още е често срещана сред младите жени в Германия, вероятно поради чест контакт с алергена под формата на пиърсинг, бижута, грим и др. Освен това все още значителен брой хора са изложени на контакт с никел, предимно в работната им среда. Независимо от това, при липсата на нормативна уредба за употребата на никел (като напр.в САЩ), никеловата алергия продължава да се разпространява, особено сред жените.

Кобалтът е най-често срещаният алерген, след никел. Нараства честотата на сенсibiliзацията към кобалт поради все по-честата употреба на кожни изделия. В миналото сенсibiliзацията към кобалт често се е наблюдавала при работещи с метал, стъкло и керамика. Duarte et al, съобщават, че алергията към никел показва статистически значима връзка по отношение на асоциация с алергия към кобалт, което води съответно до по-високата честота на сенсibiliзация, когато е свързана с алергия към никел или хром. Добре известен факт е, че алергията към никел / кобалт е по-честа при жените, което се дължи на по-честата употреба на бижута, пробиване на ушите и пиърсинг. Сенсibiliзацията към кобалт се наблюдава при контакт с материали, които съдържат също хром и никел, което обяснява защо алергията към кобалт е по-често срещана като полиалергия в асоциация с алергията към други метали.

В някои европейски страни като Дания напр., през последните години са въведени стандарти, за да се намали алергията към хром и никел. Добавянето на железен сулфат към цимента води до намаляване на количеството тривалентен хром, което ефективно доказва намаляването на честотата на индуцирания от цимента контактен дерматит.¹⁴ Задължителната употреба на специални метални сплави, особено в бижутата и пиърсинга по тялото, които отделят много по-малки количества никел вече доведе до по-ниски нива на чувствителност към никел през последните години.

Честотата на контактната алергия към парфюмните миксове I и II е около 4,7-13,3% в Дания, Обединеното кралство, Сингапур, Германия, Холандия и Унгария, а в някои азиатски държави е 8,4%. За България данните от нашето проучване показваха около 5.4%.

Метилхлороизотиазолинонът (МХИ) и метилизотиазолинонът (МИ) са често използвани консерванти в битовите и промишлени продукти, както и в козметиката. През

80-те години на миналия век се наблюдава европейска "епидемия" на КД, причинена от МХИ/МИ, която показва повишаване на степента на сенсibiliзация до 5,0%. Експертната група на Асоциацията за козметични продукти, аромати и тоалетни принадлежности препоръчва максималната концентрация на МХИ/МИ на продуктите без и с отмиване, съответно 7,5 и 15 ppm. През 2005 г. в козметичните продукти се разрешава МИ до концентрация от максимум 100 ppm. Както в Европа, така и в Северна Америка се наблюдава напоследък значително увеличение на АКД към МХИ/МИ. 4, 5, 6, 7, а МИ беше обявен за контактен алерген на годината за 2013 г. от Американското дружество за контактен дерматит, поради все по-масовото му навлизане в козметичните продукти. Ретроспективно проучване сред азиатското население анализира разпространението на АКД от МХИ/МИ за 26-годишен период и установява, че честотата на контактната алергия към консерванта се е увеличила от 2.1% до 5.4% след 2005 г. Честотата на контактната алергия към МХИ/МИ е около 4.5-4.9% в Белгия, Франция и Обединеното кралство. Kathon CG е търговското наименование комбинацията МХИ/МИ в съотношение 3:1, произведен от Dow Chemical Company и се използва като консервант от 80-те години на миналия век в Съединените щати. Оттогава се наблюдава поразително увеличение на честотата на АКД към МХИ/МИ докладвана в европейските страни и Северна Америка. Възможните източници, които съдържат МХИ/МИ и причиняват АКД, включват козметични продукти (14.3%), като гримове, продукти за коса, слънцезащитни продукти и овлажняващи кремове; измивни средства и детергенти, етерични масла (42.9%), общи продукти за педиатрична грижа за кожата; фризьорски продукти (14,3%), професионални продукти, като бои, лепила, лакове и масла за рязане; продукти от обработката на дървесината. За България – данните от нашето проучване показват честота на положителните реакции 8.4% към МХИ/МИ.

От 2005г. МХИ/МИ се използва все повече като консервант, за да замести употребата на МДБГН (който включва и феноксиетанол в състава си) като основен сенсibiliзатор и алерген в Европа. Lundov et al. демонстрират, че честотата на употребата на МИ в козметиката е ниска (около 1,5%) в Обединеното кралство, като пациентите могат не само да се алергизират към козметика, но и към продукти за коса или такива за битова употреба. МДБГН е одобрен за употреба в козметиката в средата на 1980-те, но въпреки това, алергенен потенциал на МДБГН по-късно става очевиден, като в края на 90-те години настъпва „епидемия“ от контактна алергия към МДБГН. Проучване, включващо 16 центъра в Европа, показва, че честотата на положителните реакции се е увеличила от 0,7% през 2007г. от 1991 г. до 3,5% през 2000г, с нарастваща тенденция за разпространение. В светлината на тези констатации е взето решение за промяна в козметичната директива през 2005г., ограничавайки употребата на МДБГН в продуктите с отмиване. Разпространението на контактната алергия към консерванта МДБГН е намаляла в днешни дни драматично, тъй като се използването му в козметика в продуктите с и без отмиване, е вече забранено в държавите-членки на ЕС през 2005 г. и 2008 г. съответно. Към настоящият момент в Дания напр., относителният брой на позитивните реакции към МДБГН е почти изчезнал.

За България данните показват все още висока честота (8.5%) на контактната алергия към този консервант.

Перувианският балсам (ПБ) или *Myroxylon pereirae* е добре познат контактен алерген. Представлява гъста течност с мирис, подобен на канела и ванилия, която се отделя от дървото *Myroxylon balsamum pereirae*. ПБ се състои от смес от потенциални контактни алергени включително канелени масла (които съдържат цинамати, еугенол и ванилин), производни на бензоената киселина и производни на кониферин. Химическите вещества, съдържащи се в ПБ, обикновено се намират в подправки и ароматизатори, в козметични и лекарствени продукти. ПБ е чест алерген, един от най-разпространените в Северна Америка, според данните на Американската Асоциация по контактен дерматит.3,4 Въпреки че самият екстракт от ПБ не се използва често в козметиката, 5 химически свързаните с него субстанции 2 се считат за маркер за алергия към аромати. Алергията към ПБ варира между 5-5.9 % сред европейската популация, като резултатите от нашето проучване показват по-висока честота на разпространение на контактната алергия към този алерген. Това може да се обясни и с фактът, че голяма част от провежданите алергологични кампании са били с насоченост за изследването на алергенната свръхчувствителност при професионални групи като фризьори и козметици, където контактът с продукти, съдържащи в състава си ПБ е доста чест и може да доведе до развитието на АКД.

- **Сравнението на алергенната свръхчувствителност при пациентите само с ЕР спрямо другите форми на АКД** има за цел да представи най-честите контактни алергени сред българската популация, срещани основно при ЕР. Досега има малко публикувани проучвания за ролята на контактната алергия при различните клинични форми на ЕР. Общоприета (клинична) класификация на ЕР липсва, затова и резултатите за алергенната свръхчувствителност са трудни за сравняване.

Нашите резултати показват, че половината от пациентите с ЕР (50,7%) имат контактна сенсibiliзация към един или повече от тестваните алергени от европейската стандартна серия и 15% от тях показват полисенсibiliзация (към повече от един алерген). При мъжете положителните реакции към един или повече алергени са по-редки (пол.р-ии: 37,1% мъже, OR 0.48, P <0.001) като сенсibiliзацията е асоциирана с възрастта предимно над 40 години (OR 1.58, P <0.001).

Оценката върху спектъра на алергените, свързани с ЕР, е проведена посредством епикутанното тестване със стандартна европейска серия, като анализът на получените резултати идентифицира най-честите алергени сред всички тествани пациенти с ЕР (n=879) и определя ролята им като ключов екзогенен фактор в етиологията на различните клинични форми ЕР.

Нашите резултати, сравнени при пациентите с ЕР спрямо тези с различни форми на АКД, показваха най-висока честота на разпространение на следните контактни алергени съответно: никел в съотношение 2.3:1 (32.1% за АКД /16.9% при ЕР); кобалт в съотношение 2:1 (19.5% за АКД /12.1% при ЕР); хром в съотношение 1.7:1 (9.2% за АКД /6.5 % при ЕР); перувиански балсам в съотношение 1.6:1 (11% за АКД /8.4 % при ЕР); МХИ/МИ в

съотношение 1.15:1 (8.4% за АКД /9.2% при ЕР); парфюм микс I в съотношение 1.9:1 (7.5% за АКД /3.9% за ЕР); парфюм микс II в съотношение 1.7:1 (6.2% за АКД /4.7% за ЕР); МДБГН в съотношение 1.7:1 (10.7% за АКД /7.8% за ЕР). Получените резултати от нашето проучване са сравними с резултатите от други държави, като най-честите контактни алергени са никел, кобалт, аромати и консерванти: са никел, кобалт, аромати и консерванти: никел, който се открива при 19.7 до 24.4 % от случаите в другите проучвания използвани за сравнение, е следван от кобалт (6.2-8.8%), калиев бихромат (2.4-5.9%), перувиански балсам, и МХИ/МИ (2.7-4.1%). Алергичните реакции към хроматите са относително по-редки, но се срещат често при отделни подгрупи от населението и са предимно свързани с работното място.

Алергията към аромати е също сред най-разпространените в световен мащаб и се среща в честота от 1.0-4.2%. Около една трета от всички алергии срещу козметични продукти са причинени от алергии към аромати. Ароматите са сложни смеси, съдържащи общо над 2000 субстанции, много от които са контактни алергени. Смес от осем вещества, като парфюм микс I, присъства в стандартната серия за епикутанно тестване, като се използва рутинно за откриване на ароматно-медииран контактен дерматит. Този микс е допълнена с втори – смес от пет съединения - парфюм микс II. През последните години се наблюдава лек спад в разпространението на алергия срещу парфюм микс I, но въпреки това, все още остава голям броят на случаите на АКД и ЕР, причинени от аромати. Честотата на алергиите от аромати се увеличава допълнително чрез автоокислителното образуване на алергени от често използваните аромати. В нашето проучване са включени 3 алергена от ЕСС, които са маркер за алергията към аромати: перувиански балсам, 11% (за общ брой пациенти с АКД) и 6.7% (за пациенти с ДЕ); парфюм микс I 7.5%(за общ брой пациенти с АКД) и 3.9%(за пациенти с ДЕ); парфюм микс II 6.2%(за общ брой пациенти с АКД) и 3.7%(за пациенти с ДЕ). При сумиране на положителните реакции към всички „ароматни“ алергени съотношението е 24,7%(за общ брой пациенти с АКД) и 14.3%(за пациенти с ДЕ) т.е. съотношението е 1,7:1. Относително високата честота на положителните реакции към ароматни алергени при пациенти с ДЕ най-вероятно е свързана с използването на множество ароматизирани продукти в ежедневието – измивни средства, кремове за ръце и тяло, балсами, лосиони, фотозащитни продукти, парфюми, ароматизирани мокри кърпички и мн. други.

АКД причинен от хром (калиев бихромат) още преди години е доказан проблем в професионалната среда, с преобладаващо висока честота от 17% при работниците, боравещи с цимент по време на изграждането на каналния тунел, свързващ континентална Европа с Великобритания. Ето защо през 2005 г. ЕС регулира съдържанието на хром в цимента и оттогава чувствителността към хроматисред строителните работници драстично намалява. Този регламент на ЕС обаче не включва съдържанието на хром в кожни изделия като обувки, при които пък се отчита все по-нарастваща честота на АКД. В страни като Германия напр., е забранена продажбата на потребителски продукти, които при контакт с кожата освобождават откриваемите количества калиев бихромат.

Пациентите с ДЕ показват чувствителност към един или повече алерген, в сравнение със сенсibiliзацията на пациенти с останалите форми ЕР, дори след приравняването им по пол, възраст, АД и професионални фактори (OR 1.41, P = 0.001). Няма разлика при най-честите алергени между ДЕ и различните клинични форми ЕР. Данните от други проучвания показват, че най-често срещаните позитивни реакции при пациенти с ДЕ отново са към никел (OR 1.50, P = 0.002), калиев бихромат (OR 1.78, P = 0.012), кобалт (OR 1.81, P = 0.003), парфюм микс I (OR 2.97, P = 0.004) в сравнение с останалите форми на АКД.

- Сравнението на алергенната свръхчувствителност при тестваните пациенти само с ДЕ спрямо всички с ЕР има за цел да представи водещите контактни алергени за ДЕ. Резултатите са както следва - 16.9% при ЕР срещу 28.8% при ДЕ; кобалт 12.1% при ЕР, 15.8% при ДЕ; МХИ/МИ е с честота 9.2% при пациентите с ЕР спрямо 11.3% от пациентите с ДЕ; парфюм микс I от 4.9% при 7.9% с ДЕ; парфюм микс II при 4.7% от пациентите с ЕР, 9.6% при тези с ДЕ и хромати 6.5% при ЕР и 5.6% при ДЕ; перувианският балсам е с честота 8.4% при ЕР спрямо 4.5% при ДЕ, МДБГН в 7.8% при ЕР и 3.4% при ДЕ. Отново водещите алергени са метали, следвани от консерванти и парфюми.

Никелът е много добре познат контактен алерген, поради което се полагат значителни усилия за намаляване броя на сенсibiliзираните индивиди в общата популация. Публикуваните данни в литературата обаче определят ролята на сенсibiliзацията към никел при пациенти с ДЕ като противоречива. Някои автори предполагат, че оралната провокация посредством храни с високо съдържание на никелов сулфат при пациентите, алергични към никел, обостря ДЕ и провокира рецидивите. Bryld et al посочват, че въпреки че, контактът на кожата с никел изглежда води до увеличаване на броя на везикулите, Bryld не намира връзка между алергията към никел и рецидивите на ДЕ (относителен риск 0.45, доверителен интервал 0.06-3.36).

- Проведеното сравнение представя най-честите контактни алергени, които могат да бъдат причина за развитието на ДЕ при пациентите сред българската популация, като е направено е съпоставяне на получените резултати с тези при другите форми на АКД. Резултатите от нашето проучване показват като водещи контактни алергени никел 32.1% при АКД и 28.8% при ДЕ; кобалт 19.5% при АКД, 15.8% при ДЕ; перувиански балсам 11% при АКД, 4.5% при ДЕ; МДБГН 10.7% при АКД, 3.4% при ДЕ; парфюм микс I 7.5% при АКД, 7.9% при ДЕ, парфюм микс II 6.2% при АКД, 9.6% при ДЕ; МХИ/МИ 8.4% при АКД, 11.3% при ДЕ.

В нашето проучване честотата на алергия към никел е 32.1% за общия брой пациенти с АКД и 13.5% за групата пациенти с ДЕ, като съотношението е 2:1. Високата честота сред българската популация пациенти (особено при жените 63%) се обяснява с обичая за пробиване на ушите в ранна възраст, разпространението на пиърсинга сред младите хора, съдържанието на никел в козметични продукти с произход извън ЕС.

Според данните в литературата, от проведените епикутанни тествания, най-честите контактни алергени в общата популация при всички пациенти с ЕР, ДЕ и останалите форми на АКД, са металите, аромати и консервантите. Никелът е най-разпространеният сенсibiliзатор с честота между 11.9% и 27.4% в европейските страни, като нашето проучване показва подобен висок процент на разпространение на никеловата алергия сред

българската популация. Данни от друго холандско проучване показва подобна степен на сенсибилизация от 18.8% при пациенти с ЕР

Получените резултати от положителните алергични реакции от нашето проучване към калиев бихромат са 9.2% за общия брой пациенти с АКД и 5.2% за пациентите с ДЕ, като съотношението е съответно 1.7:1. Високият процент в групата на ДЕ безспорно е свързан с професионалната алергия в строителството, особено при употреба на цимент, произведен извън границите на ЕС. Поради по-ниската цена, циментът внесен от Турция масово се употребява при „малки“ строителни обекти, където не се спазват добре и мерките за професионална безопасност. Алергията към консервантите МХИ/МИ е добре позната и високата честота сред пациентите с ДЕ по никакъв начин не е изненадваща. В тази група от нашето проучване групата с ДЕ почти се изравнява с общата пациентска група с АКД. Този факт се обяснява с широкото разпространение на МХИ/МИ в мокрите кърпички, които основно служат за дезинфекция на ръцете. Значение има и съдържанието на МХИ/МИ в сапуни, шампоани, душ-гелове и други измивни средства. Заради високата честота на алергични реакции към МХИ/МИ Европейската комисия въведе ограничение за използването на този консервант както в “leave on” така и в “rinse off” продукти, но в САЩ все още такива забрани не съществуват и използването на американска козметика крие рискове при пациентите с алергия към МХИ/МИ. Според проучване в Холандия обаче, вторият най-често срещан алерген при пациенти с АКД е консервантът МХИ/МИ, който е с много по-висока честота, отколкото тази според последните публикации за общата европейска популация 1%-4% срещу 9.2%. Данните за сенсибилизация към МХИ/МИ датират от 2007г. с нарастваща тенденция за увеличаване, като метилизотиазолинът (МИ) е алергенът от двукомпонентния микс МХИ/МИ, който през последните години тревожно се увеличава.²⁴ Според Voonstra et al, резултатите от проведеното от тях проучване подкрепят факта, че употребата на МХИ/МИ трябва да бъде ограничена за да спре тази нарастваща тенденция към повишаване на алергенната свръхчувствителност към тях. Нашите резултати за последните 8 години (2009 – 2016г.), показват аналогично увеличение на нарастване на броя на положителните реакции към МХИ/МИ при тестваните пациенти с различни форми на АКД, ДЕ и други форми на ЕР. Други проучвания върху алергенната свръхчувствителност при пациенти с ЕР посочват като основни специфични контактни алергени, след никел, кобалт и калиев бихромат. Според публикуваните данни до момента при пациенти с АДК и ДЕ, ароматите са важни сенсибилизатори, като парфюм микс II показва много бързо нарастваща тенденция за разпространение, откакто присъства в стандартна европейска серия за епикутанно тестване от 2005г. насам.

Проведеното клинично-епидемиологично проучване показва, че за осемгодишен период по време на националните алергологични кампании, на територията на пет града в Р. България, са тествани 1794 пациента с различни видове алергичен контактен дерматит. Превалират индивидите от женски пол, като при тях се срещат в по-голям процент и броят на положителните реакции към различни алергени. Най-засегнатата възраст е в диапазона в „млада и активна възраст“ (18 – 44г.). Разпределението по диагнози показва значителен процент на разпространение на различните форми ЕР, от които ДЕ заема съществен дял

(20.3%). Проучването на най-честите положителни реакции всред тестваните пациенти посочва най-разпространените контактни алергени и определя водещата им роля при развитието на различните форми на АДК, ЕР и ДЕ.

2.Обсъждане на резултатите от епидемиологичното проучване за оценка на алергенната свръхчувствителност при 587 пациента с различни форми на ЕР и определяне характеристиките на ДЕ сравнена с останалите групи ЕР, за периода 2014 – 2018 г.

ДЕ е хронично-рецидивираща възпалителна везикуло-булозна дерматоза на ръцете и краката, която е едно от най-честите кожни заболявания, като засяга около 10 % от общата популация и представлява 5-27% от всички случаи на екзема на ръцете. Според научни проучвания, честотата в определени специализирани групи /професионални дерматози/ достига до 50%. ДЕ засяга хора в различна възраст, най-често между 20–50 г. Средната възраст на включените в нашето проучване пациенти с ДЕ е 38.2г., което потвърждава пикът на честотата на ДЕ във възрастта между 30 и 40г., като данните ни са съизмерими с публикуваните в литературата до момента в други проучвания. В допълнение, превалирането на палмарното засягане на ДЕ (в 79%) спрямо изолираното плантарно (14%) и комбинирано палмо-плантарно засягане на кожата (7%), е в съответствие отново с литературните данни. Заболяването се среща при пациенти от двата пола, с лек превес към жените, като в нашето изследване съотношението мъже:жени е 1:1.3.

Класификацията на ЕР е задължителна при епидемиологични и клинични проучвания и е важна при клиничната работа. До момента в литературата са публикувани няколко класификации на ЕР, но нито една от тях не е била общоприета до момента. Въпреки общите патологични процеси, етиологията, водеща до тази клинична картина, често се различава, а в от много случаи преобладават само някои от описаните типични клинични изменения за отделните стадий. Ето защо прецизирането на диагностиката на ЕР трябва оптимално да се основава на етиологията, както и на настоящата морфологична картина, която често е динамична и транзиторна. В едно наскоро публикувано проучване е представена съвременна класификация на ЕР състояща се от седем подгрупи: алергичен контактен дерматит; комбинирана група от алергичен и иритативен контактен дерматит; отделна група само иритативен контактен дерматит; атопична екзема на ръцете; комбинирана група атопична екзема на ръцете с иритативен контактен дерматит; дисхидрозиформена екзема и хронична екзема на ръцете . В това проучване процентното разпределение на пациентите в групите е 15.2% за АКД; 15.2% за АКД+ИКД ;21.5% за ИКД; АЕР - 5.8%; АЕР+ИКД -7.8%; ДЕ (екзогенна екзема) - 9.3% и ХЕР (ендогенна екзема) - 5.3%.

В нашето проучване, класифицирането на отделните подгрупи и принадлежността на пациентите към някои от тях, се определи въз основа на клинично-морфологична картина според българския консенсус ЕР. Съгласно него, ЕР се разделя на ИКД, АКД, АЕР, ПКД/КУ, ДЕ, ХЕР и неклассифицирана/друга/ екзема. Класифицирането на ЕР при пациентите от нашето проучване (n=587), според диагнозата и процентното засягане на пациентите е: с ДЕ - 195 (33.3%), с ИКД - 124 (21.1%), с АКД/ИКД - 98 (16.7%), с АКД - 79 (13.5%), с АЕР - 50

(8.5%), с ПКД - 22 (3.8%) и с ХЕР - 19 (4.8%), като получените данни са сравними с тези при други подобни проучвани групи. С най-висока честота на разпространение сред изследваните форми ЕР, че отчита тази на пациентите с ДЕ (33.3% от всички тествани пациенти), следвана от ИКД (21.1%). Най-малко са с ХЕР, която е най-рядко срещаната и почти несвързана с контактна алергия. Трябва да се има предвид фактът, че различните форми на КД при изследваните пациенти, засягат кожата в областта на ръцете, но се различават клинично по характерните клинично-морфологични белези и анамнестичните данни за тяхната етиология.

Анализът на възрастта показва тенденция на засягане на пациенти с различни форми ЕР в групите на младежка и активна възраст (диапазон 18 – 44 г.) – 424 (72.2%), следвани от пациентите в зряла възраст (диапазон 45 – 59г.) – 103 или 17.5%. (фиг. 10) Данните показват най-висока честота на ЕР сред пациенти в активна възраст, когато при пациентите контактът с алергени от професионалната среда е особено голям.

Съвременните схващания разглеждат контактно-алергичните реакции към редица сенсibiliзиращи субстанции (никел, кобалт, перувиански балсам и др.) като ключова част от причините за развитие на дисхидрозиформена екзема. Точният механизъм на действие на контактните алергени в патогенезата на различните форми на заболяването остава неизяснен. Пациентите с ДЕ показват по-висока честота на сенсibiliзация към контактни алергени, в сравнение с пациенти с други форми на ЕР, независимо от техния пол, възраст, наличие на АД и професионални фактори ($OR\ 1.41, P = 0.001$). Настоящите заключения са в съответствие с публикуваните от Johansen et al. според които, контактната алергия се среща по-често при рецидивираща ДЕ, в сравнение с другите форми на ЕР като ПКД и ХЕР, независимо че в цитираното проучване, подгрупите са малки (съответно съответно по 12 и 41 пациенти). Резултатите от нашето проучване показват аналогични данни, с превес на контактната алергия при пациентите с ДЕ (77.4%) спрямо ХЕР (15.8%) и ПКД (22.8%), като подчертават връзката между контактната алергия и ДЕ.

- **Сравнение на алергенната свръхчувствителност към никел спрямо алергенната свръхчувствителност към кобалт и хром при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР.** Хиперсенсibiliзацията към никел е един от най-честите тригери за развитието на ДЕ и засяга 10-12% от населението. Никелът е добре познат метал, а алергията към никел е една от най-честите. Никеловата алергия сред европейската популация варира между 11.9 и 27.4%, като ние открихме подобна сенсibiliзация при изследваната обща група пациенти с ЕР – 23.6%.

Според нашите данни, положителните реакции към никел при тествани 195 пациента с ДЕ са 28.2% ($n=55$), а при тествани 392 пациента с други форми на ЕР са 20.9% ($n=82$). Тези резултати потвърждават ролята на никела като водещ контактен алерген в етиологията на ДЕ. Позитивните реакции към кобалт и хром при пациентите с ДЕ са съответно 17.4%(34) и 11.9% (22), а при пациентите с други форми на ЕР са съответно 13.3% (52) и 9.4%. Сравнявайки получените данни между тестваните метали, никелът заема водеща позиция като контактен алерген. Всички публикувани резултати в достъпната литература са сравними с нашите данни за честота на контактната алергия към никел,

кобалт и калиев бихромат при ДЕ и ги определят като основни алергени сред металите. Полагат се редица усилия за намаляване на сенсibiliзацията при тези пациенти и избягване на контакта им с метал, особено когато последният присъства и в работната среда.

- **Сравнение на алергенната свръхчувствителност към никел спрямо парфюми и консерванти при пациенти с ДЕ.** Металите, ароматите и консерванти са най-честите сенсibiliзатори в общата популация при епикутанни тестувания. Както е докладвано в други проучвания, проучените алергени в нашата кохорта от пациенти с ДЕ са сравними с общата популация при епикутанни тестувания. Рецидивите при ДЕ се асоциират с излагане на алергизиращи субстанции като парфюм микс I и II, перувиански балсам, МХИ/МИ и МДБГН, при сенсibiliзирани пациенти. Най-честите причини за възникване и/или провокация на ДЕ са свързани с контакт с описаните по-горе алергени, които водят до интолерантност и се намират в редица козметични, хигиенни и почистващи продукти. Няколко статии съобщават, че в 67,5% ДЕ се дължи на контактна алергия. През 1979 г. Менегини и Ангелини оценяват честота на контактната ДЕ от 30% и посочват най-разпространените и отговорни за алергията химичните молекули – никел, хром кобалт, и др. При пациентите работещите в металургията, при които ДЕ представлява половината от наблюдаваните дерматози, индустриалните масла за рязане е основната причина за развитието на лезиите въпреки че никелът се посочва за водещ алерген, преди кобалт и хром.

- **От броя лица в групата с ДЕ (n=195), разпределението на позитивните реакции** към аромати и консерванти показва: към перувианският балсам са 22 (11%); МДБГН 14 (7.8%); към парфюм микс I са 25 (12.8%); за парфюм микс II са 23 (11.8%) и за МХИ/МИ са 30 (15.4%). Данните показват значително висока честота на алергията към аромати и консерванти, след тази към никел, което ги определя като потенциални тригери при етиологията и рецидивите на ДЕ, поставящи ги на първи позиции в листата на най-честите контактни алергени при това заболяване сред българската популация. Получените от нас данни съответстват с тези, посочени в литературата при други епидемиологични проучвания

- **Професионалните кожни заболявания (ПКЗ)** представляват над 25% от професионалните заболявания, но все още рядко се докладват, тъй като тяхната връзка с работната среда често остава неразпозната. Засегнатите от ПКЗ включват лица от всички възрасти, двата пола и голямо разнообразие от професии, като високо рисковите индустрии за ПКЗ: здравеопазване, фризьорство, маникюрство, козметика, металообработване, строителство, производството на храни, селско стопанство, печатарството и ресторантьорство. Професиите, при които има често мокрене на ръцете като здравни грижи, фризьорство, козметика, маникюрство, се определят като рискови за развитието на ДЕ и други форми на АКД.

Резултатите от нашето проучване, получени посредством епикутанно тестуване със специализирани /целеви/ серии - козметична, фризьорска и акрилати, от които при пациентите с ДЕ с положителни реакции към различни алергени са 48 (24.6%), при тези с

други форми ЕР са 73 (18.6%). Изследвани са 3 професионални групи – фризьори, козметици и манкюристи, като са оценени 3-те най-разпространени алергена за всяка една от групите. Резултатите от нашето изследване доказват ролята на професионалната среда като водещ фактор за развитието на т.нар. професионален контактен дерматит.

- При всички тествани фризьори (n=20) 10.3% с ДЕ, мъже са 4 (20%), жени са 16 (80%). Тествани със специализирана фризьорска серия (H-1000 Hairdressing Series), се отчетоха положителни реакции към различни алергени; трите най-често срещани са парафенилендиамин, амониев персулфат и м-аминофенол.

Един от най-честите алергени, който води до разнообразни алергични реакции е парафенилендиаминът (ПФД). ПФД се съдържа се в 2/3 от боите за коса. Използването на бои за коса в световен мащаб, се увеличи значително през последните 20 години, като данните сочат, че освен жените, с цел грижи и поддържане на добър външен вид, при мъжете също се отчита с 25% повишаване честотата на използване на бои за коса. ПФД е част от стандартната епикутанна серия за тестване още от далечната 1939г. Днес, позитивните реакции към ПФД са около 4.6% според данните от тествани 21 515 пациенти в европейските клиники. Проучване на литературата за алергични реакции към ПФД установява че алергичните реакции са 4.3% в Азия, 4% в Европа и 6.2% в Северна Америка. Днес позитивните реакции към ПФД в Европа са около 4.6%. Алергията към ПФД в България е около 3,44 %, съгласно данните от тестванията на 1568 пациенти за периода 2010-2014 г. Според научният комитет за защита на потребителите в Европа около 100 различни химични съставки са позволени за употреба в боите за коса. Сред най-силни сенсibiliзатори са парафенилен диамин, m-аминофенол и амониев персулфат, като данните от нашето проучване показват посочените алергенти като най-често среяани сред фризьорите.

- При всички тествани козметици (n=15) 7.5% с ДЕ, мъже са 2 (13.3%), жени са 13 (86.7%). Тествани са със специализирана козметична серия /C-1000/ , се отчетоха положителни реакции към различни алергени. В проучване, проведено в Германия, честотоа на алергията към тимерозал се оценява на 4.7%, а общия процент за европейската популация е около 3.2%. Няколко други популационни проучвания демонстрират честота на контактната алергия към пропилен гликол между 0.1% и 3.8% от всички тествани пациенти. Резултатите от проведеното от нас проучване демонстрират трите най-често срещани алегични реакции в изследваната група, като те са към тимерозал 6 (40%), към пропилен гликол 4 (26.7%) и към прополис 5 (33.3%). Проучването е порведено сред малка група от пациент, затова получените резултати са трудни за сравнение с популационната честота на тези алерген сред ЕС.

- **Честотата на АКД, причинен от акрилати използвани върху ноктите,**

включително метакрилати и цианоакрилати тук, все повече се увеличава. Акрилатите са синтезирани в началото на 19-ти век. Представяват соли и естери на акрилова/метакрилова киселина. Първият случай на алергичен контактен дерматит /АКД/

от акрилати, е описан през 1941г. Оттогава, “акрилатен дерматит” се докладва при различни професии - в печатарството, в козметичната индустрия, при работа с медицински консумативи и най-вече в ортопедичната хирургия, където е най-честият контакт с акрилати. Напоследък се отчита увеличаване честотата на този вид АКД при козметици, специализирани в скулптурирането на изкуствено нокти. Сред най-силните сенсibiliзатори между акрилатите са метил метакрилати, изобутил-, етил- и тетраhydroфурфурил метакрилати, както и течният мономер – етил метакрилат, сред които попадат и хидроксипропил метакрилат и етиленгликол диметакрилат към които данните от нашето проучване при тестваните пациентите, показаха най-висока честота. В ретроспективно проучване проведено сред 11 европейски държави, EECDRG (Европейската научно-изследователска група по контактен дерматит група) публикува информация за случаи на АКД, причинени от акрилати за приложение върху ноктите, диагностицирани между 2013 г. и 2015 г. Сред 18 228 изследвани пациенти 136 са били причинени от акрилати за нокти (0.75%; 95% CI: 0.60-0.90), представляващи 67.3% (95% CI: 60.4-73.7) случаи на АКД, причинени от акрилати. Данните от различни държави за акрилатен АКД са <0,1% за Италия, 1,7% във Великобритания, 4% за Португалия, между 0,2% и 0,8% за останалите страни от ЕС. Нашите резултати от тестваните със специализирана серия акрилати / (Meth) Acrylate Series MN-1000 Nails-Artificial/, при всички маникюристи 9.2% (n=18, жени са 18, 100%) с ДЕ, отчетоха положителни реакции към различни алергени, като трите най-често срещаните са колофон, хидроксипропил метакрилат и етиленгликол диметакрилат.

3.Обсъждане на резултатите от срезово епидемиологично проучване при 147 пациенти с различни форми ЕР (обикновена, атопична и дисхидрозиформена) за наличие на съпътстващи атопичен дерматит или атопия, палмарна хиперхидроза, микоза на стъпалата и проследяване промените в качеството на живот.

Интертригинозните промени в областта на ходилата са добре позната класическа причина за ДЕ, но ролята на този фактор е може би леко преувеличена. Според литературната справка от други проучвания, микотична инфекция на стъпалата при ДЕ, се доказва в 10.0% от случаите, като 15.8% от всички пациенти са с клиника на плантарно интердигално интертриго. Наскоро друго епидемиологично проучване при 198 пациенти с анамнеза за ЕР потвърди статистически връзката между палмарната везикуларна ерупция характерна за ДЕ и наличието на плантарна микотична инфекция. Това проучване посочва, че при случаите на интертриго относителният риск от рецидиви е 3.58 %. В едно скорошно проучване сред американската популация, микотична инфекция на стъпалото, се наблюдава при 5,0% от контролите без ДЕ и при 15,8% (19 от 120) от пациентите с ДЕ. Наличие на дерматофитна инфекция има в 80,0% от случаите и на кандида инфекция - в 20,0% от случаите. След 3-седмично лечение с локален имидазол салицилат, клинична ремисия без по-късна поява на симптоми на ДЕ се отчита само при 13 от 19 пациенти, което представлява малко повече от 10% от всички изследвани пациенти. При 3 от тези

пациенти се наблюдават едновременно рецидив на ДЕ и интертриго през следващите 6 месеца.

Нашето изследване за наличие на микотична инфекция на стъпалото, чрез културелно изследване на среда на Saboraud, се проведе при 147 пациента. От тях, при пациентите с ДЕ (n=76) с положителни резултати за интердигитална и плантарна дерматофитна инфекция са 19 (25%). При пациентите с други форми на ЕР (n=57) положителни за микотична инфекция са 4 (7.01%). С положителни резултати за кандида албиканс са 8 пациенти с ДЕ (10.5%). От групата с други форми на ЕР само 1 пациент(1.7%) е с положителен резултат за кандида инфекция. Нашите данни убедително доказват ролята на микотичната инфекция като етиологичен и провокиращ рецидивите фактор за ДЕ.

- **Изследването за наличие на АД** с или без придружаваща респираторна атопия (РА) при пациенти с ДЕ и други форми на ЕР беше извършено съобразно критериите на Hannifin и Rajka. То показва, че при пациентите с други форми на ЕР (n=57), наличие на съпътстващ АД се наблюдава при 11 пациента (19.2%), само РА са 8 (14%), с РА/АД е 1 (1.7%). При пациентите с ДЕ (n=76), само с АД са 20 (26.3%), само с РА са 16 (21%), с АД/РЕ са 3 (3.9%). Нашето проучване потвърждава, че АД е един от най-важните рискови фактори за развитие на ДЕ, като ясно се очертава пряка връзка не само с АД, но и с инхалаторната алергия. Остава неизяснен въпросът дали екземата на ръцете при атопици е свързана с мутациите в синтеза на филагрин и/или е резултат от променената имунна реактивност.

По научни данни около 50 % от пациентите с дисхидроза имат лична или фамилен анамнез за атопична диатеза (екзема, астма, алергичен ринит). Обикновено в тези случаи нивото на серумния IgE е завишено, но високи стойности се срещат и при пациенти без анамнез за атопия, като поради тази причина при нашето проучване не са изследвани нивата на IgE. Нарушената епидермална бариера при пациенти с АД улеснява проникването на алергени през кожата, но точния патогенен механизъм между алергичния контактен дерматит и АД все още буди противоречия. Някои, но не всички, епидемиологични и клинични проучвания показват повишено разпространение и риск от контактна алергия при пациенти с АД, по-специално към някои метали, консерванти и аромати, открити в козметичните продукти. Този факт може да се обясни с повишената експозиция и рискът от засилено проникване на алергените през кожата, като експерименталните проучвания доказват, че пациентите с АД имат повишено прагово и дозозависимо ниво по отношение на способността за да развият контактна алергия. Нашите данни показват, че от 39 пациента с де и придружаващи АД и РА, при 31 от тях се отчитат положителни резултати от епикутанното тестване с ЕСС.

- Настоящото проучване има за цел също да класифицира класическите етиологични хипотези за ДЕ, формулирани в литературата по ред на честотата. Fox използва първоначално терминът "дисхидроза" от гръцката дума idros през 1873 г. вследствие на тогавашната основна хипотеза за развитието на ДЕ, предизвикана от ексцесивната потна секреция. По-късно хистологичните характеристики на спонгиозата твърдо отвхвърлиха тази теория и причислиха ДЕ към групата на екземата. Въпреки това

обаче, трябва да се подчертае голямата честота на хиперхидроза (40% от пациентите) при ДЕ.

- **Нашето изследване за наличие на съпътстваща хиперхидроза** на дланите на ръцете е проведено при 147 пациента от групата от общо 587 тествани пациенти с ЕР. От тези 147 изследвани за хиперхидроза пациенти с ДЕ са 76. Резултатите показват, че при 38.2% от тях има наличие на палмарна хиперхидроза. ANOVA анализът показва статистическа значимост на връзката тежест на клиниката с хиперхидрозата в диагностичните групи ($p < 0.05$) и това я определя като рисков фактор за развитие на ДЕ. Подобни резултати са докладвани в друго проучване при 120 пациента, от които при 33.3% от тях се наблюдава палмарна хиперхидроза. Това ни кара да считаме хиперхидрозата за важен етиологичен фактор при ДЕ. Други автори съобщават за наличие на палмарна хиперхидроза при по-малки групи пациенти, като % на засягане варира между 7.5% и 19%, като обаче при тези пациенти е приложена терапия с йонофореза преди изследването. Получените данни за наличието на палмарна хиперхидроза при пациентите с други форми на ЕР и АЕР показват, че в тези случаи честота на хиперхидрозата е значително по-ниска в сравнение с тази при пациентите с ДЕ. Респективно при АЕР от 14 пациента само двама (14.3%) страдат от хиперхидроза. При пациентите с други форми на ЕР ($n=57$) броят на засегнатите от прекомерно изпотяване е 4 (7.1%).

Хиперхидрозата се смята за влошаващ състоянието фактор при 40% от пациентите с ДЕ и оказва съществено влияние върху КЖ на пациентите, създавайки и трудности за постигане на желание за ефективно лечение. Освен това се предполага, че високата степен на изпотяване в палмоплантарните области, води до повишена локална концентрация на метални соли, които могат да предизвикат везикуларна реакция и да провокират рецидив на ДЕ. Получените резултати от нашето проучване напълно подкрепят това твърдение и доказват същественото значение на палмарната хиперхидроза и степената ѝ на тежест върху клиничната картина и КЖ на пациентите с ДЕ.

Проучванията установяват нарушения на дневната активност, избягване на социалните контакти, спиране практикуването на различни видове хобита, нарушения в настроението и съня. Около 50% от пациентите смятат че околните ги избягват заради възможност да се заразят. ХЕР често е причина за смяна на професията (8% до 15,5% в някои професии).

Създадения и внедрен от Finlay и Khan през 1994 г. DLQI е количествен, лесно осъществим, практически метод за отчитане влиянието на различните дерматози върху качеството на живот на болните през последната седмица. DLQI е изключително удобен както за клиничната практика, така и в научно-изследователската дейност.⁸ DLQI е използван в срезови проучвания в общата дерматология за определяне КЖ след промените, настъпили при лечението на различни групи пациенти.

Анализът „The Global Burden of Disease“ Study (2010), към който са разгледани 15 дерматози, определя пруритусът като един от 50-те симптома влияещи върху тежестта на болестите. Като най-честата сърбяща дерматоза в глобален мащаб, екземата представлява най-постоянният хроничен фактор за тежест на заболяването върху физическите и

психосоциалните функции на пациентите, особено проявено сред тийнейджърите и във възрастта над 70 г. При възрастните хора, освен екзема, ключовите проблеми са още други кожни болести, улцерации, инфекции, болка и сърбеж.

Harlow et al.(2000) анализират 341 попълнени (за двуседмичен период) въпросника DLQI от пациенти с различни дерматози, били на преглед в 40 GP британски практики с осъществени 418 дерматологични консултации. Установяват най-висока честота на алергичните кожни болести и стойности на DLQI за атопична екзема (n=37) – 11,0 (SD 7,2), за уртикария (n=8) – 9,5 (SD 5,2) и за други екземи (n=79) – 6,7 (SD 5,0), които сравняват с резултатите от публикации за хоспитализирани болни със същите диагнози – атопична екзема (n=92) – 18,0 (SD 7,1) и за други екземи (n=17) – 8,6 (SD 6,5). Те определят КЖ чрез индивидуализиран DLQI въпросник за мъже и жени и установяват, че статистически достоверна разлика (с Mann-Whitney U-test) между половете има при „субективни усещания“, „облекло“ и „социални контакти и почивка“. Нашите резултати не припокриват цитираните, но се доближават до тях. Въпреки това считаме, че трябва да се има предвид и фактът, че разликите в данните в този тип изследвания могат да се получат поради различен дизайн и използвани въпросници за КЖ, възраст, тип и локализация на дерматитите (особено професионалните алергодерматози), културни и социоикономически фактори.

EP е най-честата хронична алергодерматоза, свързана предимно с професионална обусловеност, имаща негативно въздействие върху КЖ на пациентите, професионалните и лични контакти, вкл. сексуалния живот. Според литературните източници, промените в КЖ, особено при екземни процеси, е важен клиничен и терапевтичен елемент и би трябвало да се оценява с комбинация от поне 2 метода – генерични (напр. SF-36) и дерматологично специфичния DLQI.

В тази връзка през 2014 г. Ghaderi и Saadatjoo публикуват резултатите си от проучване за КЖ при 70 лица с алергична екзема на ръцете, като сравняват данните с тези при 70 здрави контроли. КЖ определят чрез генеричния въпросник SF-36 и дерматологично специфичния DLQI. Оценено с DLQI стойностите при екземно болните варират от 0 до 24 (mean \pm SD, 8.68 \pm 5.38); не откриват статистическа връзка ($p=0.778$) в разликите между половете – М : Ж = 8.51 (\pm 5.29) : 8.88 (\pm 5.51). Целта на проучването е пълно обхващане на негативния ефект на екземата върху всички сфери от живота – физически функции, психоемоционален статус, ментални проблеми, стигматизация, депресия, стрес, ефект от прилаганата терапия. В нашето изследване сме използвали единствено въпросника DLQI, който е валидиран за приложение при българската популация. Не се открива статистическа връзка с пола. Откритата сигнификантност при сравнение на компонентите на КЖ (стойности на DLQI, на ефекта на болестта и анализа на шестте измерения) на ден 0 и ден 60 оправдава поставената от нас цел, с което се доближаваме до резултатите от горе цитираното проучване, както и припокриват тези, публикувани от Гинчева (2018) за хоспитализирани болни с тежка екзема на ръцете (n=55, 31 мъже, 24 жени) при които е налице „много изразен“ (3,20 \pm 1,11) негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „работа и училище“, „субективни усещания“ и „терапия“.

4. Резултати от проспективно отворено клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ при 45 пациента.

Превенцията на рецидивите се състои основно в избягване на провокиращите фактори. При доказана контактна алергия към никел към основното лечение може да се прилагат и никелови хелатори, които понижават нивата на никел при сенсibiliзирани пациенти. Тъй като сенсibiliзацията към никел и други метали в популацията остава между 10-12%, съвремен терапевтичен подход представлява прилагането на т.нар. протектиращи кремове–хелатори, които редуцират значително чувствителността към метали у пациенти с контактен дерматит. Продуктите са произведени от Дерматологична лаборатория Scintifique R&D и съдържат активни агенти, които при специфични физико-химични условия, свързват металните йони, които са отговорни за развитието на алергична реакция при контакт на кожата с тях .

Данните от клинични проучвания доказват стероид-щадящия ефект на емолиентите и бариерните кремове при ДЕ, които могат да имат ефект като допълнително лечение и при двете форми на заболяването – остра и хронична.

Употребата на бариерни кремове като адювантна терапия при пациенти с ДЕ е добре установена, поради тяхната висока ефикасност и добър профил на безопасност, като приложението им предизвиква висок научен интерес, особено в случаите на контактна алергия към никел.

Пациентите с рецидивираща ДЕ са със значително по-висока степен на чувствителност към никел, като се полагат редица усилия за намаляване на сенсibiliзацията при тези пациенти и избягване на контакта с метала, особено когато присъства и в работната среда.

При доказана контактна алергия към никел към основното лечение може да се прилагат и никелови хелатори, които понижават нивата на никел при сенсibiliзирани пациенти, както беше направено в нашето клинично наблюдение. Тъй като сенсibiliзацията към никел и други метали в популацията остава между 10-12%, съвременен терапевтичен подход представлява прилагането на т.нар. протектиращи кремове–хелатори, които редуцират значително чувствителността към метали у пациенти с контактен дерматит. Тези продукти съдържат специфични агенти, които при специфични физико-химични условия, свързват металните йони, които са отговорни за развитието на алергична реакция при контакт на кожата с тях. Според клиничните данни базиарни на други проучвания, при 73% от пациентите, приложили протективните хелаторни кремове, се наблюдава клинично подобрене и възстановяване на кожата, както и превенция, в случаите на алергичен контактен дерматит към никел. По този начин се избягва употребата на локални кортикостероиди или други противовъзпалителни лекарства, наблюдава пълно възстановяване на кожата, както и се осигурява превенция в случаите на контакт с никел.

В тези случаи не е необходимо да се прилагат допълнително локални кортикостероиди или други противо-възпалителни средства. Доказано е, че новите протективни никел-хелаторни кремове осигуряват ефикасна протекция за период от 5-14 часа при излагане на контакт с никел съдържащи предмети в 74% от случаите на пациенти с алергичен контактен дерматит.

Цел на клиничното наблюдение при контролната група пациенти, бе да се установи ефикасността на другите бариерни кремове и емолиенти, спрямо специфичните никел-хелаторни кремове, като профилактика на рецидивите при ДЕ асоциирана с алергия към никел, за период на проследяване от 2 месеца.

Дългосрочният поддържащ ефект на защитните кремове при пациенти с ДЕ и чувствителни към никел, само като профилактика не е достатъчно. Според някои проучвания, това се дължи на тяхното лимитирано съответствие по отношение на текстура, оклузия на кожата и нисък процент на ефикасност, тъй като веднага след като се пресуши, образуваният върху кожата филм, започва да образува пукнатини. Освен това, дори съдържащите се "EDTA" в кремове, не възпрепятстват проникването на метала в кожата и не успяват да неутрализират токсичността на образуваното химично съединение.

Представените нови протективни кремове предпазват от сенсibiliзация с никел и са напълно съвместими с други защитни кремове и емолиенти, поради специфичните си свойства, действащи на принципа на хелацията с различните си активни агенти и предотвратяват проникването на метала в кожата. Резултатите от проведеното проследяване на пациенти с дисхидрозиформена екзема, асоциирана с контактна алергия към никел, показаха че прилагането на нов вид специфични никел хелаторни кремове има добър ефект по отношение на клиничната симптоматика и могат да бъдат включени в дългосрочния терапевтичен план за лечение и профилактика на рецидивите на заболяването. За да бъдат оценени никел-хелаторните кремове като ефективни, е необходимо при пациентите с ДЕ първо да се направи епикутанно тестване и да се прецени дали има асоциирана никелова алергия. Не се демонстрираха разлики по отношение на добрите клинични резултати от локалното лечение с кортикостероиди и калциневринови инхибитори и при двете групи. Сравнявайки резултатите от употребата на бариерни кремове и емолиенти за период от два месеца при проследяваните пациенти, тези от група А показаха значително по-ниска честота на рецидиви на ДЕ при употребата на хелаторни кремове.

Проведеното клинично наблюдение на пациенти с ДЕ, асоциирана с никелова алергия, показа че новите протективни хелаторни кремове, които свързват специфично металните йони на никела при сенсibiliзирани пациенти, редуцират пенетрацията му през епидермиса и блокират контакта с метала. Никел-хелаторните кремове са добра превенция по отношение на рецидивите на заболяването и по този начин намаляват нуждата от медикаментозна терапия и възможните нежелани лекарствени странични ефекти, които могат да настъпят.

ИЗВОДИ

1. Изводи от епидемиологичното проучване за алергенната свръхчувствителност при дисхидрозиформена екзема при 1794 пациента, тествани по време на националните алергологични кампании за периода 2009 – 2016 г.

- 1.1 От тестваните 1794 пациенти с доказана контактна алергия превалява женският пол (56.9%), като 53.9% са в „младежка възраст“ (18-44 г.), а 31.3% в „зряла“ 45-59 г.
- 1.2 В зависимост от клиничната форма, с екзема на ръцете са 49%, а с различните видове алергичен контактен дерматит 51%. Съотношението мъже:жени и в двете групи е 1:1,4.
- 1.3 Половината от пациентите с ЕР (50,7%) имат контактна сенсibiliзация към един или повече от тестваните алергени от европейската стандартна серия и 15% от тях показват полисенсibiliзация.
- 1.4 Най-висока е контактната алергия към никел (в 23%), кобалт (в 14.7%) и перувиански балсам (в 8.9%).
- 1.5 Дисхидрозиформената екзема е 20.1% от случаите с екзема на ръцете и 9,9% от всички форми на алергичен контактен дерматит. Преваляват болните от женски пол (м:ж – 1:1,5).
- 1.6 Водещи контактни алергени при пациентите с дисхидрозиформена екзема са никел (в 28.8%), кобалт (в 15.8%) и метилхлороизотиазолинон/метилизотиазолинон (в 11.3%).

2. Изводи от епидемиологично проучване за оценка на алергенната свръхчувствителност при 587 пациента с различни форми на ЕР и определяне характеристиките на ДЕ сравнена с останалите групи ЕР, за периода 2014 – 2018 г.

- 2.1 От 587 пациенти (от които жени – 59.8 %) 72.2% са във възрастта 18 – 44 г.
- 2.2 С най-висока честота на разпространение сред изследваните форми на екзема на ръцете е дисхидрозиформената екзема (33.3%), следвана от иритативния контактен дерматит (21.1%).
- 2.3 Алергенна свръхчувствителност сред болните с дисхидрозиформена екзема е установена в 77,4% от случаите (151 от 195 индивида) - 28.2% към никел, 17.4% към кобалт и 11.9% към хром.
- 2.4 От 195 лица в групата с ДЕ позитивни реакции се проявяват към перувиански балсам (22; 11%); метилдибромоглутаролнитрил (14; 7.8%); към парфюм микс I (25 12.8%; за парфюм микс II са (23; 11.8%) и за метилхлороизотиазолинон/метилизотиазолинон (30; 15.4%).
- 2.5 Данните показват значителна честота на алергията към аромати и консерванти, след тази към никел, което ги определя като потенциални тригери в етиологията и при рецидивите на дисхидрозиформената екзема.

3. Изводи от срезово епидемиологично проучване при 147 пациенти с различни форми ЕР (обикновена, атопична и дисхидрозиформена) за наличие на съпътстващи атопичен дерматит или атопия, палмарна хиперхидроза, микоза на стъпалата и проследяване променитев качеството на живот.

- 3.1** От 147 пациенти с екзема на ръцете преобладават индивидите от женски пол (мъже:жени – 1:1,58); най-засегната е младата възраст (16-45 г.; 100 болни, 63,7%) и служителите в офис (53-ма, 36%); най-висока е честотата на дисхидрозиформената екзема (76, 51,7%); съпътстваща хиперхидроза има при 35-ма (23,8%), 29 от които (82,2%) са с ДЕ.
- 3.2** Според тежестта на екземния процес на ден 0 с лека форма са 13,6%, със средно тежка са 44,2% и с тежка са 42,1%. Независимо от диагнозата и в трите диагностични групи преобладава „средно тежка“ форма. Хиперхидрозата е рисков фактор за развитие на дисхидрозиформена екзема ($p < 0.05$), като тежката форма е с най-висока честота именно сред пациентите с дисхидрозиформена екзема.
- 3.3** Стойностите на DLQI определят „много изразен“ негативен ефект върху КЖ (4,14 за екзогенната, 4,12 за дисхидрозиформена екзема и 4,21 за атопичната) на ден 0. Най-засегнати са функциите „работа и училища“, „симптоми и усещания“ и „терапия“.
- 3.4** След проведеното лечение на ден 60 се отчита статистически значимо подобрение както в клиничната картина от тежка форма с DASI 31,66 в лека с DASI 8,1 ($p < 0.0001$), така и в ефекта в/у качество на живот от „много изразен“ с DLQI 17,84 в „изразен“ към „незначителен“ с граничен DLQI 6,54 ($p < 0.0001$). При сравнението на двете визити подобрението в 6-те дименсии на въпросника също показва значима сигнификантност ($p < 0.0001$).

4. Изводи от проспективно отворено клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на ДЕ при 45 пациента.

- 4.1** След проведеното лечение, на ден 60 се отчита статистически значимо подобрение в клиничната картина от средно тежка форма на екзема с DASI 11.57 в лека с DASI 9.33 ($p < 0.0001$).
- 4.2** Ефектът на екземния процес в/у качеството на живот от „много изразен“ с DLQI 13.03 преминава в „изразен“ към „незначителен“ на DLQI 6.17, като показва значима сигнификантност ($p < 0.0001$). 64.5% от пациентите постигат DLQI 0 – 2.
- 4.3** Ефектът на протективните никел-хелаторни кремове, като превантивна мярка за развитието на рецидив на дисхидрозиформена екзема при пациенти с контактна алергия към никел, оценена чрез общия % на клиничното подобрение на втори месец, е по-висока (75.6%), в сравнение с ефекта (54.3%) от приложението на другите бариерни кремове и емолиенти, прилагани при същата конвенционална терапия на дисхидрозиформена екзема.

ПРИНОСИ

1. Оригинални

- 1.1.** За пръв път в България е оценена честотата на провокиращите етиологични фактори при екзема на ръцете и са установени особеностите в българската популация.
- 1.2.** За пръв път в България е проведено епидемиологично проучване, относно честотата и алергенната свръхчувствителност при дисхидрозиформената екзема
- 1.3.** За пръв път в България е проведено клинично проучване за оценка на ефекта от приложение на никелхелаторни кремове в терапията и профилактиката на заболяването при пациенти с дисхидрозиформена екзема и алергия към никел.

2. Научно-теоретични

- 2.1.** За пръв път в България е анализирана ролята на атопичния дерматит, хиперхидрозата и микологичната инфекция като етиологични фактор при дисхидрозиформена екзема
- 2.2.** За пръв път в България е анализирана ролята на микотичната инфекция на стъпалата като провокиращ фактор при ДЕ
- 2.3.** За пръв път в България е анализирана ролята на палмарната хиперхидроза като етиологичен фактор при ДЕ
- 2.4.** За пръв път в България е оценена честотата и значението на т.н. алергичен контактен помфоликс, при който никелът играе преобладаваща роля, като е направено сравнение с данните за алергия към други метали, консерванти и парфюми

3. Научно-практически и потвърдителни

- 3.1.** На базата на собствени проучвания е направен анализ на резултатите от проведени епикутанни тестувания за контактна свръхчувствителност сред българската популация.
- 3.2.** На базата на собствени проучвания е направен анализ на връзката между тежестта на клиничната изява и качеството на живот при пациентите с дисхидрозиформена екзема.
- 3.3.** На базата на собствени проучвания е изследвана връзката на дисхидрозиформената екзема с професионалните фактори за отчитането им при провокиране на рецидивите.
- 3.4.** На базата на собствени проучвания е оценена връзката на хиперхидрозата с дисхидрозиформената екзема и влиянието ѝ върху качеството на живот на пациентите.

НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Публикационна активност (4 в България и 3 в чужбина):

1. **Герговска М**, Казанджиева Ж, Господинов Д. *Качество на живот при пациенти с хронична екзема на ръцете*. Дерматология и венерология. 2018; 57(2)(под печат)
2. **Gergovska M**, Briand E, Karp JM, Hiwale AA, Vemula PK, Jacob SE, Kazandjieva J, Gospodinov D. Metal sequestering dermal cream exhibits beneficial effects in dyshidrotic eczema patients – data from a pilot clinical study. *Allergy*.2017;72(Suppl. 103):147-169.310(**Impact Factor: 6.048**)
3. Господинова К, **Герговска М**, Господинов Д, Казанджиева Ж. *Контактна алергия към акрилати*. Дерматология и венерология. 2017; 56(4): 53 – 57.
4. **Герговска М**, Казанджиева Ж, Господинов Д, Briand E. *Клинично подобрене от нов вид специфични протективни кремове при асоциирана с алергия към никел дисхидрозиформена екзема*. Дерматология и венерология. 2016; 55(3): 14 – 20.
5. **Герговска М**, Казанджиева Ж, Господинов Д. *Дисхидрозиформена екзема*. Дерматология и Венерология. 2016; 55(1): 20 – 25.
6. Semkova K,**Gergovska M**, Kazandjieva J, Tsankov N.*Hyperhidrosis, Bromhidrosis and Chromhidrosis: Fold (Intertriginous) Dermatoses*, *Clinics in Dermatology*. 2015; 33: 483 – 491. (**Impact Factor: 1.93**)
7. Kazandjieva J, **Gergovska M**, Darlenski R. *Contact Dermatitis in a Child from Methlychloroisothiazolinone and Methylisothiazolinone in Moist Wipes*. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(2): 225– 227. (**Impact Factor1.04**)

II. Участия в научни форуми (3 в България и 4 в чужбина; 5 доклада и 2 постера):

1. **Герговска М**, Господинова К, Господинов Д, Казанджиева Ж. Парафенилендиамин – вечният алерген. Софийски Ноемврийски дерматологични Дни, 02.11-05.11.2017, София, България (доклад)
2. **Герговска М**, Господинова К, Господинов Д, Казанджиева Ж. Контактен дерматит от акрилати – при маникюриста и нейна клиентка. Софийски Ноемврийски дерматологични Дни, 02.11-05.11.2017, София, България (доклад)
3. Казанджиева Ж., **Герговска М**. Екзема на ръцете-какво ново? 19-та Научно-практична конференция. Трявна, България, 2-4.12.2016 (доклад)
4. **Gergovska M**, Briand E, Karp JM, Hiwale AA, Vemula PK, Jacob SE, Kazandjieva J, Gospodinov D. Metal sequestering dermal cream exhibits beneficial effects in dyshidrotic eczema patients –data from a pilot clinical study. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Geneva, Switzerland, 13.09-17.09.2017 (доклад)
5. **Gergovska M**, Briand E, Karp JM, Hiwale AA, Vemula PK, Jacob SE, Kazandjieva J, Gospodinov D. Reducing nickel-induced dyshidrotic eczema by using protective skin care. 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Geneva, Switzerland, 13.09-17.09.2017 (постер)
6. **Gergovska M**, Briand E, Karp JM, Hiwale AA, Vemula PK, Jacob SE, Kazandjieva J, Gospodinov D. Metal sequestering dermal cream exhibits beneficial effects in dyshidrotic eczema patients – data from a pilot clinical study. Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Helsinki, Finland, 17-21.06.2017 (доклад)
7. **Gergovska M**, Briand E, Kazandjieva J, Gospodinov D. Dyshidrose associée à l’allergie au Nickel: améliorer l’issue clinique grâce à un nouveau type de soin topique protecteur. 37th Annual Congress of French Dermatoallergy Society – GERDA. Nancy, France, 29.09-01.10.2016 (постер)

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index (DASI)

Дата: Инициали |__| |__| |__|

Възраст: |__| |__|

Пол |__|

Везикули: степен 0 = няма никакви везикули; степен 1 = > 0– 8 везикули/cm² засегната област (засегната област = общ размер на засегната лезионална кожа); степен 0 (липсва), 1 (слабо), 2 (умерено) or 3 (тежко).

Визуална аналогова скала - visual analogue scale (VAS) – посредством, която пациентът посочва степента на тежест между 0 and 10 точки, лекуващият лекар след това степенува интензитета на сърбежа както следва: степен 0 = 0 VAS точки; степен 1 = 1–3 VAS точки; степен 2 = 4–7 VAS точки; степен 3 = 8–10 VAS точки.

Преди лечението - визита 1

	DASI - степен на тежест				
везикули n/cm ²	еритем	Десквамация	Степен на сърбеж	VAS точки	Общ сбор точки

DASI – общ сбор на засегнат участък

Засегната област % от цялата длан/стъпало	
Сбор точки	

След лечението – визита 2

	DASI - степен на тежест				
везикули n/cm ²	Еритем	десквамация	Степен на сърбеж	VAS точки	Общ сбор точки

DASI – общ сбор на засегнат участък

Засегната област % от цялата длан/стъпало	
Сбор точки	

Преди лечението DASI = |__| |__|

След лечението DASI = |__| |__|

Дерматологичен индекс за качеството на живот

DLQI

Болница: Дата:

Резултат:

Име: Диагноза:

Адрес:

Целта на този въпросник е да измери до каква степен Вашите кожни проблеми са дали отражение върху живота Ви през ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА. Моля маркирайте само едно от квадратчетата за всеки въпрос.

1.	До каква степен през изминалата седмица усещахте сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	До каква степен през изминалата седмица бяхте смутен/а или притеснен/а заради състоянието на Вашата кожа?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа Ви попречи да пазарувате или да се грижите за дома или градината ?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
4.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви повлия избора на дрехите , които носихте?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
5.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа се отрази на социалните Ви контакти и на начина, по който прекарахте свободното си време?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
6.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа Ви създаде трудности при спортуване ?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
7.	През изминалата седмица състоянието на Вашата кожа пречеше ли Ви да работите или учите ?	Да Не	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
	Ако отговорът е „не”, то до каква степен състоянието на кожата Ви беше проблем при работа или учене през изминалата седмица?	Много Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви създаваше проблеми с партньора или с близки приятели или роднини ?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
9.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви причини затруднения в сексуалния Ви живот ?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
10.	До каква степен лечението на кожата Ви през изминалата седмица Ви създаваше проблеми (например с това, че Ви е отнело много време или с това, че домът Ви е бил разхвърлян)?	Много Доста Малко Въобще	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>

Моля, проверете дали сте отговорили на ВСИЧКИ въпроси. Благодаря!

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 Разпространението на въпросника без разрешението на автора е забранено.

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

№	Алерген	Конц. (%)	Вехикулум
1	Kalium bichromas	0.5	Vaselineum album
2	4- phenylendiaminimum	1.0	Vaselineum album
3	Thiuram mix	1.0	Vaselineum album
4	Neomycinum sulfas	20.0	Vaselineum album
5	Cobaltum (II) chloridum	1.0	Vaselineum album
6	Benzocainum	5.0	Vaselineum album
7	Nickelum (II) sulfas	5.0	Vaselineum album
8	Clioquinol (Vioform)	5.0	Vaselineum album
9	Colophonium	20.0	Vaselineum album
10	Paraben mix	16.0	Vaselineum album
11	N-isopropyl-N-phenyl-4-phenylendiaminum	0.1	Vaselineum album
12	Lanolin alcohol	30.0	Vaselineum album
13	Mercapto mix	2.0	Vaselineum album
14	Epoxy resin	1.0	Vaselineum album
15	Balsamun peruvianum	25.0	Vaselineum album
16	4-tert-Butylphenol formaldehydum	1.0	Vaselineum album
17	2-Mercaptobenzothiazolum (MBT)	2.0	Vaselineum album
18	Formaldehydum	1.0	Aqua destillata
19	Fragrance Mix I	8.0	Vaselineum album
20	Sesquiterpenum mix	0.1	Vaselineum album
21	Quaternium 15	1.0	Vaselineum album
22	Primin	0.01	Vaselineum album
23	Kathon CG (Cl+Me-isothiazolinonum)	0.01	Aqua destillata
24	Budesonidum	0.1	Vaselineum album
25	Tixocortol-21-pivalatum	0.1	Vaselineum album
26	Methyldibromoglutaronitrilum	0.5	Vaselineum album
27	Fragrance mix II	0.25	Aqua destillata
28.	Lyrall	8.0	Vaselineum album
29.	Methylizothiazolinone	0.1	Vaselineum album
30.	Textyle dye mix	0.1	Vaselineum album

Специализирана (целева) серия за контактна свръхчувствителност към козметични продукти (cat. N: C-1000; Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden)

№	Алерген	Конц. (%)	Вехикулум	Резултат		
				Ден 2	Ден 3	Ден 7
1	ISOPROPYL MYRISTATE	20.0	Vaselineum album			
2	Amerchol L 101	50.0	Vaselineum album			
3	TRIETHANOLAMINE	2.0	Vaselineum album			
4	POLYSORBATE 80	5.0	Vaselineum album			
5	SORBITAN OLEATE	5.0	Vaselineum album			
6	2-tert-Butyl-4-methoxyphenol (BHA)	2.0	Vaselineum album			
7	BHT	5.0	Vaselineum album			
8	Octyl gallate	0.25	Vaselineum album			
9	TRICLOSAN	2.0	Vaselineum album			
10	SORBIC ACID	2.0	Vaselineum album			
11	p-CHLORO-m-CRESOL (PCMC)	1.0	Vaselineum album			
12	CHLOROXYLENOL (PCMX)	0.5	Vaselineum album			
13	THIMEROSAL (Merthiolate)	0.1	Vaselineum album			
14	IMIDAZOLIDINYL UREA	2.0	Vaselineum album			
15	METHENAMINE	2.0	Vaselineum album			
16	CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE	0.5	Vaselineum album			
17	Paraben mix	16.0	Vaselineum album			
18	PHENYL MERCURIC ACETATE	0.01aq	Aqua destillata			
19	CHLOROACETAMIDE	0.2	Vaselineum album			
20	Hexahydro-1,3,5-tris-(2-hydroxyethyl)- triazine	1.0	Vaselineum album			
21	Clioquinol	5.0	Vaselineum album			
22	Ethylenediamine dihydrochloride	1.0	Vaselineum album			
23	HYDROABIETYL ALCOHOL	10.0	Aqua destillata			
24	PHENYL SALICYLATE	1.0	Vaselineum album			
25	BENZOPHENONE-3	10.0	Vaselineum album			
26	SORBITAN SESQUIOLEATE	20.0	Vaselineum album			
27	PROPYLENE GLYCOL	5.0	Aqua destillata			
28	Stearyl alcohol	30.0	Vaselineum album			
29	CETYL ALCOHOL	5.0	Vaselineum album			
30	BENZYL SALICYLATE	10.0	Vaselineum album			
31	2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL	0.25	Vaselineum album			
32	Sodium-2-pyridinethiol-1-oxide	0.1	Aqua destillata			
33	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1.0	Aqua destillata			
34	BENZYL ALCOHOL	10.0	sof			
35	METHYLISOTHIAZOLINONE + METHYLCHLORO-ISOTHIAZOLINONE	0.02	Aqua destillata			
36	t-BUTYL HYDROQUINONE	1.0	Vaselineum album			
37	DROMETRIZOLE	1.0	Vaselineum album			
38	PROPYL GALLATE	1.0	Vaselineum album			
39	DODECYL GALLATE	0.25	Vaselineum album			
40	QUATERNIUM-15 (Dowicil 200)	1.0	Vaselineum album			
41	2-Phenoxyethanol	1.0	Vaselineum album			
42	DIAZOLIDINYL UREA	2.0	Vaselineum album			
43	TOCOPHEROL	100%	Aqua destillata			
44	DMDM HYDANTOIN	2.0	Vaselineum album			
45	METHYLDIBROMO GLUTARO-NITRILE	0.5	Vaselineum album			
46	Tea Tree Oil oxidized	5.0	Vaselineum album			
47	IODOPROPYNYL BUTYLCARBAMATE	0.2	Vaselineum album			
48	3-(Dimethylamino)-1-propylamine	1.0	Aqua destillata			
49	LAURYL POLYGLUCOSE	3.0	Vaselineum album			
50	Peppermint oil	2.0	Vaselineum album			
51	SHELLAC	20.0	alcohol			
52	TOCOPHERYL ACETATE	10.0	Vaselineum album			
53	Turpentine peroxides	0.3	Vaselineum album			
54	METHYLISOTHIAZOLINONE	0.2	Aqua destillata			
55	Musk mix	3.0	Vaselineum album			
56	OLEAMIDOPROPYL DIMETHYLAMINE	0.1	Aqua destillata			

Специализирана (целева) серия за контактна свръхчувствителност към
фризьорски продукти (cat. H: 1000; Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden)

№	Art.No	Name	Conc
1	P-006	p-PHENYLENEDIAMINE (PPD)	1.0% pet
2	D-002	TOLUENE-2,5-DIAMINE SULFATE	1.0% pet
3	N-004	2-NITRO-p-PHENYLENEDIAMINE	1.0% pet
4	A-012	AMMONIUM THIOGLYCOLATE	2.5% aq
5	A-011	AMMONIUM PERSULFATE	2.5% pet
6	F-002B	FORMALDEHYDE	2.0% aq
7	N-002A	NICKEL(II)SULFATE HEXAHYDRATE	5.0% pet
8	C-017A	COBALT(II)CHLORIDE HEXAHYDRATE	1.0% pet
9	R-001	RESORCINOL	1.0% pet
10	A-008	m-AMINOPHENOL	1.0% pet
11	A-009	p-AMINOPHENOL	1.0% pet
12	H-006	HYDROGEN PEROXIDE	3.0% aq
13	H-007	HYDROQUINONE	1.0% pet
14	B-001	PERU BALSAM	25.0% pet
15	C-006	CHLOROACETAMIDE	0.2% pet
16	G-004	GLYCERYL THIOGLYCOLATE	1.0% pet
17	C-018	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1.0% aq
18	C-009B	METHYLISOTHIAZOLINONE+ METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE	0.02% aq
19	B-015A	2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL	0.25% pet
20	C-025	CAPTAN	0.5% pet
21	C-008	p-CHLORO-m-CRESOL	1.0% pet
22	C-010A	CHLOROXYLENOL (PCMX)	0.5% pet
23	I-001A	IMIDAZOLIDINYL UREA	2.0% pet
24	C-007A	QUATERNIUM-15	1.0% pet
25	Z-006	ZINC PYRITHIONE	1.0% pet
26	D-044A	DIAZOLIDINYL UREA	2.0% pet
27	L-004	LAURYL POLYGLUCOSE	3.0% pet
28	O-005	OLEAMIDOPROPYL DIMETHYLAMINE	0.1% aq
29	D-065	DECYL GLUCOSIDE	5.0% pet
30	T-049	TOLUENE-2,5-DIAMINE	1.0% pet
31	A-039	4-AMINO-2-HYDROXYTOLUENE	1.0% pet
32	C-052	CYSTEAMINE HCL	0.5% pet
33	M-039	2-METHYLRESORCINOL	1.0% pet
34	H-033	HYDROXYETHYL-p-PHENYLENEDIAMINE SULFATE	2.0% pet
35	M-040	p-METHYLAMINOPHENOL	1.0% pet
36	C-050	CETRIMONIUM BROMIDE	0.5% pet

**Специализирана (целева) серия за контактна свръхчувствителност към акрилати
(cat. MN: 1000; Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden)**

Art.No	Name	Conc	
1	B-018	Butyl acrylate	0.1% pet
2	E-012	ETHYL METHACRYLATE	2.0% pet
3	B-021	BUTYL METHACRYLATE	2.0% pet
4	H-010	2-Hydroxyethyl methacrylate	2.0% pet
5	H-018	Hydroxypropyl methacrylate	2.0% pet
6	E-007	Ethylene glycol dimethacrylate	2.0% pet
7	T-018	Triethylene glycol dimethacrylate	2.0% pet
8	H-004	1,6-Hexanediol diacrylate	0.1% pet
9	T-021	Trimethylolpropane triacrylate	0.1% pet
10	T-027	Tetrahydrofurfuryl methacrylate	2.0% pet
11	E-004	Ethyl acrylate	0.1% pet
12	H-009	2-Hydroxyethyl acrylate	0.1% pet
13	T-017	Triethylene glycol diacrylate	0.1% pet

**Фиш за регистриране на прегледан пациент
Национална кампания за профилактика и диагностика
на алергичните кожни заболявания**

Име: _____	Възраст: _____
Пол: м/ ж _____	Рождена дата: __/__/____
Местоживеене: _____	Телефон _____
	E-mail: _____
Анамнеза и статус:	

1. Дерматологична диагноза: _____
 - давност на оплакванията: от __ години и __ месеца.
 - локализация на оплакванията: |__| лице; |__| клепачи; |__| устни; |__| назолабиални гнки; |__| врат; |__| трункус; |__| горни крайници; |__| длани; |__| долни крайници; |__| стъпала; |__| ингвинални гънки; |__| аксиларни гънки; |__| лакътни гънки; |__| гънки на гривнените стави; |__| коленни гънки; |__| глезенни гънки; |__| интердигитални гънки; |__| капилицум; |__| нокти и нокътен вал; |__| орална лигавица; |__| генитална лигавица; |__| очна лигавица; |__| назална лигавица; |__| ДРУГИ:.....
 - симетричност на обрива: да / не - морфологична характеристика:.....
2. Анамнеза/ клинични данни за друго заболяване:
3. Приемани медикаменти (вкл. локално прилагани средства):
4. Фототип кожа (Fitzpatrick I-VI): |__| 5. Етническа принадлежност:
6. Има ли доказана алергия на кожата (храни, лекарства, козметика, бижута, метали, растения, животни, др.) да / не
Ако "да", разяснете:.....
7. Атопична предиспозиция:
атопична екзема: да/ не / не е известно алергичен ринит: да/ не / не е известно астма: да/ не / не е известно
8. Фамилна анамнеза за атопия (кръвни родственици до 2-ро коляно):
атопична екзема: да/ не / не е известно алергичен ринит: да/ не / не е известно астма: да/ не / не е известно
9. Професионална анамнеза:
- Настояща професия:..... От кога работи тази професия: от __ години и __ месеца
- Минала професия (ако оплакванията са започнали преди смяната а работата:.....
10. Хоби (активности в свободното време) на пациента _____

Алергологично тестване						
Алерген	Концентрация	Начин на приложение	Отчитане на реакциите			Връзка с оплакванията при пациента
	в %		20 мин	Ден 2	Ден 3	

Допълнителни бележки:

Дата: __ _ __ _ __ _ _ _	Подпис на лекаря: _____
д д м м г г г г	

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОБРОВОЛЕЦА И ФОРМУЛЯР ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ**Заглавие на проучването:**

Клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на пациенти с дисхидрозиформена екзема

Въведение:

Вие сте поканен/а да участвате в проучване, което се провежда в Катедрата по дерматология и венерология, Медицински университет-Плевен и Дерматологична клиника „Евродерма“ – София. Преди да дадете своето съгласие за участие в проучването, прочетете внимателно така предоставената Ви информация и се обърнете към лекаря за всякакви въпроси.

Описание на проучването

Целта на това проучване е да се проследи ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на дисхидрозиформената екзема, като се сравни с този на други бариерни кремове и емолиенти. Настоящото проучване няма за цел да изследва ефикасността и безопасността на определен медикамент, лечебно средство, познати и непознати химични вещества, нови диагностични или терапевтични процедури.

Вашето участие в проучването ще продължи 60 последователни дни, като ще се проведат следните изследвания, лечение и профилактика:

Определяне на контактните алергични реакции (КАР) посредством епикутанно тестване със стандартна европейска серия. Методът е въведен в клиничната практика преди повече от 100 години и понастоящем се прилага рутинно за окриване и доказване на КАР на кожата. При този метод върху гърба на участника се поставят алуминиеви камерки с диаметър 0,8 см, всяка съдържаща определен алерген в подходящ разтворител (вазелин, дестилирана вода) и стандартизирана концентрация. Камерите се прикрепват към гърба посредством хипоалергичен пластир при първото посещение на участника и престояват в контакт с кожата за 48 часа. През този период е забранено мокренето на гърба и силната физическа активност. Реакциите се отчитат на втория и третия ден от приложението им. При положителна проба на мястото на приложение на алергена се наблюдават заервяване, подуване и образуване на мехурчета, в зависимост от силата на реакцията. Тези събития са преходни отзучават за няколко дни.

При всички пациенти, при които е доказана алергия към никел и имат заболяване дисхидрозиформена екзема, ще бъде могат да участват в това проучване. На всички пациенти ще бъде проведено локално лечение с кортикостероиди (клобетазол пропионат, бетаметазон валерат или метилпреднизолонов ацепонат) за една седмица и ще последва лечение с калциневринови инхибитори (пимекролимус или такролимус) за още една седмица. След проведеното локално лечение, пациентите ще бъдат разделени на случаен принцип (като жребий) в две групи А и Б.

Пациентите от група А ще прилагат нов вид протективни никел-хелаторни кремове (Skintifique®, Paris) самостоятелно, за период от два месеца.

Пациентите от група Б прилагат за същия период, други видове бариерни кремове и емолиенти, предлагани българския фармацевтичен пазар, отново за период от два последователни месеца.

Задължения на участника в проучването

1. Да спазват инструкциите, дадени от изследователя, съобразно протокола на проучването.
2. Да посещават всички планирани визити, съобразно протокола на проучването.
3. Да предпазват приложените приложения върху кожата пластири от директен контакт с вода, както и значително преразтягане и отлепване.
4. Да провеждат лечението съобразно инструкциите на лекуващия лекар и протокола.

Ползи от участието в проучването

Вие ще получите лечение и профилактика на Вашето заболяване – дисхидрозиформена екзема. Ще имате възможност да получите данни също за това как Вашият организъм реагира към най-честите алергени, причиняващи контактни алергични реакции, както и алергии с произход от различни козметични средства, използвани в професионалната и битовата среда. Получената информация би била от полза за предпазване от контакт на кожата с определени алергени и дразнещи вещества.

Предвидими неудобства и рискове за участниците:

Прилаганите методи на изследване и лечение се използват рутинно в медицинската практика. При провеждане на епикутанно тестване и положителна реакция кожата реагира със зачервяване, оток и образуване на малки мехурчета на мястото на приложение на алергена в зависимост от силата на реакцията. Тези събития са преходни отзвучават за няколко дни. Макар и рядко, описани са случаи на образуване на хипо- и хиперпигментни преходни петна, на мястото на контакт с алергена, влошаване на хода на съществуваща екзема, както и единични случаи на алергичен шок.

Лекарствата за локално приложение, което включва кортикостероиди и калциневриновите инхибитори, се предлагат на българския фармацевтичен пазар и техните нежелани лекарствени ефекти (в случай на такива), са описани в кратката характеристика на продуктите (КХП). Ако настъпят нежелани ефекти от приложените лекарства, емолиетни или никел-хелаторни кремове, незабавно уведомете лекаря по проучването.

Специфичните протективни кремове (Skintifique®, Paris) са произведени за пациенти с алергия към никел и имат свойството да хелират (свързват) никеловите йони при контакт на кожата с тях, като блокират действието им при сенсibiliзирани пациенти. Всеки пациент ще получи допълнителна листовка с информация относно състава на продуктите и техния производител.

В случай на възникване на нежелани събития във връзка с участието Ви в проучването, лечението, клинично проследяването и грижите за Вас ще бъдат извършени от изследователския екип в това проучване. Участниците са освободени от заплащането на разходите за никел-хелаторните кремове.

Участие и оттегляне от проучването:

Вашето участие в това проучване е напълно доброволно и Вие можете да се оттеглите от него по всяко време безнаказано, без това да се отрази на грижата за Вашето здраве от страна на лекаря.

Изследователят също може да прекрати Вашето участие в проучването от съображения за сигурност, или ако не спазвате правилата и протокола на проучването.

Поверителност на личните данни:

Събраната информация, включително и личните данни на участниците, ще бъдат пазени строго поверително според новият регламент (ЕС) 2016/679 за защита на физическите лица във връзка с обработването на лични данни и относно свободното движение на такива

данни. Подписвайки това информирано съгласие, Вие давате своето разрешение, резултатите от това проучване бъдат използвани за научните цели на това проучване, да бъдат публикувани, като поверителността на данните за Вашата самоличност също ще бъде запазена.

Контакти за допълнителна информация:

Ако по време на проучването възникнат допълнителни въпроси, нужда от разяснения, ако имате проблеми по време на проучването, моля обърнете към Вашия лекар по проучването: Д-р Малена Герговска, Дерматологична клиника „Евродерма“ – София; тел: 0887989082, e-мейл: malena.gergovska@abv.bg

ФОРМУЛЯР ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ:

Проучване: Клинично проучване за проследяване ефекта от приложението на специфични никел-хелаторни кремове върху клиничния ход на протичане и профилактиката на пациенти с дисхидрозиформена екзема

С подписа си по-долу, декларирам, че:

1. Съм получил/а, прочел/а и разбрал/а всички части на това информирано съгласие.
2. Получих отговор на всичките си въпроси.
3. Давам съгласието си за участие в проучването доброволно и че съм свободен/а да се откажа по всяко време, без негативни последствия или загуба на ползи.

Подпис на участника:

Дата:

Подпис на изследвателя:

Дата: