

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Ивелина Аспарухова Йорданова-Василева, д.м.  
Катедра „Дерматология, венерология и алергология“  
Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Плевен

**Относно:** Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“

**На тема:** „Контактно-алергични реакции при дисхидрозиформена екзема“

**Автор:** д-р Малена Йорданова Герговска

Докторант на самостоятелна подготовка в Катедра «Дерматология, Венерология и Алергология» към Медицински факултет на МУ – Плевен

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

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

Определена съм за член на Научно жури по процедура за публична защита на горепосочения дисертационен труд със Заповед № 1147 от 22.05.2018 г. на Ректора на МУ – Плевен проф. д-р Славчо Томов, д.м.н.

Дисертацията на д-р Малена Герговска е написана на 162 страници и включва 23 таблици, 39 фигури, 8 приложения и книгопис с 263 заглавия.

Дисхидрозиформената екзема (ДЕ) е хронично-рецидивираща възпалителна везикуло-булозна дерматоза, засягаща дланите и ходилата. Този специфичен тип палмоплантарна екзема е мултифакторно заболяване засягащо около 10 % от общата популация и представляващо 5-27% от всички случаи на екзема на ръцете. Според някои проучвания, честотата му в определени професионални групи достига до 50%. Диагностичните процедури и терапевтичните възможности при това заболяване са все още ограничени. В повечето случаи то може да се дължи на алергични реакции към различни вещества от външната среда. Въпреки че точният механизъм на действие на контактните алергени в патогенезата му остава неизяснен, контактно-алергичните реакции към редица сенсibiliзиращи субстанции (никел, кобалт, перувиански балсам, парфюми, консерванти и др.) се разглеждат като отключващ фактор за развитие на ДЕ. Хиперсенсibiliзацията към никел е един от най-честите тригери за развитието на ДЕ и засяга 10-12% от населението. Дерматозата ДЕ нарушава качеството на живот на пациентите и води до временна или трайна нетрудоспособност.

**В своя дисертационен труд д-р Герговска проучва** клинично-епидемиологичния и алергологичен спектър на ДЕ за българската популация. В изпълнение на целта на дисертационния труд д-р Герговска си е поставила 7 задачи, сред които: да направи епидемиологично проучване относно честотата на дисхидрозиформената екзема на територията на Република България, като анализира контактната свръхчувствителност установена при пациенти с алергични кожни заболявания за периода 2009-2016 г; да оцени честотата на провокиращите етиологични фактори (микотични инфекции, хиперхидроза, атопия, контактни и хранителни алергени) при ДЕ и да сравни резултатите с данните от световните литературни източници; да проучи връзката на ДЕ с различни фактори от професионалната среда; да определи честотата на алергичната контактна ДЕ с доказана алергия към никел и направи сравнение с данните за свръхчувствителност към други метали, парфюми и консерванти; да проучи системния контактен дерматит при ДЕ и провокиращите го фактори, както и да направи оценка на качеството на живот при пациентите с дисхидрозиформена екзема.

**В изпълнение на тези задачи Д-р Герговска обследва 3 групи пациенти:** Група 1 - 1794 пациента на възраст от 6 до 82 г., с различни форми на алергични заболявания – контактен дерматит (КД), екзема на ръцете (ЕР) и дисхидрозиформена екзема (ДЕ), всички изследвани със стандартната европейска серия за епикутанно тестване (S-1000) по време на националните алергологични кампании в 5 населени места на територията на Република България за периода 2009-2016 г.; Група 2 - 587 пациента на възраст от 7 до 89 год. обследвани в Клиника „Евродерма“ и Клиника по кожни и венерически заболявания към УМБАЛ Плевен за периода 2014 – 2018 г. и Група 3 - 91 пациента от 7 до 71 год. възраст, с поставена диагноза ДЕ и доказана контактна алергия към никел, обследвани в горепосочените лечебни заведения за периода от 01.01.2015 до 31.12.2018 г. За оценка на степента на тежест на отделните клинични симптоми и областта на засягане на кожата при ДЕ, както и оценка на ефекта от прилаганата терапия при пациентите, е използван специфичен стандартизиран индекс DASI (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index). За оценяване качеството на живот на пациентите е приложен валидираният в нашата страна индекс DLQI (Dermatology Life Quality Index). За оценка наличието на палмарна хиперхидроза е използвана визуална 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). От лабораторните методи са използвани епикутанно алергологично тестване с европейска стандартна серия и специализирани серии алергени (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) както и Културелно микологично изследване на селективната хранителна среда Sabouraud Dextrose. Статистическата обработка на данните е извършена чрез статистическия пакети IBM SPSS Statistics 21.0.0 и Statgraphics Plus for Windows и EXCEL. Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи е осъществена 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  $p < 0.05$ . За описание на получените резултати са използвани параметрични и непараметрични методи, описание на качествени и количествени променливи величини, вариационен корелационен и дисперсионен анализ.

**В резултат от собствени проучвания** в първата група пациенти д-р Герговска установява, че сред Българската популация е най-висока честотата на пациентите с различни форми на Алергичен контактен дерматит (АКД) в младежка и активна възраст, следвани от тези в зряла възраст (18-44 г.), като разпределението на пациентите по пол показва преваляване на женския пол. Почти еднаква е честотата на двете форми на Контактен дерматит – Екземата на ръцете (ЕР) и Алергичен контактен дерматит (АКД), а половината от пациентите с ЕР (50,7%) имат контактна сенсibilизация към един или повече от тестваните алергени от европейската стандартна серия, като 15% от тях показват полисенсibilизация. Сравнението на алергенната свръхчувствителност при пациентите само с ЕР спрямо другите форми на АКД демонстрира като най-разпространена алергията към никел сред останалите контактни алергени, следвана от кобалт, калиев бихромат, перувиански балсам, парфюм микс I, парфюм микс II. 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. Във втората група обследвани пациенти е разширен и задълбочен анализа върху характеристиките на ДЕ, като форма на ЕР, като са анализирани пациенти с различните видове ЕР, а класифицирането им в отделните клинични форми е направено съобразно приетият български консенсус за ЕР. Данните от това проучване определят никела като водещ етиологичен фактор в развитието на различните форми на ЕР и показват високата честота на свръхчувствителност към останалите често срещани алергени – аромати и консерванти. Направена е оценка и на честотата на контактните алергени от професионалната среда на пациентите с ДЕ, посредством епикутанно тестване със специализирани /целеви/ серии - козметична, фризьорска и акрилати. От получените

резултати се установява, че работната среда е източник на контактни алергени, които могат да се приемат за важен фактор за етиологията и рецидивите на ДЕ, най-често парафенилендиамин при фризьори, тимерозал и пропиленгликол при козметичи и колофон и хидроксипропил метакрилат при маникюристи. Получените резултати в серията от 147 пациента с различни форми на ЕР, определят по-висока честота на микотичната инфекция на стъпалото при пациентите с ДЕ, сравнена с тази при тези с други форми на ЕР, като определят микозата като определящ фактор за развитието на ДЕ и т.нар. „id“-реакции. Доказва се висока честота на съпътстващ Атопичен дерматит и Респираторна атопия при пациентите с ДЕ, спрямо останалите групи пациенти с ЕР. Анализирването на шестте дименсии на въпросника за качество на живот DLQI показва, че негативно са повлияни всички активности на индивидите, като най-силен е ефектът върху социалната им функция „работа и училище“ (73%), следвана от физическата „симптоми и усещания“ и „терапия“ (60%). На 60-ия ден от проведено лечение, подобрението за всичките шест дименсии е очевидно, като в най-голяма степен това се отчита при „терапия“ (с 50%) - безспорен факт за ефективна терапевтична схема прилагана при болните, включваща освен локални кортикостероиди и калциневрин инхибитори, така също и специфични протективните никел-хелаторни кремове. На настоящия етап в България единични са публикациите с резултати от проучвания за КЖ в дерматологията, ето защо проведеното изследване върху качеството на живот при обследваните групи пациенти е с научно-приложен и потвърдителен характер.

Тези констатации на докторантката водят до изводите на дисертационния труд, а именно – АКД е фактор за развитието на ЕР, среща се два пъти по-често при жените, отколкото при мъжете и започва в ранна възраст. ЕР варира от 2 до 8,9% от всички случаи на АКД, като патогенезата е мултифакторна, от значение е наличието на АД и/или на екзогенни фактори като контактни алергени и иританти. При сравнението на алергенната свръхчувствителност 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%. При обсъждането на получените резултати, дисертантката прави съпоставка между получените от нея данни с тези, които са известни от научната литература и демонстрира умения за анализ и логични обяснения.

Резултатите от своите изследвания във връзка с дисертационния и труд докторантката е публикувала в 7 научни статии - 4 в български списания и 3 в чужбина, в 4 от които д-р Герговска е първи автор и е изнесла в 7 доклада в научни форуми, 3 в България и 4 в чужбина. Счита, че получените данни и резултатите от този дисертационен труд, убеждават в достойнствата на научната разработка. За приоритетни научни приноси на дисертационния труд на д-р Герговска счита следните: За пръв път в България е проведено епидемиологично проучване относно честотата и алергенната свръхчувствителност при ДЕ; За пръв път в България е оценена честотата на провокиращите етиологични фактори при екзема на ръцете и са установени особеностите в българската популация; 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; 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. На базата на собствени проучвания е изследвана връзката на ДЕ с професионалните фактори за отчитането им при провокиране на рецидивите. Направен е анализ на връзката между тежестта на клиничната изява и качеството на живот при пациентите с ДЕ.

**Оценявам положително дисертационния труд на д-р Малена Герговска** - темата е актуална и дисертабилна с ясно и точно формулирана цел, адекватно изпълнени задачи и добре формулирани изводи. Считам, че дисертационният труд „Контактно-алергични реакции при дисхидрозиформена екзема“ има необходимите качества и приносен характер. Резултати от подобно проучване в България не са публикувани до момента, което прави оригинален характера на проведеното изследване. Получените резултати доказват ефекта на протективните никел-хелаторни кремове, като превантивна мярка за развитието на рецидив на дисхидрозиформена екзема при пациенти с контактна алергия към никел, в сравнение с ефекта от приложението на другите бариерни кремове и емолиенти, прилагани при същата конвенционална терапия на дисхидрозиформена екзема.

В заключение, препоръчвам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” на д-р Малена Йорданова Герговска.



Доц. д-р И. Йорданова, д.м.

06.07.2018 г.