



БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Николай Цанков

EDITOR IN CHIEF

Nikolay Tsankov

НАУЧНИ СЕКРЕТАРИ

Мирослава Кадурина

Снежина Василева

SCIENTIFIC SECRETARY

Miroslava Kadurina

Snejina Vassileva

ТЕХНИЧЕСКИ СЕКРЕТАР

Иван Богданов

TECHNICAL SECRETARY

Ivan Bogdanov

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Гриша Матеев

Димитър Господинов

Евгения Христакиева

Жана Казанджиева

Кирил Праматаров

Румяна Янкова

Стоян Тонев

EDITORIAL BOARD

Grisha Mateev

Dimitar Gospodinov

Evgenia Hristakieva

Jana Kazandjieva

Kiril Pramatarov

Rumiana Yankova

Stoyan Tonev

ОБЗОР

ТРИХОСКОПИЯ НА ПЪРВИЧНИТЕ ЦИКАТРИЦИАЛНИ АЛОПЕЦИИ - СЪВРЕМЕННИ ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ
Росен В. Арсов, Ивелина А. Йорданова 3

КЛАСИЧЕСКИ И ПО-СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ СРЕЩУ PCR МЕТОДИКАТА В ДИАГНОСТИКАТА НА ДЕРМАТОФИТНИТЕ ИНФЕКЦИИ
Лилия Г. Зисова, Гургана З. Въжева 8

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЛИЯНИЕ НА ACNE VULGARIS ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ
Десислава Д. Цветанова, Ивелина А. Йорданова, Петкана А. Христова, Димитър К. Господинов 15

КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА КОНТАКТНАТА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ В РЕГИОНА „ПЛЕВЕН-РУСЕ“ ЗА ПЕРИОДА 2009 Г. – 2018 Г.
Климентина Д. Господинова, Жана С. Казанджиева 22

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

УРТИКАРИАЛЕН ВАСКУЛИТ, ЛЕКУВАН С DIAMINODIPHENYL SULFONE
Мартина Т. Янева, Мирослава И. Кадурин, Здравка В. Демерджиева, Развигор Б. Дърленски 31

WOOLLY HAIR NEVUS В СЪЧЕТАНИЕ С ПИГМЕНТЕН МОЗАИЦИЗЪМ ПО ХОДА НА ЛИНИИТЕ НА БЛАШКО
Анджи А. Чепилев, Георги П. Папов, Десислава Г. Николаева, Калоян И. Нацов, Надежда В. Димчова, Иван А. Богданов 35

КОНГРЕСИ

28 КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКАТА АКАДЕМИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ, МАДРИД, 9-13 ОКТОМВРИ 2019 Г.
Веселина Бельова 39

XX ЮБИЛЕЙНА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ НА БДД, 26-29 СЕПТЕМВРИ, АЛБЕНА
Мартина Т. Янева 40

ИНТЕРВЮ С ПРОФ. АНДРЕЮ ФИНЛИ, АЛБЕНА, 28.09.2019
Карен Мануелян, Иван Богданов 41

ХРОНИКА

29 ОКТОМВРИ - СВЕТОВЕН ДЕН НА ПСОРИАЗИСА
Иван Богданов 47

REVIEW

TRICHOSCOPY IN PRIMARY CICATRICIAL ALOPECIAS - NOVEL DIAGNOSTIC OPTIONS
Rosen V. Arsov, Ivelina A. Yordanova 3

CLASSIC AND MORE MODERN METHODS VS PCR METHODOLOGY IN THE DIAGNOSTICS OF THE DERMATOPHYTE INFECTIONS
Liliya G. Zisova, Gergana Z. Vazheva 8

ORIGINAL ARTICLES

INFLUENCE OF ACNE VULGARIS ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
Desislava D. Tsvetanova, Ivelina A. Yordanova, Petkana A. Hristova, Dimitar K. Gospodinov 15

CLINICAL AND EPYDEMIOLOGICAL ANNALISYS OF CONTACT HYPERSENSITIVITY IN THE REGION OF THE CITIES PLEVEN AND ROUSSE DURING THE PERIOD 2009 – 2018
Klimentina D. Gospodinova, Jana S. Kazandjieva 22

RARE CLINICAL CASES

TREATMENT OF URTICARIAL VASCULITIS WITH DIAMINODIPHENYL SULFONE
Martina T. Yaneva, Miroslava I. Kadurina, Zdravka V. Demerdjieva, Razvigor B. Darlenski 31

WOOLLY HAIR NEVUS WITH PIGMENTARY MOSAICISM FOLLOWING BLASCHKO LINES
Andji A. Chepilev, Georgi P. Pashov, Dessislava G. Nikolaeva, Kaloyan I. Natsov, Nadezhda V. Dimchova, Ivan A. Bogdanov 35

CONGRESSES

28 CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY, MADRID, OCTOBER 9-13, 2019
Veselina Beliova 39

XX ANNUAL NATIONAL CONFERENCE OF BULGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY, 26- 29 SEPTEMBER, ALBENA
Martina T. Yaneva 40

INTERVIEW WITH PROFESSOR ANDREW FINLAY, ALBENA 28.09.2019
Karen Manueljan, Ivan A. Bogdanov 41

CHRONIC

29 OKTOBER- WORD PSORIASIS DAY
Ivan A. Bogdanov 47

ОБЗОР

ТРИХОСКОПИЯ НА ПЪРВИЧНИТЕ ЦИКАТРИЦИАЛНИ АЛОПЕЦИИ - СЪВРЕМЕННИ ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Росен В. Арсов*, Ивелина А. Йорданова*

*Катедра по Дерматология, Венерология и Алергология, МФ, МУ Плевен
rosen_arsov@abv.bg

TRICHOSCOPY IN PRIMARY CICATRICAL ALOPECIAS - NOVEL DIAGNOSTIC OPTIONS

Rosen V. Arsov*, Ivelina A. Yordanova*

*Department of Dermatology, Venerology and Allergology, Faculty of Medicine,
Medical University, Plevan*
rosen_arsov@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Първичните цикатрициални алопеции (ПЦА) са група заболявания, характеризиращи се с деструкция на пило-себацейните фоликули на скалпа и замаяната им с цикатрициална тъкан, което води до необратима загуба на коса. Диагнозата се поставя на базата на анамнестични, клинични и хистологични данни. Клиничната диагноза на ПЦА е трудна, особено в ранен етап. Трихоскопията (дерматоскопия на скалпа) дава ново измерение на диагностиката на ПЦА. Познаването на трихоскопските „знаци“ и констелации, които съпътстват еволюцията на тези състояния дава нови диференциално-диагностични възможности и позволява по-ранна диагноза и терапия. Трихоскопията предоставя ценна връзка между клиничната и хистологичната диагноза, полезна е за правилно определяне на мястото за биопсия.

Ключови думи: трихоскопия, първични цикатрициални алопеции

ABSTRACT

Primary cicatricial alopecia (PCA) represent a group of diseases characterized by the destruction of the pilo-sebaceous follicles of the scalp and their replacement by cicatricial tissue, leading to irreversible hair loss. The diagnosis is made on the basis of clinical, anamnestic and histological data. Clinical diagnosis of PCA is difficult, especially at an early stage. Trichoscopy (scalp-dermatoscopy) gives a new dimension to the diagnosis of

PCA. Knowledge of the trichoscopic “signs” and constellations that accompany the evolution of these conditions gives new differential diagnostic capabilities and allows for earlier diagnosis and treatment. Trichoscopy provides a valuable link between clinical and histological diagnosis, it is useful for correctly determining the location of a biopsy.

Key words: trichoscopy, primary cicatricial alopecias

ВЪВЕДЕНИЕ

Цикатрициалните алопеции се дължат на необратима увреда на епителните „stem cells“ локализирани в т.нар. „bulge“ регион на космения фоликул. Патогенетично те се развиват в резултат на възпалителни механизми (вкл. в контекста на автоимунно заболяване). Първичните цикатрициални алопеции (ПЦА) са група заболявания, характеризиращи се с деструкция на пило-себацейните фоликули на скалпа и замаяната им с цикатрициална тъкан, което води до необратима загуба на коса [1]. При ПЦА косменият фоликул се явява като ключов таргет за автоагресивния имунитет. Те се срещат в съотношение 4:1 спрямо вторичните цикатрициални алопеции и често представляват диагностично и терапевтично предизвикателство за дерматолога. Едновременно с това ПЦА променят качеството на живот, самооценката и социалната активност на пациентите.

Диагнозата ПЦА е трудна, особено в ранен етап на заболяването. Тя се поставя на базата

на детайлна анамнеза, възрастта на пациента, началото на заболяването, свързани симптоми и коморбидности, както и клиничната находка по отношение на цялостното окосмяване и кожните придатъци. Клинично ПЦА се характеризира с изглаждане и пълно заличаване на видимите отвори на космите (ostia folliculare) в алопетичните полета, съпроводено или не от атрофия на епидермиса [1, 2]. Възпалителният процес може да протича субклинично, поради което алопекцията да прогресира постепенно и без ясни симптоми за дълъг период от време, което прави невъзможно точното определяне началото на болестта. Клиничната находка често е оскъдна или липсва [3, 4]. В други случаи загубата на коса прогресира бързо и е съпроводена със силен сърбеж, парене и болка. Засегнатите области на скалпа може да показват дискретни признаци на възпаление, като зачервяване, лющене, засилена или намалена пигментация, пустули, фоликулитни изменения [5,6]. В същото време скалпът в норма и патология предоставя изключително разнообразие от находки. Възможностите за наблюдението и оценката им обаче са ограничени, поради малките им размери, поради което по-голяма част от тези знаци остават „невидими“ с невъоръжено око.

Диагнозата ПЦА се потвърждава хистологично посредством кожна биопсия на скалпа. При необходимост се използват специални оцветявания и директна имунофлуоресценция. Хистопатологично, според вида на възпалителните клетки, които разрушават космения фоликул по време на активната фаза на болестта, ПЦА се разделят на подгрупи, характеризиращи се с преобладаване на различен клетъчен тип в перифоликуларния възпалителен инфилтрат - предимно лимфоцитен, неутрофилнен или такъв от смесен тип. Цикатрициални алопеции, които се характеризират с предимно лимфоцитен инфилтрат са: Lichen planopilaris (LPP), Фронтална фиброзираща алопекция (ФФА), Pseudopeladea Brocq (PPB), Lupus erythematosus chronicus discoides (LECD), Alopecia mucinosa (AM) и Централна центрифугална цикатрициална алопекция (ЦЦА) характерна за афро-американците [5]. Цикатрициалните алопеции с предимно неутрофилно възпаление включват: Folliculitis decalvans (FD) и Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (FPCAS), познат още като Дисекиращ целулит на скалпа или болест на Hoffman. Към ПЦА със смесен лимфоплазмоцитен, примесен с неутрофилни левкоцити, възпалителен инфилтрат се причислява Folliculitis keloidalis nuchae. В групата на ПЦА най-често са LPP, LECD, PPB и FD [4].

Потвърждаването на диагнозата ПЦА посредством кожна биопсия е особено ценно в ранните етапи от развитието на заболяването. Често обаче точният момент за ранна диагноза може да бъде пропуснат или хистологичната диагноза да е неспецифична. От ключово значение е избора на мястото на кожната биопсия. Между клиничната диагноза и хистологията често се намира т.нар. „сива зона“. Този обзор е насочен към „осветляването“ ѝ посредством съвременните възможности на трихоскопията.

Трихоскопията (дерматоскопия на скалпа) е неинвазивен метод, който лесно и удобно се изпълнява в амбулаторни условия и дава ново измерение на наблюдението на косата и кожата на скалпа. Този диагностичен метод използва различни увеличения (x10, x20, x60, x200), които дават висококачествени изображения и различна светлина – поляризирана светлина, светлина на Wood. Прилага се техника на „суха трихоскопия“ и трихоскопия под имерсия [7].

Систематизирането на трихоскопските наблюдения през последните години довежда до идентифицирането на специфични „знаци“ и констелации, характерни за отделните нозологични единици и отличаване на нормалната находка от патологичната. Несъмнена и съществена практическа полза в това отношение представляват възможностите за интерпретация и ранна диагноза на някои цикатрициални алопеции и диференциалната диагноза между цикатрициални и нецикатрициални алопеции с помощта на трихоскопските знаци [8,9,10,11,12] Трихоскопията предоставя ценна връзка между клиничната и хистологичната диагноза. В процес на изучаване и разработка са също корелации между хистологичната и трихоскопската картина [13, 14, 15, 16, 17]. Трихоскопията позволява също да се избере правилно зоната на скалпа за биопсия [18, 19, 20, 21, 22]

В този обзор са обхванати основните трихоскопски находки при най-важните ПЦА.

Описани са и специфичните за определена диагноза знаци.

Трихоскопските знаци биват:

1. *Интрафоликуларни знаци* - отнасят се до пило-себацейния фоликул и косменото стъбло
2. *Интра- и перифоликуларната кератинизация*
3. *Пигментни знаци* - перипиларни знаци, инконтиненция на пигмент
4. *Съдови знаци* - състоянието на повърхностния и по-дълбокия интрадермален васкуларен плексус
5. *Интерфоликуларни знаци* - множество други характеристики като дебелина и плътност на кожата, признаци за възпаление, атрофия, хипертрофия, фиброза, потни жлези [19, 20, 21].

Основополагаща и обща трихоскопска находка при ПЦА е отсъствието на фоликуларни остиуми, което се наблюдава при всички ПЦА [10]. Изключение прави само LECD в ранните стадии от развитието си. Трихоскопската диагностика разкрива множество знаци, характерни за отделните диагнози [9,12,13].

Лимфоцитни Първични цикатрициални алопеции

Lichen planopilaris (LPP):

Трихоскопски липсата на фоликуларните остиуми при LPP се визуализира като виолетово-бели участъци със синьо-сиви точки, които отразяват перифоликуларна инконтиненция на пигмент, фибротични бели точки в по-късните стадии, които представляват цикатризирали фоликули и перифоликуларен еритем с нерегулярна дилатирана капилярна мрежа [15, 19]. Най-често срещаният модел на пигментация е млечно-червен [17]. Перифоликуларното възпаление при LPP е причина за специфичната за това заболяване тубуларна хиперкератоза и формирането на перипиларни „отливки“ по ръба на лезиите. Тази находка помага за диференцирането на LPP от LECD [23].

Graham-Little-Piccardi-Lasseur Syndrome (GLPLS) е вариант на LPP. Представлява рядка нозологична единица, характеризираща се със симптоматичната триада: мултифокална прогресивна цикатрициална алопеция на скалпа, нецикатризираща загуба на космите в аксилите и пубичния регион и фоликуларни папули по кожата на торса и крайниците. При GLPLS дерматоскопските признаци на скалпа не се отличават от тези при класическия LPP. Трихоскопията на аксиларните и пубичния региони демонстрира атрофични, тънки терминални косми, без признаци на цикатризиране [24, 25].

Фронтална фиброзираща алопеция (ФФА):

Тя се характеризира с липса на фоликуларни остиуми, т. нар. „lonely hair“ – единични косми и липса на велусни косми [26, 27]. Важно е да се отбележи, че в ранните етапи от развитието на болестта велусните косми са налични. Откриват се също черни точки, счупени косми и pili torti. Наблюдава се умерено изразена хиперкератоза в областта на фронтотемпоралната линия на растежа [28]. За разлика от тази находка в областта на бакенбардите хиперкератоза се наблюдава рядко [24]. Съобщава се за сигнификантна трихоскопска корелация между плътността на хиперкератотичната перипиларна отливка и степента на лимфоцитна инфилтрация [29]. Счита се, че наличието на перифоликуларен еритем е директен маркер за активността на ФФА [26].

Lupus erythematosus chronicus discoides (LECD)

Предоставя богата и разнообразна трихоскопска находка, като някои от наблюдаваните знаци при LECD се считат специфични за тази диагноза. Характерна е липсата на фоликуларни остиуми, налице е тъмнокафяво до синьо-сиво мрежовидно оцветяване разположено интерфоликуларно за разлика от LPP, където пигментът е концентриран около фоликулите [17, 19]. При LECD се наблюдават перифоликуларни белезникави ореоли, фоликуларни кератотични запушалки по периферията на плаките и телеангиектазии [16]. Разклонените капиляри (arborizing blood vessels) са характерна находка при LECD [11]. Според Tosti et al. червени точки и жълти точки също са специфични находки при LECD. Червените точки са добър прогностичен индикатор и показват възможен растеж на косата [30]. Жълтите точки са големи, добре ограничени и малобройни. Те са характерни за активната фаза на заболяването и са кафеникаво-жълти на цвят, с двоен контур. С напредването на болестта тези структури стават по-бледи и слабо разграничени. Наличието на тънки разклонени съдове, излизащи радиално от голяма жълта точка, находка, известна като „червен паяк в жълта точка“ е характера за префибротичния стадий на заболяването [8, 9, 17, 24, 25].

Lupus erythematosus systematisatus (LES)

Засягането на косата и скалпа при Lupus erythematosus systematisatus (LES) може да се прояви като цикатрициална или нецикатрициална алопеция. Най-честата трихоскопска находка на скалпа при LES са дебели разклонени капиляри, черни точки, тъмнокафява до синьо-сива мрежовидна пигментация [19, 31].

Псевдопелада на Brocq

Трихоскопски псевдопелада на Brocq се характеризира с липсата на фоликуларни остиуми [11,14]. Тъй като обикновено не се наблюдават други специфични трихоскопски находки псевдопеладата на Brocq е диагноза на изключване [19]. Виждат се малки хипопигментирани участъци с малобройни фоликули и дистрофични косми. Цикатрициалните лезии се описват с цвят на слонова кост или като „стъпки в снега“ [22].

Централна центрифугална цикатрициална алопеция (ЦЦЦА)

При тази диагноза, характерна за афро-американците трихоскопски се наблюдава сиво-бяло перипиларно хало. Тази трихоскопска находка е специфична за ЦЦЦА във всички клинични стадии [31,32]. Хистологично съот-

ветства на ламеларна перифоликуларна фиброза [33,34].

Alopecia mucinosa s. Mucinosi follicularis (AM)

Рядко заболяване на кожата, характеризиращо се с дегенерация на космените фоликули, поради натрупване на муцин в пилосебацейната единица, с асоциирани възпалителни промени. Характерна трихоскопска находка при тази диагноза са разширените фоликуларни остиуми [14].

Неутрофилни първични цикатрициални алопеции

Folliculitis decalvans (FD)

Класическата трихоскопска картина представя множество косми (> 5), излизащи от един остиум [34]. Хиперкератозата е признак перифоликуларно възпаление. В интерфоликуларната област се наблюдават „усукани капилярни бримки“. Неактивните цикатрициални лезии са розово-бели на цвят, с липсващи фоликуларни отвори и фибротични бели точки [19]. Наблюдават се папули, пустули, възли, ексудация и крусти. Фоликуларни пустули по активния ръб са по-многобройни при тежките случаи. Трихоскопската находка кореспондира с тежестта на заболяването [14].

Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (FPCAS)

Характерните жълти точки, наблюдавани при тази диагноза, имат триизмерен вид и наподобяват сапунени мехурчета, със или без косъм. Типични са за това състояние и не се наблюдават при други цикатрициални и нецикатрициални алопеции. Наблюдават се при почти всички пациенти по време на активната фаза на заболяването [30,32]. Пациентите с FPCAS имат множество възпалителни папули, абсцеси и кисти [14,35,36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прилагането на трихоскопията на скалпа при ПЦА разкрива множество знаци и констелации, характерни или специфични за отделните диагнози. Познаването им позволява по-ранна диагноза, дава нови диференциално-диагностични възможности, помага за правилно избиране мястото на биопсия. Трихоскопията предоставя ценна връзка между клиничната и хистологичната диагноза.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Василева С. Придобити алопеции. GP News, 2014; 6: 8-9.
2. Господинов Д. Цикатризиращи алопеции.

Пленарен доклад. IV-ти Мастър клас по заболявания на космено-мастния фоликул 8-9.06.2018, София

3. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia and Graham-Little syndrome. J Am Acad Dermatol. 2016; 75(6):1081-1099.
4. Rigopoulos D., Stamatiou G., Ioannides D. Primary scarring alopecias. Curr Probl Dermatol. 2015; 47: 76-86.
5. Nair PA, Singhal R., Pariath K. Primary idiopathic pseudopelade of Brocq in a young child. Int J Trichology, 2017; 9(3):113-115.
6. Kanti V., Röwert-Huber J., Vogt A. et al. Cicatricial alopecia. J Dtsch Dermatol Ges. 2018; 16(4): 435-461.
7. Karadag Köse Ö., Güleç AT. Evaluation of a handheld dermatoscope in clinical diagnosis of primary cicatricial alopecias. Dermatol Ther. 2019; 9(3): 525-535.
8. Johnson CM, Miteva M. Alopecia Areata on vertex as a potential pitfall for misdiagnosis of Central centrifugal cicatricial alopecia in African-American women. Int J Trichology, 2017; 9(2): 73-75.
9. Herskovitz I., Miteva M. Central centrifugal cicatricial alopecia: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016; 9:175-181.
10. Errichetti E., Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: a practical overview. Dermatol Ther. 2016; 6(4): 471-507.
11. Chiramel MJ, Sharma VK, Khandpur S. et al. Relevance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia: A cross-sectional study from North India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016; 82(6):651-658.
12. Starace M., Loi C., Bruni F. et al. Erosive pustular dermatosis of the scalp: Clinical, trichoscopic, and histopathologic features of 20 cases. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(6):1109-1114.
13. Thakur BK, Verma S., Raphael V. Clinical, trichoscopic, and histopathological features of primary cicatricial alopecias: a retrospective observational study at a tertiary care centre of North East India. Int J Trichology, 2015; 7(3):107-112.
14. Park J., Kim JJ, Kim HU et al. Trichoscopic findings of hair loss in Koreans. Ann Dermatol. 2015; 27(5):539-550.
15. Abedini R, Kamyab Hesari K., Daneshpazhooh M. et al. Validity of trichoscopy in the diagnosis of primary cicatricial alopecias. Int J Dermatol. 2016; 55(10):1106-1114.
16. Qi S., Zhao Y., Zhang X. et al. Clinical features of primary cicatricial alopecia in Chinese patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014; 80(4):306-312.
17. Ankad BS., Beergouder SL., Moodalgiri VM. Lichen planopilaris versus discoid lupus erythematosus: a trichoscopic perspective. Int J Trichology. 2013; 5(4):204-207.
18. Shim WH., Jwa SW., Song M. et al. Dermoscopic approach to a small round to oval hairless patch on the scalp. Ann Dermatol. 2014; 26(2):214-220.
19. Eftekhari H., Azimi SZ, Rafiei R. et al. Dermoscopic features of lichen planopilaris in Northern Iran: a prospective observational study. Int J Dermatol. 2019; doi: 10.1111/ijd.14589.
20. Tavares IR, Weffort F., Duque-Estrada B.

- et al. Ingrown hairs: a recurrent trichoscopic feature in scarring alopecias. *Skin Appendage Disord.* 2018; 4(3):174-176.
21. Jain N., Doshi B., Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology.* 2013; 5(4):170-178.
 22. Miteva M., Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(10):1299-1303.
 23. Martínez-Velasco MA, Vázquez-Herrera NE, Misciali C. et al. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index: a trichoscopic visual scale that correlates thickness of peripilar casts with severity of inflammatory changes at pathology. *Skin Appendage Disord.* 2018; 4(4):277-280.
 24. Nikam VV, Mehta HH. A nonrandomized study of trichoscopy patterns using nonpolarized (contact) and polarized (noncontact) dermatoscopy in hair and shaft disorders. *Int J Trichology.* 2014; 6(2):54-62.
 25. Mathur M, Acharya P, Karki A et al. Tubular hair casts in trichoscopy of hair and scalp disorders. *Int J Trichology.* 2019; 11(1):14-19.
 26. Cervantes J., Miteva M. Distinct trichoscopic features of the sideburns in frontal fibrosing alopecia compared to the frontotemporal scalp. *Skin Appendage Disord.* 2018; 4(1):50-54.
 27. Kumaran MS, Razmi TM, Vinay K. et al. Clinical, dermoscopic, and trichoscopic analysis of frontal fibrosing alopecia associated with acquired dermal macular hyperpigmentation: A cross sectional observational case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79(3):588-591.
 28. Toledo-Pastrana T., Hernández MJ, Camacho Martínez FM. Perifollicular erythema as a trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology.* 2013; 5(3):151-153.
 29. Starace M., Brandi N., Alessandrini A. et al. Frontal fibrosing alopecia: a case series of 65 patients seen in a single Italian centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(2):433-438.
 30. Cervantes J., Hafeez F., Miteva M. Blue-white veil as novel dermatoscopic feature in discoid lupus erythematosus in 2 African-American patients. *Skin Appendage Disord.* 2017; 3(4):211-214.
 31. Suchonwanit P., Udompanich S., Thadanipon K. et al. Trichoscopic signs in systemic lupus erythematosus: a comparative study with 109 patients and 305 healthy controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(4):774-780.
 32. Lima CDS, Lemes LR, Melo DF. Yellow dots in trichoscopy: relevance, clinical significance and peculiarities. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(5):724-726.
 33. Miteva M., Tosti A. Dermatoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(3):443-449.
 34. Ocampo-Garza J., Tosti A. Trichoscopy of dark scalp. *Skin Appendage Disord.* 2018; 5(1):1-8.
 35. Doytcheva K., Tan T., Guitart J. et al. Naked hair shafts as a marker of cicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol.* 2018; 40(7):498-501.
 36. Miteva M., Tosti A. Central centrifugal cicatricial alopecia presenting with irregular patchy alopecia on the lateral and posterior scalp. *Skin Appendage Disord.* 2015; 1(1):1-5.

КЛАСИЧЕСКИ И ПО-СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ СРЕЩУ PCR МЕТОДИКАТА В ДИАГНОСТИКАТА НА ДЕРМАТОФИТНИТЕ ИНФЕКЦИИ

Лилия Г. Зисова, Гергана З. Въжева

*Katedra по дерматология и венерология, МФ, МУ – Пловдив, гр. Пловдив
lzisova@abv.bg*

CLASSIC AND MORE MODERN METHODS VS PCR METHODOLOGY IN THE DIAGNOSTICS OF THE DERMATOPHYTE INFECTIONS

Liliya G. Zisova, Gergana Z. Vazheva

*Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine,
University of Medicine – Plovdiv
lzisova@abv.bg*

РЕЗЮМЕ

Дерматомикозите на ноктите, скалпа и гладката кожа са едни от най-често срещаните гъбични инфекции. Тяхната идентификация и получаването на акуратна диагноза е необходимо при избора на правилен антимикотик и успешното лечение. За тази цел в настоящия обзор са разгледани и сравнени всички методи за диагностика на дерматофитни инфекции – класическите (директна микроскопия, културелно изследване – „златен стандарт”, лампа на Wood), по-модерните методи (флуоресцентен препарат, дерматоскопия, хистология, имунологични методи, MALDI-TOF-MS) и молекулярните методи – PCR и PCR в реално време. Направен е литературен преглед на някои от най-забележителните проучвания до момента, сравняващи PCR методиката с конвенционалните методи на диагностика на дерматофитните инфекции.

Ключови думи: дерматофити, конвенционални методи, PCR, PCR в реално време

ABSTRACT

Dermatomycoses of nails, scalp and skin are ones of the most common fungal infections. Their identification and accurate diagnosis is necessary when selecting the right antimycotic medication and the successful treatment. Therefore, in the present overview we have described and compared all methods of diagnosis of dermatophyte infections - from the classical (direct microscopy, culture study - “gold standard” and Woodlamp), more modern methods (fluorescent microscopy,

dermatoscopy, histology, immunological methods and MALDI-TOF-MS) and molecular methods - PCR and real-time PCR. As well as, a literature review of some of the most remarkable studies in the field at the moment, comparing the PCR methodology with the conventional methods for diagnostic of the dermatophyte infections.

Keywords: dermatophytes, conventional methods, PCR, real-time PCR

ВЪВЕДЕНИЕ

Повърхностните микози, засягащи ноктите, гладката кожа и скалпа, представляват най-честата клинична манифестация на микози при хората и засягат поне веднъж в живота почти 25% от населението по света. Най-честите етиологични причинители са дерматофитите, но такива могат да бъдат също дрождите и плесените. Класическите конвенционални методи за диагностика на тези инфекции са директната микроскопия, културелното изследване и лампа на Wood (в някои случаи). Поради недостатъчната им чувствителност и специфичност, молекулярните методи стават все по-широко използвани в наши дни.

Полимеразната верижна реакция (PCR) е лабораторна техника за амплификация на специфичен ДНК участък. Нейното използване за диагностиката на гъбични инфекции за момента е ограничено, но поради добрите резултати, намаленото време до получаване на резултат, високата специфичност и чувствителност на

метода, тя все повече става метод на избор за доказване на дерматомикози [1,2].

СЪЩНОСТ НА ГЪБИЧНИТЕ ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ДЕРМАТОФИТИ

Дерматофитите представляват най-многобройната и широко разпространена група от всички микози и имат способността да проникват в кератин-съдържащите структури на хората и животните, причинявайки инфекции, които обикновено са ограничени до корнеоцитите на епидермиса, космите и ноктите.

Природен резервоар на дерматофитите е почвата, където те живеят като сапрофити (напр. *Microsporum gypseum*, *Microsporum nanum*). Но съществуват и видове, които са строго приспособени към паразитен начин на живот (напр. *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*). Според източника на инфекцията дерматофитите могат да бъдат разпределени в три групи – антропофилни, зоофилни и геофилни. Съответно при антропофилните, източник на инфекцията е друг човек, при зоофилните – заразено животно, геофилните – почвата. Някои дерматофити могат да се причислят към две групи, според местообитанието си. Патогените, причиняващи кожни микози, са главно антропофилните и зоофилните видове от род *Trichophyton* (Т.), *Microsporum* (М.) и *Epidermophyton* (Е.). Най-често срещаните причинители са *T. rubrum*, *T. interdigitale* (*mentagrophytes* var. *interdigitale*), *M. canis*, *M. audouinii*, *T. tonsurans* и *T. verrucosum* [3,4,5,6,7].

Антропофилните видове дерматофити са добре приспособени към гостоприемника и имунологичният отговор, който предизвикват, е минимален. Точно това ги прави толкова трудни за елиминиране. Типични примери са *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. Необходимо е продължително лечение, което има своите странични ефекти. Именно затова, тяхното прецизно диагностициране е от голямо значение преди започване на терапията. Зоофилните видове предизвикват инфекции при животните без сериозна възпалителна реакция, но при заразяване на човек се развива значителна такава. Дори в редки случаи имуният отговор е толкова силен, че може да се наблюдава спонтанно самоизлекуване. Примери за такива дерматофити са *Trichophyton*

verrucosum, *Microsporum canis*. Геофилните видове водят до заболявания у човека много по-рядко, а пример е *Microsporum gypseum* [3,4,6].

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И ДИАГНОСТИКА

При съмнение за гъбична инфекция, диагнозата задължително трябва да бъде потвърдена чрез лабораторно, или друго изследване. Правилната етиотропна терапия на дерматомикозите, изисква точна етиологична диагноза.

Успешната лабораторна диагностика на микотичните инфекции зависи до голяма степен от правилното вземане на материала за изследване. Неправилно взет, съхранен и изпратен материал е предпоставка за пропусната, или грешна диагноза.

Понастоящем, в диагностиката на дерматомикозите се използват, както конвенционални, така и по-съвременни диагностични методи.

Конвенционалните методи включват класическите методи - директно микроскопско изследване, културелното изследване (посевка върху специфичен агар – най-често Sabouraud agar), лампа на Wood [3,4]. Към по-съвременните диагностични методи за доказване на дерматофитни инфекции спадат: флуоресцентен препарат, дерматоскопия, хистологично изследване, имунологични методи, молекулярно-генетични методи - PCR (Polymerase chain reaction) и нейните модификации [8,9].

Директно микроскопско изследване

Методът се използва в ежедневната дерматологична практика. При това изследване липсва специфичност. То дава информация, за наличие или липса на микотична инфекция, но не и за етиологичния причинител. За визуализиране на гъбичните клетки и елементи е необходима обработка на кератинизирани тъкани, които се изследват. Материалите (нокти, косми или сквами) се поставят на предметно стъкло, накапват се 1-2 капки 10-30% разтвор на КОН. По този начин клетъчните елементи от роговия слой се лизират и могат да бъдат наблюдавани под микроскоп, както при слабо увеличение (10x), така и при силно (40x) за присъствието на гъбични елементи – хифи, спори, псевдохиви. За по-добър контраст и по-лесно идентифициране на хифите, към калиевата основа могат да се добавят багрила

- памучно или метиленово синьо, черен хлопот, синьо-черно мастило на Паркър и др.

Микроскопският препарат е най-лесният и бърз метод за доказване наличието на гъбичен причинител, но той има доста недостатъци – ниска диагностична чувствителност, наличие на артефакти, голям процент на фалшиво негативен резултат, препаратът е нетраен и разбива се, не определя етиологичния причинител [2].

Културелно изследване

И до днес културелното изследване се смята за златен стандарт в диагностиката на гъбичните инфекции. При неговото приложение, изследваният материал се поставя в петри, което съдържа хранителна среда. Най-често се използва Sabouraud agar (40г D-глюкоза, 10г пептон, 20г агар, 1л дестилирана вода, pH 5,6), към който може да се добави Actidion® (Cycloheximid), потискащ растежа на плесени и Penicillin/Streptomycin, или Ceftriaxone, за инхибиране на бактериално замърсяване. При тази среда дерматофитите растат за около 2-4 седмици, на 28°C. Идентифицирането на съответния патоген се извършва макроскопски и микроскопски. Макроскопски – чрез наблюдение на специфични морфологични характеристики на културата, включващи размер, форма, консистенция, ръбове, цвят на културата (на повърхността и на дъното), време за растеж. Микроскопска идентификация – прави се отпечатък на културата върху предметно стъкло, което може да бъде фиксирано и боядисано като траен препарат. На него могат да се отидиференцират различни структури на дерматофитите като микроконидии, макроконидии, спори и други. За отрицателни се определят петрите, в които няма растеж на нищо до 30 дни.

Културелното изследване е метод, при който може да бъде открит точния етиологичен причинител в изследвания материал, но има и своите недостатъци. Диагностичната му чувствителност е около 60-70%, като културата може да бъде отрицателна до 30% от случаите при микози, които са доказани клинично и чрез директна микроскопия. Както и недостатъкът на продължителното култивиране до получаване на резултат [2,10,11,12].

Изследване с лампа на Wood

През 1925г. Margarot и Devezе доказват, че заразените косми и някои гъбични култури флуоресцират при облъчване с ултравиолетова светлина. При изследване с лампа на Wood се използва ултравиолетова светлина с дължина

на вълната 365 nm. Работи се в тъмно помещение, като различни микроорганизми светят в определени цветове. Лампата на Wood намира приложение при Ectothrix гъбични инфекции напр.: *Microsporum audouini* и *Microsporum Canis*, които светят в светло жълто-зелено, *Trichophyton schoenleini* (фавус) – в бледо зелено, *Tinea versicolor* – в златисто жълто.

Флуоресцентен препарат

Модификация на нативния микроскопски метод с калиева основа (KOH). Към калиевата основа се прибавя флуоресцентно вещество (Blankophor®, Calcofluor® или Acridineorange), което се свързва с хитиновата обвивка и маркира хифите и артроспорите, които започват да флуоресцират в синьо-зелен цвят. Необходим е флуоресцентен микроскоп. Методът е значително по-чувствителен от микроскопския препарат с калиева основа.

Дерматоскопия

Неинвазивен метод за наблюдение на кожата и нейните придатъци чрез оптично увеличение на структурите. Намира най-вече приложение при микозите на скалпа и онихомикозите, но винаги като помощно средство, придружаващо диагнозата, но не и единствен метод на избор при поставяне на диагноза микоза [13].

При онихомикози чрез дерматоскопия може да се разграничи дисталната субунгвална онихомикоза от травматична онихолиза. Установени са няколко модела на дерматоскопски изглед на *tinea capitis*, които до голяма степен позволяват разграничаването ѝ от *alopecia areata*.

Хистологично изследване

Изследване, което се използва доста по-рядко, но е с голяма информативна стойност. Оцветяването на материала се извършва по PAS (Periodic Acid-Schiff), Gomori или Grocott. Хистологичната картина при дерматофитните инфекции може да бъде доста разнообразна.

Хистологично изследване е основателно при атипичните случаи, с неспецифична клинична картина, особено при възрастни пациенти. То намира приложение повече при дълбоките микози. Хистологично изследване на ноктите е много полезна алтернатива на микроскопското и културелното изследване. Изрезки от нокти могат да бъдат изпратени до лабораторията за диагностика във формалин. В краен случай може да се извърши инцизионна нокътна биопсия (с пълч или скалпел).

Преимущество на хистопатологичното доказване на гъбични елементи в тъканта е, че

е доста по-чувствителен и надежден метод, в сравнение с микроскопски препарат с калиева основа и култура.

Недостатъци са, че провеждането на тази манипулация не винаги е възможно, тя често бива отказвана от самите пациенти. Не винаги хистопатологичната находка е позитивна, въпреки че гъбичките са налице в тъканта. Както и при директна микроскопия, хистопатологична диагноза не идентифицира вида на патогена, причинител на инфекцията.

Имунологични методи

Методи, при които се търси наличие на антиген или на антитела.

Дерматофитите продуцират трудно хуморален имунен отговор. Имунологичните методи се използват предимно при системна кандидоза и системна аспергилоза.

Установено е, че най-важните дерматофитни антигени са полизахаридите на гъбната стена. Установени са над 22 фракции с имунологична активност. Известно е, че някои дерматофити влизат в състава на т.нар. човешки микробиом и в тази връзка титърът на антителата не може да бъде сериозен диагностичен критерий.

Молекулярно биологични методи

Класическите методи - микроскопския препарат с калиева основа (КОН) и посявката на Sabouraud agar са с ниска специфичност и дълго времетраене (4-6 седмици). Допълнително е необходим и добър специалист, който точно да интерпретира резултатите.

През последните няколко години, като важен диагностичен метод се посочва молекулярната идентификация на дерматофитите. По-точно прецизиране на диагностиката и точно идентифициране на причинителите би могло да бъде постигнато чрез въвеждането на молекулярно биологичните способности, от които най-голямо значение за практиката имат PCR (Polymerase Chain Reaction) и MALDI-TOF-MS (Matrix- assisted laser desorption ionisation mass spectrometry).

- MALDI-TOF-MS (Matrix- assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry)

MALDI-TOF-MS технологията се използва рутинно при идентификацията на определени бактерии и става все по-популярна в последните години. Технологията се състои в съставянето на характерен спектрален отпечатък, базиран на дезорбцията на протеинни йони в клетките. Спектърът при всеки микроорганизъм

е строго индивидуален и може да бъде използван за диагностициране на гъбични видове [14,15,16].

- PCR методика

Молекулярен метод, чрез който се амплифицира определен участък от ДНК, характерен специфично за търсения причинител. С откриването на полимеразната верижна реакция се отварят нови хоризонти пред диагностиката на множество заболявания, от които и дерматомикозите. Приложението на този метод в дерматологията е започнало да се прилага едва преди няколко години, но неговите предимства – бързо получаване на резултат в рамките на няколко часа, малък процент на грешка и високо ниво на специфичност и чувствителност, го превръщат все повече и повече в метод на избор при диагностиката на повърхностните гъбични инфекции [17].

Полимеразна верижна реакция (PCR)

Еволюцията и революцията на PCR

През 1983 година, ученият от Cetus Corporation - Kary Mullis, PhD, разработил PCR като метод за копиране на ДНК и синтезиране на големи количества специфични участъци ДНК. В продължение на следващите две години, екип от учени от Cetus установили потенциала, който PCR може да има над молекулярната биология, проучили, усъвършенствали и направили теоретичния процес реалност.

Екипът представил това откритие за първи път през 1985 година на ежегодната среща на American Society for Human Genetics. По-късно същата година, Science, журналът на Американската асоциация за развитие на науката, съобщава за резултатите от първия някога публикуван труд, описващ процеса.

Две са изключително важните открития, които позволяват на PCR да се превърне в технологията, която днес съществува – Taq полимеразата и термоцикличното устройство.

През 1986 година, учените от Cetus изолирали Taq полимеразата от вида *Thermus aquaticus*, бактерия, която се намира в горещите извори. Тъй като Taq може да издържа на високи температури, това премахва нуждата от човешка намеса по време на реакцията, съкращавайки и улеснявайки процеса. Без термоустойчив ензим като Taq полимеразата, PCR не би могъл да се използва толкова широко, тъй като процесът би бил твърде тромав.

Преди Taq, за втората стъпка на PCR се е използвала ДНК полимераза от *E. coli*, ензим

който не е могъл да издържа на бързо нагряване и охлаждане. Чрез използването му, полимеразата е било ръчно подменяна на всяка стъпка от реакциите, тъй като се е разрушавала от температурата.

През 1987 година, Perkin Elmer, друга компания на територията на Америка, пуска термоцилично устройство, което е програмирано да регулира температурата на реакциите, нагряване или охлаждане, в зависимост от нуждите за пробите. И още веднъж е намалена човешката намеса в процеса, правейки го елегантен, ефикасен и улеснен [18,19,20,21].

През 1988 година е създадена мултиплекс PCR технологията, която позволява да бъдат идентифицирани множествени таргети в една реакция. През 1992 е описана техниката на PCR в реално време, която позволява на амплифицирана ДНК да бъде установена в прогреса на реакцията. През 2012 година FDA одобрява над 100 молекулярни теста базирани на PCR, които променят коренно здравеопазването, позволявайки да бъдат взимани по-добри решения, основани на клинични данни и резултати от PCR изследвания.

Полимеразната верижна реакция за пръв път намира приложение в молекулярната биология за анализ на ДНК в различни секрети, телесни течности, тъкани, косми, кожа и други материали на организма, където се установява чужда (несвойствена за макроорганизма) ДНК. Техника, която се използва за амплифициране на ДНК, но в някои случаи и РНК.

PCR се основава на това, че всеки човек, животно, растение, паразит, бактерия или вирус съдържа генетичен материал - ДНК (или РНК) последователности (нуклеотидни последователности), които са уникални за съответния вид. Чрез този метод се амплифицира („умножава“) търсената специфична ДНК секвенция на определен вид микроорганизми, с което се доказва наличието му в изследвания материал. Работи се с т.нар. праймери (primer - първите 20-30 нуклеотида от таргетния ДНК участък). Не се извършва репликация на цялата ДНК верига, а само на най-специфичната ѝ част за търсения патогенен причинител, която определя неговата индивидуалност - вид, род, щам. Следователно, ако пробата съдържа сегменти от ДНК или РНК, PCR е метода, използван за амплификация на тези уникални последователности, чрез който може да се определи с много висока точност самоличността на инфекциозния източник [22].

Полимеразната верижна реакция е процес на амплификация *in vitro* на ДНК молекулата, с чиято помощ в течение на няколко часа една молекула ДНК може да се размножи в количество, превишаващо изходното в милиони пъти.

Праймерът може да продуцира видо-специфични профили за дерматофити - *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton ajelloi*, *Epidermophyton floccosum* и др.; дрожди - *Candida spp*, *Malassezia spp* и плесени - *Scopulariopsis br*, *Fuzarium*, *Aspergillus*, *Penicillium* и др.

С PCR могат да бъдат разграничени три различни профила за *Trichophyton mentagrophytes* (трудно постижимо с класическите методи на диагностика). Веригите на *T.interdigitale* принадлежат именно към един от тези три профила, с което методът доказва, че *T.interdigitale* е разновидност на *Trichophyton mentagrophytes* [4]. Подобни разновидности са открити и при *T. Rubrum* [23,24,25,26].

Проблем се появява при случаите, при които микроскопският препарат е положителен, а при провеждането на микро-биологична култура не се наблюдава растеж (при 30 до 50% от случаите). Този проблем може да бъде решен именно чрез PCR. Един от основните недостатъци за рутинното му приложение остава високата му цена. Предимствата му обаче са - детекция на патогени в много малки количества материал, възможност за откриване на патогени, които трудно се култивират, едновременно откриване на няколко причинителя (при смесени гъбични инфекции) в една проба. Методът има по-малко изисквания относно транспорта и съхранението на пробите и не е необходимо да се поддържа жизнеспособността на инфекциозния агент. Но едно от неизменните му предимства е бързото получаване на резултат в рамките на часове. При използването на конвенционалната методика за PCR, резултатите се получават между 24-48 часа [30], което само по себе си също е значително съкращаване на периода, сравнено с културелно изследване (4-6 седмици). При PCR в реално време този период може да бъде съкратен до 3 часа до получаване на резултат. Това от своя страна дава възможност да бъде поставена акуратна диагноза в рамките на един работен ден и да се предприема бързо и специфично лечение.

Основна разлика между конвенционалния

PCR и PCR в реално време е, че при първия резултатите от изследването могат да бъдат проследени в края на реакцията (final phase or end-point), докато при втория резултатите от реакцията могат да се видят в ранните стадии на процеса (early phases), като измерването на кинетиката на реакцията в ранните етапи осигурява значително предимство над традиционното PCR определяне. Следователно PCR в реално време има по-висока специфичност (почти 100%), по-голяма прецизност и резолюция, процесът е автоматизиран, което изключва до голяма степен човешка намеса и възможни грешки [27, 28, 29].

Използването на PCR и real-time PCR в диагностиката на дерматофитни инфекции е нов подход в микологията и като такъв би следвало да бъде подложен на проверката на времето и опита от използването му.

Изследването с DermaGenious® 2.0 Complete real-time PCR kit (PathoNostics, The Netherlands) е нов метод за полимеразна верижна реакция в реално време, която може да засече следните 12 патогена от нокти, косми и гладка кожа: *Candida albicans*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton benhamiae*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Epidermophyton floccosum* [2,5]. Но съществуват и други комплекти за PCR в реално време, като например DermaGenious® Nail multiplex assay (PathoNostics, The Netherlands), който може да определя най-честите причинители на онихомикозите – *Tr. rubrum*, *Tr. interdigitale* и *Candida albicans* [2].

Опит в използването на real-time PCR методиката

Оценката на изследванията, които се правят с PCR в реално време за откриването на дерматофити, е важен компонент за крайната цел – по-широко използване на този метод за диагностика на гъбичните инфекции. През последните години са публикувани многообещаващи проучвания в тази сфера. Така например, през март месец 2018 година Marie-Pierre Hayette and al. публикуваха в сп. Medical Mycology техният труд, сравняващ PCR методиката в реално време (DermaGenious® Nail multiplex real-time PCR) с конвекционалните методи (посевка и хистология) за изследване на гъбични инфекции по ноктите. Изследванията са извършени

на 138 броя материали от нокти, с използването на DermaGenious® Nail real-time PCR кит. Анализът на техните резултати показва следните стойности респективно хистология 81,1%, културелно изследване 71,6%, PCR в реално време 80% и 88,4%, когато е постигната най-голяма ефикасност, комбинирайки хистология с real-time PCR [2]. През август 2015 години, Sherin M. Emam et al. от Benha University в Египет, публикуват труд в Alexandria Journal of Medicine, където правят сравнително проучване между директната микроскопия, културелното изследване, конвекционалния PCR и PCR в реално време, отново на нокти. Те провеждат изследванията на 80 пациенти на възраст между 22 и 77 години. Резултати, които получават са както следва – за директна микроскопия (82,50% позитивни случаи), културелното изследване показва положителни резултати за изолирани дерматофити при 30 (37,5%) пациенти, предимно *Tr. mentagrophytes*, а при 38 пациенти (47,5%) са изолирани други видове гъби, като 8 случая (10%) е изолиран *Asp. Niger spp.* При конвенционалната PCR методика резултатите са 65%, а при real-time PCR 72,5%, респективно [1]. През януари месец 2011 година, G.J. Wisselink et al публикуват в Journal of Microbiological Methods сравнително проучване между културелно изследване и PCR в реално време в материали от нокти, косми и кожа. Проведените изследвания са на 1437 пациенти. Резултатите от това обемно проучване показват значително нарасналото ниво на детекция на дерматофити от PCR в реално време, в сравнение с културелното изследване и са както следва 27% (387 случая) позитивни за дерматофити при посевката и 4% (58 случая) позитивни за други гъби и респективно 49% (697 случая) позитивни за дерматофити при real-time PCR изследването [30]. През септември 2015 година Jie Gong et al. публикуват в сп. Mycopathologia своите резултати, сравняващи 165 нокътни материали чрез директна микроскопия, култура, конвенционален PCR и PCR в реално време. Получените резултати са от директна микроскопия (43,6%, 72), култура (29,7%, 49), конвенционален PCR (41,8%, 69) и PCR в реално време 47,3% (78) от материалите са положителни [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От своето зараждане полимеразната верижна реакция (PCR) променя света на молекулярната биология. Макар че нейното из-

ползване е въведено първоначално в други сфери и специалности, приложението на PCR вече повече от десетилетие доказва преимуществата си над конвенционалните методи за диагностика в микологията.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Emam SM, Abd El-salam OH. Real-time PCR: A rapid and sensitive method for diagnosis of dermatophyte induced onychomycosis, a comparative study. *Alexandria J Med*. 2016;52: 83-90.
2. Hayette MP, Seidel L, Adjetey C et al. Clinical evaluation of the DermaGeniusR Nail real-time PCR assay for the detection of dermatophytes and *Candida albicans* in nails. *Med Mycol*. 2019;57: 277-283.
3. Havlichkova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51: 2-15.
4. Rippon JW. *Medical Mycology*. 3rd Edition. W.B. Saunders Co., 1988.
5. Матеев Г, Вачков П, Златков Н. Микотични инфекции (микози). В: Дерматология и сексуално предавани болести (Ботев Златков Н.), София, Арсо, 1997; 107-128.
6. Матеев Г, Зисова Л, Велинов Ц и сътр. Дерматофитни инфекции на кожата, Пловдив, Лакс Бук, 2017; 14-90.
7. Шаулов И. Медицинска микология, Пловдив, Хр. Данов, 1969; 234-238.
8. Tchernev G, Penev PK, Nenoff P et al. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches *Spinger Medizin Wien Med Wochenschr* 2013; 163:1-12.
9. Wienberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:193-197.
10. Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Fungal nail infections – an update: Part 2 – From the causative agent to diagnosis – conventional and molecular procedures. *Hautarzt* 2012; 63: 130-138.
11. Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Fungal nail infections – an update: Part 1 – Prevalence, epidemiology, predisposing conditions and differential diagnosis. *Hautarzt*. 2012; 63: 30-38.
12. Riddel RW. Permanent stained mycological preparations obtained by slide culture. *Mycologia* 1950; 42: 265-270.
13. Piraccini BM, Balestri R, Starace M et al. Nail digital dermoscopy (Onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013; 27:509-513.
14. Kallow W, Erhard M, Shah H et al. Chapter 12, MALDI-TOF-MS for Microbial Identification: Years of Experimental Development to an Established Protocol, *Mass Spectrometry for Microbial Proteomics Haroun Shah (Editor)*, ISBN: 978-0-470-68199-2; 255-276.
15. Pföhler C, Hollemeyer K, Heinzle E et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool in diagnostic investigation of nail disorders? *Exp Dermatol* 2009; 18: 880-882.
16. Stackebrandt E, Päufer O, Erhard M. Grouping myxococci (*Corallococcus*) strains by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight mass spectrometry: comparison with gene sequence phylogenies. *Curr Microbiol* 2005; 50: 70-71.
17. Spiliopoulou A, Bartzavali C, Jelastopulu E et al. Evaluation of a commercial PCR test for the diagnosis of dermatophyte nail infections. *J Med Microbiol*. 2015;64:25-31.
18. Saiki RK, et al. A Novel Method for the Prenatal Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Amer. Soc. Human Genetics*. 1985; 3: 1008–1012.
19. Saiki RK, et al. Enzymatic Amplification of β -globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science*. 1985; 230: 1350-1354.
20. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA. *Science*. 1988; 239: 487-491.
21. Saiki RK, Scharf S, Faloona F et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985;230:1350–1354.
22. Gräser Y, Scott J, Summerbell RC. The new species concept in dermatophytes – a polyphasic approach. *Mycopathologia* 2008; 166: 239-256.
23. Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC. Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum*. *J. Clin Microbiol*. 2007; 45: 1200-1204.
24. El Fari M, Tietz H-J, Presber W, Sterry W et al. Development of an oligonucleotide probe specific for *Trichophyton rubrum*. *Br J Dermatol* 1999; 141: 240-245.
25. Guizhen Luo, Mitchell T. Rapid Identification of Pathogenic Fungi Directly from Cultures by Using Multiplex PCR. *Clin. Microbiol*. 2002; 8: 2860-2865.
26. Kardjeva V, Kantardjiev T, Summerbell R et al. Rapid Diagnosis of Onychomycosis with subtyping of *Trichophyton rubrum*. *Stra J Clin. Microbiol* 2006; 44: 1419–1427.
27. Bergman A, Heimer D, Kondori N. et al. Fast and specific dermatophyte detection by automated DNA extraction and real-time PCR. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19: 205-211.
28. Brillowska-Dabrowska A, Nielsen SS, Nielsen HV et al. Optimized 5-hour multiplex PCR test for the detection of tinea unguium: Performance in a routine PCR laboratory. *Med Mycol*. 2010;48: 828-831.
29. Hafirassou AZ, Valero C, Gassem N et al. Usefulness of techniques based on real time PCR for the identification of onychomycosis-causing species. *Mycoses*. 2017;60: 638-644.
30. Wisselink GJ, van Zanten E, Kooistra-Smid AMD. Trapped in keratin; a comparison of dermatophyte detection in nail, skin and hair samples directly from clinical samples using culture and real-time PCR. *J Microbiol Methods*. 2011;85 :62-66.
31. Gong J, Ran M, Wang X et al. Development and Evaluation of a Novel Real-Time PCR for Pan-Dermatophyte Detection in Nail Specimens. *Mycopathologia*. 2016; 181: 51-57.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЛИЯНИЕ НА ACNE VULGARIS ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Десислава Д. Цветанова*, Ивелина А. Йорданова*, Петкана А. Христова**,
Димитър К. Господинов*

* Катедра Дерматология, венерология и алергология, Факултет Медицина,
Медицински Университет Плевен

** Катедра Социална Фармация, Факултет Фармация, Медицински Университет Плевен
dkg@abv.bg

INFLUENCE OF ACNE VULGARIS ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS

Desislava D. Tsvetanova*, Ivelina A. Yordanova*, Petkana A. Hristova**,
Dimitar K. Gospodinov*

* Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine,
Medical University Pleven

**Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Pleven
dkg@abv.bg

АБСТРАКТ

Acne vulgaris е системно заболяване свързано с хронично възпаление на космено-мастния фоликул, засягащо сериозно качеството на живот на пациентите. За период от 1 година изследвахме 146 пациенти с Acne vulgaris на възраст от 14 до 40 години, с различна продължителност на заболяването. С помощта на Global Acne Grading System (GAGS) определихме тежестта на заболяването при всеки от тях. За оценка на ефекта на Acne върху качеството на живот на пациентите през последния месец, приложихме валидирания на български език специфичен въпросник Cardiff Acne Disability Index (CADI). Резултатите показваха, че при давност на Acne vulgaris от 5 до 7 години се повишава относителния дял на лицата с тежко нарушено качество на живот ($p=0,01$). Установихме положителна статистическа зависимост между по-тежко протичащото Acne vulgaris и влошеното качество на живот ($p<0,05$). Наличието на цикатрикси и постлезионални хиперпигментации корелира сигнификантно с негативния ефект върху качеството на живот ($p<0,05$). Нашите данни показваха, че оценката на тежестта на Acne vulgaris, определена с GAGS, съвпада със самооценката, на пациентите за състоянието им в отговор на въпросите от CADI ($p<0,05$).

Ключови думи: Acne vulgaris, Global Acne Grading System, Cardiff Acne Disability Index, Качество на живот.

ABSTRACT

Acne vulgaris is a systemic disease associated with chronic inflammation of pilosebaceous unit and affects quality of life of patients. We examined 146 patients with Acne vulgaris between 14 and 40 years old for a period of 1 year. The patients were with different duration of the disease. We have determined the severity of the disease with Global Acne Grading System (GAGS). The results revealed that if the duration of disease is 5 to 7 years there is a higher relative share of patients with severe impact on quality of life of patients ($p<0.05$). We established a positive statistical significance between more severe forms of Acne vulgaris (assessed by GAGS) and negative impact on quality of life, ($p<0.05$). The presence of cicatrixes and postinflammatory hyperpigmentations was found to correlate with severe impact on quality of life ($p<0.05$). Our data showed association between severity of Acne vulgaris according GAGS and self-esteem of patients about their disease in answer of questions from CADI ($p<0.05$).

Keywords: Acne vulgaris, Global Acne Grading System, Cardiff Acne Disability Index, Patient quality of life

ВЪВЕДЕНИЕ

Acne vulgaris (AV) е едно от най-често срещаните кожни заболявания, засягащо всички аспекти на качеството на живот (КЖ) на пациентите. Независимо от клиничната си тежест то се описва като причина за тревожност, депресия, психосоматични нарушения, суицидни идеи и др. Характерно за тази дерматоза е хроничното възпаление на космено-мастния фоликул с мултифакторна етиология. Поради по-честото ангажиране на областта на лицето, пациентите трудно прикриват и negliжират състоянието си. Персистирането на лезиите в продължение на години влошава сериозно психологическият им статус. Социални, психологически и емоционални проблеми при страдащите от AV са сравними по нива на тежест с тези при пациенти с хронична астма, епилепсия, захарен диабет, артрит и др. Чрез специфичния за заболяването въпросник Cardiff Acne Disability Index (CADI) може да се оцени ефекта върху КЖ [1].

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на нашето проучване е да определим влиянието на AV върху КЖ на пациентите. Във връзка с това си поставихме следните задачи.

1. Да се установи относителния дял на пациентите спрямо данните за нарушения в КЖ, според CADI.
2. Да се потърсят корелации между пола на пациентите, давността и тежестта на заболяването AV и промените КЖ според CADI.
3. Да се определи влиянието на цикатриксите и постлезионалните хиперпигментации върху КЖ.
4. Да се изчисли средният резултат според броя получени точки, в отговор на въпросите от CADI.
5. Да се определи дали субективната оценка на пациентите относно тежестта на заболяването им към момента на попълване на въпросника, съответства с поставената от дерматолога чрез приложение на GAGS.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За установяване влиянието на AV върху КЖ в проспективно сравнително проучване за период от 1 година (м. февруари 2018 – м. февруари 2019 г.) са включени 146 пациенти с AV

на възраст от 14 до 40 години. От тях 18,49% (n=27) са мъже и 81,51% (n=119) жени.

Оценката на тежестта на заболяването при всеки участник се извършва чрез GAGS. Според този метод се определят общо шест анатомични топографски области: чело, лява и дясна буза, нос, брадичка, гърди и гръб. На всяка от тях съответства фактор от 1 до 3 (табл.1). При наличието на определена обривна единица се дава и съответна цифра, както следва – липса на лезии – 0, комедони – 1, папули – 2, пустули – 3 и нодули – 4. За всяка област се изчислява локален резултат (local score), като фактора на който отговаря се умножи по числото, съответстващо на най-тежката обривна единица наблюдавана в съответната топографска зона. Цялостната оценка на тежестта на заболяването се изчислява като сбор от всички локални резултати за различните области. Според получената сума се определя тежестта на заболяването – леко AV – точки от 1 до 18, умерено по тежест AV – точки от 19-30, 31-38т. – тежко AV и повече от 39 точки много тежко AV [1].

Таблица 1. Global Acne Grading System

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

За определяне влиянието на AV върху КЖ на пациентите през последния месец е валидиран на български език и приложен еднократно CADI. Одобрената Българска версия на въпросника е публикувана на официалната електронна страница на Cardiff University през м. февруари 2018 година. Всеки от 5те въпроса в CADI отразява различни аспекти от КЖ както следва [2]:

- о Въпроси 1 и 2 представят психологически и социални последици от заболяването за последния един месец
- о Трети въпрос е таргетиран към пациенти с локализация на акнеични лезии предимно в претерналната област, раменете и/или гръба на торса и оценява влиянието на дерматозата през последния един месец

- о Четвърти въпрос отразява психологическия статус (чувства и емоции) на пациента за последния един месец.
- о Пети въпрос дава информация за субективна оценка на пациента относно тежестта на неговото заболяване към момента на попълване на CADI.

Всеки от отговорите се оценява от 0 до 3 точки. Най-негативното влияние на заболяването върху съответната дейност се отразява с 3 т., а липсата на ефект върху КЖ с 0 т. Резултатът от CADI се изчислява чрез сумиране на получените за всеки въпрос точки. Максималния негативен ефект на AV върху КЖ се отчита при получени 15 точки. Минималния резултат, според който заболяването не се отразява върху КЖ е 0 т. Обособени са 3 основни степени на нарушение в КЖ според CADI: 1-5 т. – леко нарушено КЖ, 6-10 т. – умерено тежко нарушено, 11-15 точки – тежко нарушено КЖ. [3]

За статистическа обработка на резултатите използваме програмата STATGRAPHICS plus, SPSS. Ver.19 и EXCEL за Windows. Използваме корелационен, вариационен и дисперсионен анализи. Проверката на хипотезите се извършва с параметрични и непараметрични методи. За честотите на разпределенията е използван χ^2 . Като ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p < 0.05$.

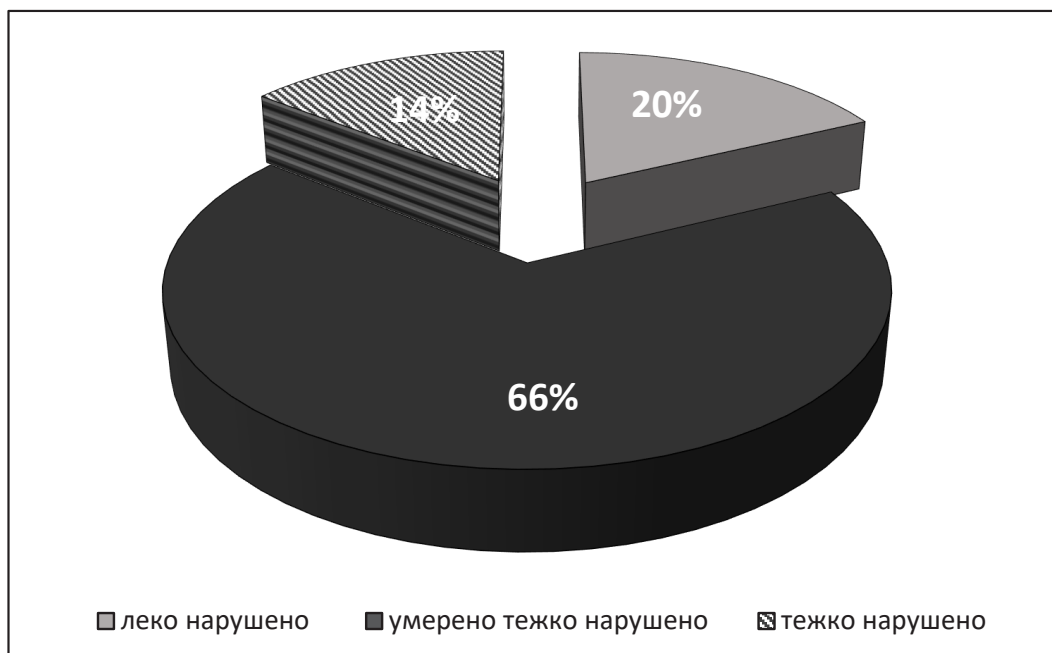
РЕЗУЛТАТИ

При обследване на пациентите според степента на тежест на заболяването се установява, че с леко AV са 19,86% ($n=29$), с умерено тежко - 39,04% ($n=57$), с тежко 28,77% ($n=42$) и с много тежко AV - 12,33% ($n=18$). В проучваната групата от 146 пациенти с AV с леко нарушено КЖ (1-5 т.) са 20% ($n=29$). Най-голям е относителния дял на пациентите с умерено тежко нарушено КЖ (6-10 т.) - 66% ($n=96$). Най-малко са тези с тежко нарушено КЖ (11-15 т.) - 14% ($n=21$), (фиг.1).

Изчислен е среден резултат на CADI: $7,33 \pm 2,50$. Според тези данни в проучваната група КЖ е умерено тежко нарушено.

Не се установява статистически значима зависимост между пола на пациентите и промените в КЖ: $\chi^2=1,74$, $p=0,41$, т.е. нарушеното КЖ не се влияе от пола. При давност на AV от 5 до 7 години най-често се наблюдава умерено тежко нарушено КЖ - 28,08% ($n=41$). Когато заболяването продължава от 7 до 10 години относителния дял на пациентите с умерено тежко 3,42% ($n=5$) и тежко нарушение в КЖ 3,42% ($n=5$) е еднакъв. С увеличаване давността на заболяването се повлиява негативно КЖ на пациентите ($\chi^2=12,06$, $p < 0,05$) (табл.2).

Леко нарушено КЖ се установява само при 1,37% ($n=2$) от пациентите с тежко и 2,05%



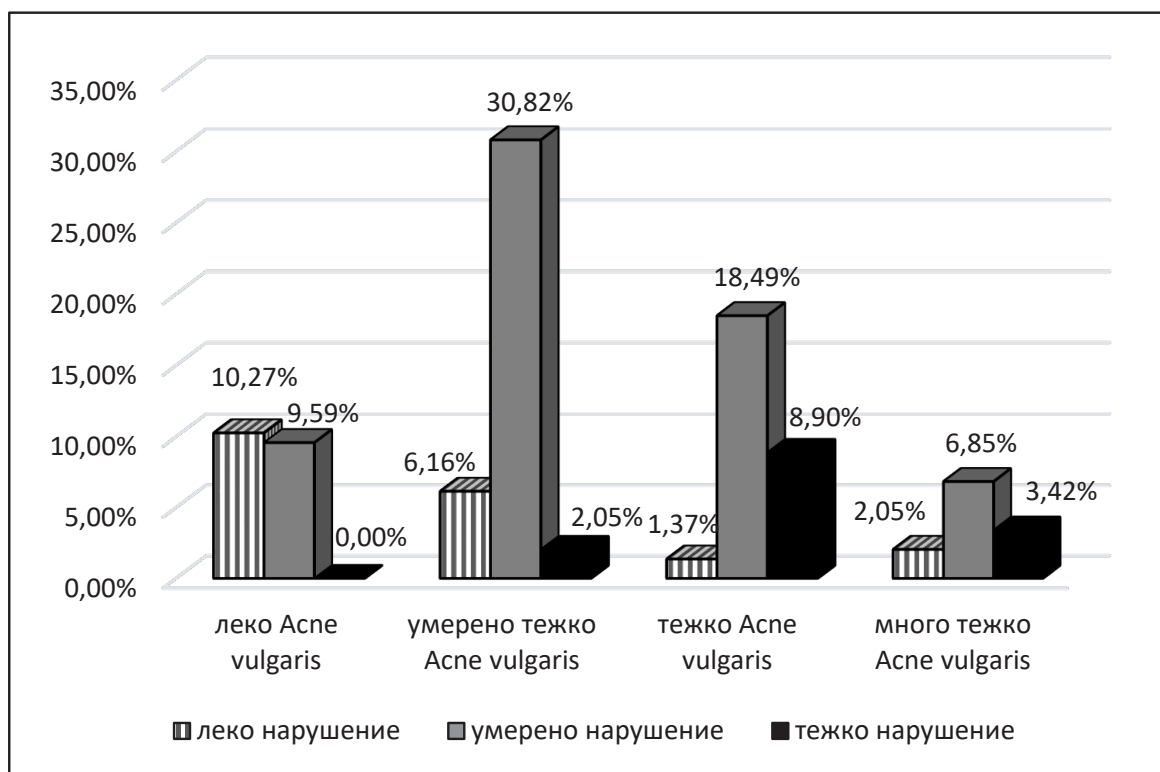
Фиг. 1. Разпределение на пациентите според влиянието на *Aspe vulgaris* върху качеството живот (определено чрез CADI).

Табл. 2. Влияние на давността на заболяването *Acne vulgaris* върху качеството на живот на пациентите

Продължителност на <i>Acne vulgaris</i>		2 до 4 г. (n=70)	5 до 7 г. (n=65)	7 до 10 г. (n=11)
Нарушение в КЖ (CADI)	Леко	10,27%	8,90%	0,68%
	Умерено изразено	34,25%	28,08%	3,42%
	Тежко	3,42%	7,53%	3,42%

(n=3) с много тежко AV. При тежко AV най-голям е относителния дял на участниците с умерено изразено нарушение в КЖ - 18,49% (n=27).

Установяваме положителна статистическа зависимост между по-тежкото протичане на AV и влошеното КЖ, $\chi^2 = 41,10$, $p = 0,00$ (фиг. 2)


Фиг. 2. Разпределение на пациентите с различна тежест на *Acne vulgaris* (GAGS) според нарушенията в качеството на живот

Най-малък е относителния дял на пациентите с AV, при които цикатрициалните лезии влошават леко кж - 2,05% (n=3). Установява се положителна статистическа зависимост между наличието на цикатрикси и по-тежките нарушения в КЖ - 19,18 % от случаите, (n=28), $\chi^2 = 30,51$ $p = 0,000$ (Табл. 3)

При пациентите с постлезионални хиперпигментации (вследствие на AV), с тежко нарушено КЖ са 8,90% (n=13). Най-малък е относителния дял на тези с леко нарушено КЖ - 2,74% (n=4). Установяваме статистическа сигнификантност между по-тежките нарушения в КЖ и наличието на постлезионални

Табл. 3. Зависимост между качеството на живот на пациентите и наличието на цикатрикси

Степен на нарушение в качеството на живот (CADI)	Наличие на цикатрикси	Липса на цикатрикси
Леко нарушено качество на живот	2,05% (n=3)	17,81% (n=26)
Умерено тежко нарушено качество на живот	9,59% (n=14)	56,16% (n=82)
Тежко нарушено качество на живот	9,59% (n=14)	4,79% (n=7)

Табл. 4. Данни за нарушенията в качеството на живот на пациентите с *Acne vulgaris* според наличието на постлезионални хиперпигментации

Степен на нарушение в качеството на живот (CADI)	Наличие на постлезионални хиперпигментации	Липса на постлезионални хиперпигментации
Леко изразено нарушение в КЖ	2,74%(n=4)	17,12%(n=25)
Умерено изразено нарушение в КЖ	18,49%(n=27)	47,26%(n=69)
Тежко изразено нарушение в КЖ	8,90%(n=13)	5,48%(n=8)

хиперпигментни лезии: $\chi^2=13,93$, $p=0,001$, (Табл.4).

При определяне на средни стойности на всеки от 5-те въпроса включени в CADI, според броя на получените точки установихме следното (Табл. 5).

Въпроси 1 и 2 представят психологическите и социални последици на AV върху качеството на живот на пациентите за последния месец. Според нашите данни заболяването повлиява умерено тежко тези два аспекта от КЖ.

Въпрос 3 проучва мнението на пациентите по отношение излагане на показ в обществото на престерналната област, раменете и гърба на торса, когато там са налице акнеични лезии. От получения среден резултат може да бъде направен извода, че акнеични лезии в областта на деколтето и гърба, повлияват сравнително по-леко КЖ, в сравнение с данните от въпроси 1,2,4 и 5.

Четвърти въпрос показва психологическия статус (чувствата и емоциите) вследствие наличието на AV. Най-голям е относителния дял на пациентите, които са обикновено са притеснени поради наличието на акнеични лезии през последния месец - 40,41% (n=59). Най-малко са тези, които не се безпокоят от състоянието си - 7,53% (n=11). Много подтиснати и нещастни са 21,23% (n=31) от пациентите в проучваната група – отговор оценяван с 3 точки и отразяващ най-тежко влияние на заболяването върху психическото състояние.

При пациентите с умерено тежко AV най-голям е относителния дял на тези, които през последния месец са били обикновено притеснени по отношение състоянието на кожата си 15,75% (n=23). От тези с тежко AV 13,17% (n=20) съобщават, че са били обикновено притеснени, а 8,90% (n=13) се определят, като много подтиснати и нещастни. Сред пациентите с много тежко AV най-голям относителен дял докладват, че през последния месец са били обикновено притеснени 5,48% (n=8). Установява се положителна статистическа зависимост между по-тежкото протичане на заболяването и влошеното психологическо състояние, $\chi^2=16,47$, $p<0,05$.

Пети въпрос определя субективната оценка на пациента по отношение тежестта на AV. Към момента на попълване на въпросника най-голям относителния дял от участниците оценяват състоянието си, като сериозен проблем - 43,15% (n=63). Най-малко са тези, които не се смущават от заболяването си 11,64% (n=17). Като най-тежко състоянието на кожата си оценяват 18,49% (n=27) от включените пациенти.

Само един от участниците с много тежко AV смята, че състоянието му не представлява проблем. От пациентите с леко AV 1,37% (n=2) определят състоянието си, като възможно най-лошо, към момента на попълване на въпросника. При тежко AV е най-голям относителния дял на тези, които докладват, че състоянието им е се-

Табл. 5. Данни за средните стойности (в бр. точки) на отговорите въпросите от 1 до 5 от CADI.

Въпроси от CADI	Брой пациенти с <i>Acne vulgaris</i> отговорили на въпроса (n)	Средна стойност на получените отговори в бр. точки (0-3т.)	Стандартно отклонение (Std. Dev.)
Въпрос 1	146	1.8014	0.8519
Въпрос 2	146	1.5479	0.8557
Въпрос 3	61	1.2787	0.8781
Въпрос 4	146	1.7534	0.8754
Въпрос 5	146	1.6849	0.9078

риозен проблем 15,07% (n=22). Установява се положителна статистическа зависимост между по-тежкото протичане на AV и негативната субективна оценка на пациентите за състояние то им, към момента на попълване на CADI, $\chi^2=14,79$, $p=0,001$.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

В световната литература са публикувани достатъчен брой резултати от проучванията отразяващи КЖ при пациенти с атопичен дерматит, контактен дерматит и псориазис вулгарис [4]. Към настоящия момент, обаче, публикациите в България отразяващи влиянието на различни хронични дерматози върху КЖ на пациентите са единични. Гинчева и сътр. (2016) първи докладват нарушенията в КЖ при хронични кожни заболявания. (псориазис, алегодерматози, ПФС и автоимунни съединителнотъканни болисти), а Белло и сътр. (2016) определят ефекта на булозните дерматози върху КЖ [5,6].

В проучването на Уар (2012) участват 200 пациенти с AV от мъжки и женски пол. Подобно на нашите данни и тук преобладават жените. Средната стойност на CADI $5,1 \pm 3,83$ [7]. Този резултат както нашия показва, че AV повлиява умерено тежко КЖ на пациентите.

Сред 112 пациенти от женски пол Kokandi (2010) прави корелация между тежестта и продължителността на заболяването и нарушеното КЖ. Автора подобно на нас определя тежестта на Acne vulgaris чрез GAGS. За оценка КЖ се прилага CADI. Резултатите на Kokandi (2010) не са в подкрепа на нашите, тъй като не се установява статистическа зависимост между нарушеното КЖ на пациентите, продължителността ($p=0,94$) и тежестта на AV ($p=0,12$) [8]. Kumar et al. (2016) работят със 125 пациенти от мъжки и женски пол между 14 до 20 години. Те установяват положителна статистическа зависимост между влошеното КЖ и давността на AV, повече от 1 година ($p=0,001$) [9].

Нашите пациенти са с продължителност на заболяването от 2 до 10 години. Целта ни е да установим по-подробно в какви граници според давността на AV е най-голям относителния дял на пациентите с тежки нарушения в КЖ. Според направената от нас справка в периодичната литература, резултатите ни са първите, определящи влиянието на продължителността на AV (в съответни граници по години) върху КЖ на пациентите.

В проучване на Ogedegbe et al. (2014) се

докладва положителна статистическа зависимост между тежестта на AV (според GAGS) и нарушенията в КЖ (CADI). В група от 160 пациенти (мъже и жени) от Нигерия, авторите установяват влошено КЖ с увеличаване тежестта на заболяването ($r=0,24$, $p=0,003$) [10]. Safizadeh et al. (2012) също доказват положителна статистическа зависимост между по-тежките форми на AV и влошеното КЖ сред проучвана група ирански пациенти ($p < 0,01$) [11]. Резултатите ни са в подкрепа на тези проучвания. Ismail et al. (2012) за разлика от нас установяват положителна статистическа зависимост относно по-тежко нарушеното КЖ (общ резултат от CADI над 8) при пациентите от женски пол [12].

Akinboro et al. (2018) провеждат проучване сред 200 студенти с AV, като оценяват влиянието на заболяването върху КЖ на пациентите чрез CADI. Авторите докладват, че наличието на постинфламаторни хиперпигментации се свързва с по-тежки нарушения в КЖ ($p < 0,001$). Тези данни също са съпоставими с нашите [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от това проспективното проучване сочат, че с увеличаване продължителността и тежестта на AV се наблюдава изразен негативен ефект на дерматозата върху различните аспекти от ежедневието на пациентите. Зависимостите (или корелациите) между давността на акнето, неговата тежест, определена с GAGS и нарушенията в КЖ според CADI се прави за първи път в България, поради което приемаме данните си за доверителни. Изказваме своята благодарност на проф. Адрю Финли за неговата отзивчивост и подкрепа при валидиране на специфичния за дерматологията въпросник CADI

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Adityan B., Kumari R., Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris coring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:323-326.
2. Krich S., Meziane M., El Fakir S. et al.. Validation of The Cardiff Acne Disability Index Questionnaire in Patients with Acne in Morocco. Int J Clin Dermatol Res. 2014;2:9-13.
3. Shams N., Niaz F., Zeeshan S. et al. Cardiff Acne Disability Index based Quality of Life in Acne Patients, Risk Factors and Associations. J Liaquat Uni Med Health Sci. 2018;17:29-35.
4. Ring J, Zink A, Arents BMW. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from

a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33:1331-1340.

5. Гинчева В., Тончев П., Господинов Д. Качество на живот при пациенти с остри и хронични кожни заболявания. *Дерматол и Венерол.* 2016;3:21-28.

6. Белло У. Шахид М., Мануелян К. и сътр. Оценка качеството на живот при пациенти с Пемфигус и булозен пемфигоид. *Дерматол и Венерол.* 2016;3:35-42.

7. Yap F. Cardiff Acne Disability Index in Sarawak, Malaysia. *Ann Dermatol.* 2012;24:158–161.

8. Kokandi A. Evaluation of Acne Quality of Life and Clinical Severity in Acne Female Adults. *Dermatol Res Pract.* 2010;4:1-3.

9. Kumar S., Singh R., Kaur S. et al. Psychosocial impact of acne on quality of life in North India: A hospital-based cross-sectional study. *J Pak Assoc Derma.*

2016;26:35-39.

10. Ogedegbe EE, Henshaw EB. Severity and impact of acne vulgaris on the quality of life of adolescents in Nigeria. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2014; 7: 329–334.

11. Safizadeh H., Shamsi-Meymandy S., Naeimi A. Quality of Life in Iranian Patients with Acne. *Dermatol Res Pract.* 2012;1:1-4.

12. Ismail KH., Khalis B. Quality of life in patients with acne in Erbil city. *Health Qual Life Outcomes;* 2012;10:1-4.

13. Akinboro AO., Ezejiofor OI., Olanrewaju FO. et al. The impact of acne and facial post-inflammatory hyperpigmentation on quality of life and self-esteem of newly admitted Nigerian undergraduates. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2018;11:245–252.

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА КОНТАКТНАТА
СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ В РЕГИОНА „ПЛЕВЕН-РУСЕ”
ЗА ПЕРИОДА 2009 Г. – 2018 Г.**

Климентина Д. Господинова*, Жана С. Казанджиева**

**Катедра по дерматология, венерология и алергология, Факултет Медицина, МУ-Плевен*

*** Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, МУ-София
janaderm@abv.bg*

**CLINICAL AND EPYDEMIOLOGICAL ANNALISYS OF CONTACT
HYPERSENSITIVITY IN THE REGION OF THE CITIES PLEVEN AND ROUSSE
DURING THE PERIOD 2009 – 2018**

Klimentina D. Gospodinova*, Jana S. Kazandjieva**

**Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Medical University – Pleven*

*** Department of Dermatology, Venereology, Medical University – Sofia
janaderm@abv.bg*

РЕЗИЮМЕ

Целта на настоящото клинико-епидемиологично проучване е чрез епикутанно тестване да се изследва честотата на контактната алергия сред лица, потърсили дерматологична консултация. За десетгодишен период е селектирана популация от 354 индивида от региона на градовете Плевен и Русе, разпределена по пол, възраст, професионална среда, клинични симптоми и диагноза. Всички те са тествани със стандартната европейска серия S-1000, като резултатите са отчитани на 48-ия и 78-ия час. 173 (48,9%) от тях са с 259 положителни реакции към 25 от контактните алергени в серията, при 76 от тях (44% от положителните) се позитивират повече от една проба. Определени са топ-алергените за региона – Nickel(II)sulfate hexahydrate (34,7%), Cobalt(II)chloride hexahydrate (20,5%), p-Phenylenediamine, PPD (6,6%), Potassium dichromate, Peru balsam и Textile dye mix в 4,6%. Установена е връзка с професията и вида на контактния дерматит. Получените резултатите са сравними с тези от националната база данни на секцията по дермато-алергология към БДД.

Ключови думи: контактна алергия, епикутанно тестване, S-1000, дерматит

ABSTRACT

Over the past eight years, significant progress has been made in the study of contact dermatitis. The purpose of this clinical and epidemiological

study is to examine, by patch-testing, the frequency of contact allergy among persons seeking dermatological consultation. For a ten-year period, a population of 354 individuals from the region of the cities of Pleven and Rousse, selected by sex, age, occupational environment, clinical symptoms and diagnosis was selected. All of them were tested with the standard European S-1000 series, with results reported at 48th and 78th hours. 173 (48.9%) of them have 259 positive reactions to 25 of the contact allergens in the series, 76 of them (44% of the positive ones) are positive to more than one test. Top allergens identified for the region are: Nickel(II)sulfate hexahydrate (34.7%), Cobalt(II)chloride hexahydrate (20.5%), p-Phenylenediamine, PPD (6.6%), Potassium dichromate, Peru balsam and Textile dye mix at 4.6%. The relationship between the profession and the type of contact dermatitis has been established. The results obtained in the study are comparable to those of the national BDS's database.

Key words: contact allergy, patch tests, S-1000, dermatitis

ВЪВЕДЕНИЕ

Алергодерматозите са най-често срещаните заболявания в дерматологията и представляват интердисциплинарен проблем. Те водят до значителни икономически загуби за обществото и оказват сериозен психологически ефект върху индивида. Контактните алергични реакции

предизвикват сериозен дискомфорт при пациентите, не само поради оплакванията от сърбеж, парене и болка, но и поради факта, че затрудняват професионалните и социалните контакти, което води до съществено нарушение на качеството на живот. [1, 2]

Българската дерматологична школа има съществен и международно признат принос в областта на дерматоалергологията, многократно цитиран в различните научни издания повече от 40 години (Н. Берова, Р. Янкова, Н. Цанков, З. Пенев, Л. Странски, М. Кръстева, Ж. Казанджиева, Р. Дърленски и др.). На базата на собствен опит (от ежегодните национални кампании на БДД за безплатно епикутанно тестване) е събрана достатъчна информация за различните видове алергичен контактен дерматит, която е част от епидемиологичните и клинично-морфологични проучвания с цел диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания в България.

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се установи честотата и клиничната характеристика на контактната алергия при тествани дерматологични пациенти от регионите на градовете Плевен и Русе за период от 10 години (2010-2018 г.).

ЗАДАЧИ

1. Да се направи разпределение на тестваните лица по пол, възраст и професионална среда и се определи честотата на контактната алергия сред тях.

2. Да се определи локализацията на патологичните кожни промени и пациентите да се разпределят в диагностични групи, според данните от анамнезата и клиничния преглед.

3. Да се анализира честотата на контактните алергени, причина за развитие на свръхчувствителност и се посочат 5-те най-често срещани сред изследваната популацията.

4. Получените данни да се сравнят с тези за страната от проведените национални кампании „Диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания”.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Материал:

- 354 лица от двата пола, безплатно консултирани и тествани за контактна алергия от дерматолог. За всеки е попълнен стандартизиран за страната регистрационен фиш, с данни за възраст, диагноза, давност на дерматозата, клиника и локализация на обрива, наличие на атопия (лични и фамилни дан-

ни), съпровождащи заболявания и лечение, професия, хоби.

- 173 пациенти от консултираните 354, които са с една или повече положителни реакции при епикутания тест, разпределени по пол, възраст и професия, диагноза и локализация на екзантема и на базата на които е определен общия брой и вид на контактната свръхчувствителност.

Методи:

- Клинично-епидемиологично проучване за определяне честотата на алергичната свръхчувствителност сред лица, подбрани на случаен принцип и активно потърсили консултация с дерматолог, разпределени по пол, възраст, професия, диагностична група и локализация на обрива. За целите на проучването изследваните лица са разделени в два възрастови диапазони – до 39 години вкл. и 40 и повече годишна възраст. Професионалната среда е определена в следните категории: неработещи (пенсионери, учачи се, безработни, по майчинство, домакини), работещи в офис (IT-специалисти, служители и сътрудници, финансисти, икономисти, касиери, ръководители и др.), медици (лекари, стоматолози, мед. сестри, лаборанти), естетика (маникюристи, фризьори, козметици) и други (учители, художници, военни професии, автомонтъори, шивачи, заети в селското стопанство, в контакт с бои и лакове и др.). От клинична гледна точка и на базата на информацията в регистрационния фиш, лицата са разпределени в 4 диагностични групи – без оплаквания (зdravi), с атопия (със или без атопичен дерматит и лични и фамилни данни за атопична диатеза), с алергодерматози (алергичен контактен дерматит/екзема, уртикария, фотодерматози) и с други кожни болести (псориазис, себореен дерматит, розацеа и др.).
- Срезово проучване за честотата на алергените, причина за контактна алергия сред положителните лица. На база топографската характеристика на екзантема при позитивните индивиди дерматитът е класифициран като атопичен, екзема на ръцете, на долните крайници, на лицето и без дерматит (зdravi и с други дерматози).
- Метод на алергологичното тестване – епикутанно тестване (Patch-tests) за контактна алергия, извършен със стандартна европейска серия с 30 алергени (S-1000). Резултатите се отчитат 48-ия и 72-ия час по стандартизирана таблица, според изискванията на International Contact Dermatitis Research Group. При част от пациентите съмнителните реакции са отчетени и на 7-я ден.

- Сравнителен анализ на данни от епикутанно тестване между получените за страната и тези за обследвания териториален регион.
- Статистически методи – събраната информация е въведена и обработена със статистическия софтуерен продукт IBM-SPSS Statistics 23.0.0. и компютърната програма EXCEL for Windows. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини, стандартно отклонение и др.).

РЕЗУЛТАТИ

За десет годишния период в посочените териториални зони са консултирани и епикутанно тествани 354 лица на възраст между 2 и 79 години. Разпределението по пол и възраст показва превалиране на женския пол (256 или 72,3%), като във възрастта до 40 години са 133 (52%) от тях. Мъжете са 98 (27,7%), като 54 от тях (55,1%) са над 40 годишна възраст. (фиг.1)

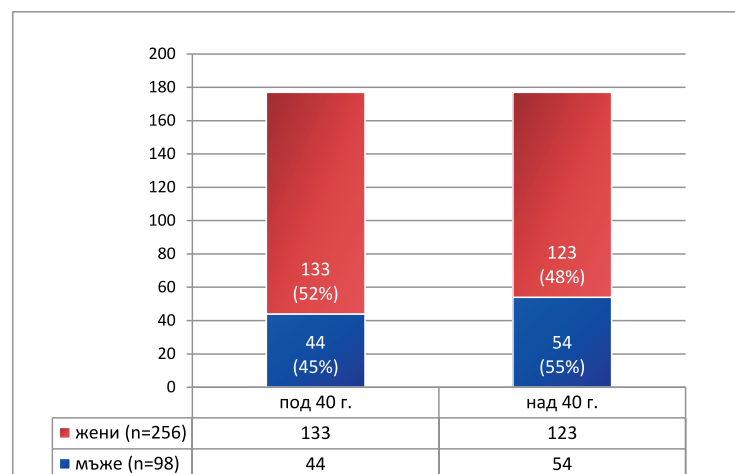
Според работната среда изследвания контингент показва професионална заетост с най-висока честота в разнообразната категория „други“ (124 лица, 35%), която обединява предимно работници в различни производства, в строителство, селско стопанство, автообслужване и др.

Следват офис-служителите (88; 25%), гру-

пата на неработещите (82; 23%), медиците (32; 9%) и в естетиката (28; 8%). (табл.1).

За целите на клинично-морфологичния анализ са наблюдавани 25 топографски зони на човешкото тяло, където биха могли да се появят патологични промени вследствие различни дерматози. Данните от клиничния преглед определят най-висока честота на засягане на дланите (79 случая), кожата на лицето (59 случая), на трункуса (48 случая), горни (38 случая) и долни крайници (37 случая), нокти и нокътен вал (27 пъти). При 14 тествани се обективизира дисеминиран екзантем по цялото тяло. Екзатемът се представя с еритемни папули, плаки и сквами по лицето, крайниците и торса, вкл. уртики; лихенификация, еритем, папули и ексориации в гънките на тялото; милиарни папули и нумуларни плаки, везикули, були, крусти и сквами по дланите и пръстите на ръцете; еритем, десквамация и ексориации по скалпа, клепачите и ретроаурикуларно. Богатството на обривни елементи се обуславя от разнообразието на нозологичните единици, което позволява структурирането на диагностичните групи, както и вида на дерматита при пациентите с доказана контактна алергия. (табл.2).

От 354 тествани със S-1000 положителни за контактна алергия са 173 (48,8%) от тях на средна възраст 40,47 г. (SD $\pm$ 15.068). Жените са 135 (78%), от които 70 (51% от тях) са във



Фиг. 1. Разпределение по пол и възраст при 354 лица за периода 2009 – 2018 г.

Табл. 1. Професионална заетост при 354 тествани, разпределена през годините в периода 2009 -2018 г.

година	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	общо
работна среда/ брой	n=59	n=31	n=30	n=23	n=28	n=39	n=35	n=47	n=35	n=27	n=354
неработещи	24	6	7	3	8	8	7	7	4	8	82
офис	12	9	8	9	3	10	10	13	7	7	88
медицина	10	3	0	1	4	2	2	7	2	1	32
естетика	0	0	3	4	3	0	0	7	10	1	28
други	13	13	12	6	10	19	16	13	12	10	124

Табл. 2. Разпределение на 354 тествани в диагностични групи през годините в периода 2009-2018 г.

година	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	общо
диагностична група/ брой	n=59	n=31	n=30	n=23	n=28	n=39	n=35	n=47	n=35	n= 27	n=354
с атопична диатеза	3	1	5	1	5	4	5	16	5	8	53
с алергодерматози	16	6	20	9	10	18	25	21	26	12	163
с други дерматози	10	2	4	7	4	7	1	7	1	5	48
без оплаквания	30	22	1	6	9	10	4	3	3	2	90

възрастта до 40 години. Мъжете са 38 (22%) от които 23 (60%) са на 40 и повече години. Разпределението на позитивните лица според възрастта, работната среда и вида на дерматита е

представено чрез кростабулация, като ANOVA анализът показва статистическа връзка между професионалната среда и вида на дерматита ($p=0,001$). (табл. 3)

Табл. 3. Разпределение на 173 положителни за контактна алергия лица според възрастовата група, работната среда и вида на дерматита за периода 2009-2018 г.

Дерматит			Възrastова група		Total
			под 40	над 40	
Няма здрави и с други дерматози	Работна среда	неработещи	10	7	17
		офис	9	9	18
		медици	3	4	7
		други	4	10	14
	Total		26	30	56
Атопичен дерматит	Работна среда	неработещи	4	1	5
		офис	2	2	4
		медици	2	1	3
		други	1	4	5
	Total		9	8	17
АКД на ръцете	Работна среда	неработещи	10	5	15
		офис	7	8	15
		медици	2	2	4
		естетика	9	6	15
		други	6	9	15
	Total		34	30	64
АКД на краката	Работна среда	неработещи	1	1	2
		офис	0	1	1
		медици	0	1	1
		други	1	5	6
	Total		2	8	10
АКД на лицето	Работна среда	неработещи	0	1	1
		офис	4	3	7
		медици	1	1	2
		естетика	2	5	7
		други	2	7	9
	Total		9	17	26
Total	Работна среда	неработещи	25	15	40
		офис	22	23	45
		медици	8	9	17
		естетика	11	11	22
		други	14	35	49
	Total		85	88	173

* АКД – алергичен контактен дерматит/екзема

Анализът на данните показва че сред 173 индивиди с една или повече положителни реакции след епикутанното тестване със стандартната европейска серия при 56 (32,4%) от тях липсва клиника на атопичен или алергичен контактен дерматит и това е поради факта, че тези лица, независимо от тяхната професионална среда, са предимно здрави, без оплаквания или с други неалергични дерматози. В групата на алергичните кожни болести с екзема на ръцете са 64 от 173 положителни пациенти (36,9%), на лицето при 26 лица (15%) и на краката при 10 (5,8%). Атопичен дерматит се среща при 17 (9,8%) болни с клиника на лек до умерено тежък АД.

В сравнение с общата популация тествани в проучването беше анализирана връзката между позитивните лица и професионалната им среда. (фиг.2)

Като цяло контактната свръхчувствителност варира в границите 48-53% за категориите „неработещи“, „офис служители“ и „медици“. В категория „други“ положителните са 49 от 124 лица (39,4%). Прави впечатление високите процент на позитивни реакции сред работещите в сферата на естетиката (22 от общо 28; 78,5%), всички с екзема на ръцете (15 на брой) и на лицето (7 на брой).

Сред 173 лица с данни за контактна свръхчувствителност резултатите от епикутанното тестване отчитат 259 положителни реакции към 25 от 30 алергена в стандартната серия (с изключение на такива към Benzocaine, Mercapto mix, Epoxuresin, 2-Methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone и Tixocortol-21-pivalate). При 76 от тях (44%) се позитивират повече от една проба. Контактните алергени и броят положителни реакции, провокирани от тях са посочени във Фигура 3, което определя и тези с най-висока честота – Nickel(II)sulfate hexahydrate (90 позитивни теста), Cobalt(II)chloride hexahydrate (53 пъти), p-Phenylenediamine, PPD (17 пъти),

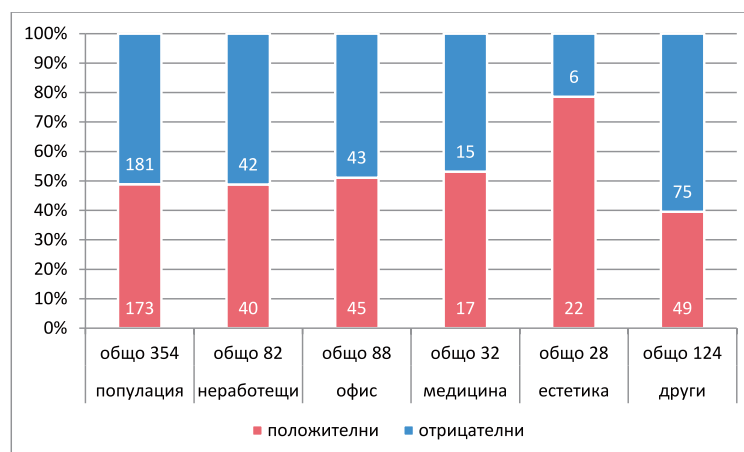
Potassium dichromate, Peru balsam (Myroxolon pereirar resin) и Textile dye mix по 12 пъти. (фиг.3)

Контактната свръхчувствителност към Nickel(II)sulfate hexahydrate се среща в 24,5% от всички 354 изследвани лица и представлява 34,7% от положителните реакции. Данните за Cobalt(II)chloride hexahydrate са 14,9% от тестваните и 20,5% от положителните; за PPD съответно 4,8% и 6,6%; за Potassium dichromate, Peru balsam и Textile dye – 3,4% и 4,6%.

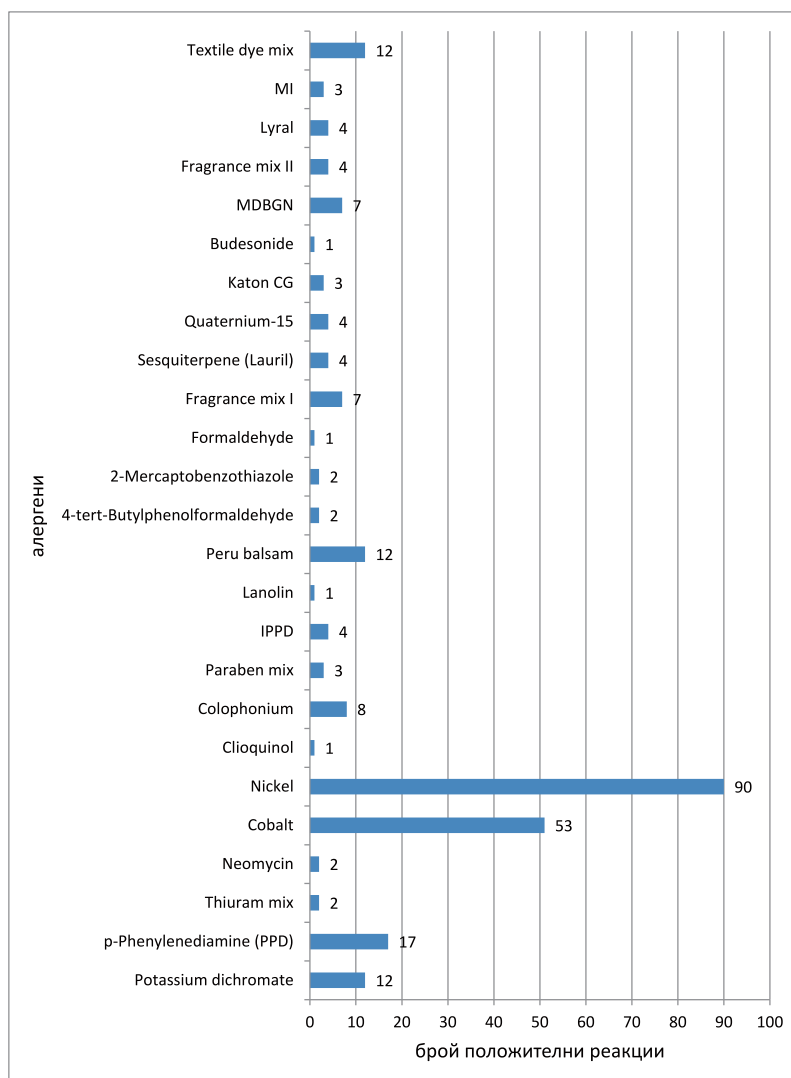
В установените 76 лица с повече от една позитивна реакция данните за кръстосана контактна алергия говорят за най-висока честота на комбинацията от Nickelsulfate + Cobaltchloride – 30 пъти, като в 6 от тях се открива позитивен тест и към Potassium dichromate. При двама е налице едновременно позитивиране към PPD и IPPD. Същевременно, връзката между контактните алергени и АКД показва че положителните към никел са с контактен дерматит предимно по ръцете (24 от общо 64) и лицето (15 от общо 26), а тези към PPD са с лицев дерматит (13 от общо 26). (табл. 4)

Всички данни от проучването на контактната алергия в България са получени в хода на ежегодните кампании „Диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания“ – европейска инициатива, реализирана от Секцията по дерматоалергология към Българското дерматологично дружество, и любезно предоставени за целите на настоящото изследване.

По данни от националната база за 2017 г. с най-висока честота сред 1732 тествани лица са позитивните резултати към следните 5 алергени – 438 за Nickelsulfate hexahydrate, 2019 за Cobaltchloride hexahydrate, 118 за Potassium dichromate, 100 за Peru Balsam и 88 за Colophony. Висока е честотата и на други алергени, подобна на тази в обследвания срез – 74 за PPD, 58 за Textile dye mix. Сравнителният анализ на резултатите за страната и региона Плевен-Русе



Фиг. 2. Процентно съотношение на отрицателните и положителните лица, сравнени и разпределени на база на професионалната заетост на проучената популация.



Фиг. 3. Честота на алергените, причина за 259 положителни реакции при 173 пациенти

Табл. 4. Кростаблица за положителни реакции към никел и ПФД и зоните на засягане при АКД*

алерген			възрастова_група		Total
			под 40	над 40	
Nickel sulfate +	дерматит	няма	14	20	34
		Атопичен дерматит	5	5	10
		АКД на ръцете	9	15	24
		АКД на краката	2	3	5
		АКД на лицето	6	9	15
	Total		36	52	88
PPD +	дерматит	няма	1	2	3
		Атопичен дерматит	0	1	1
		АКД на ръцете	1	1	2
		АКД на краката	0	0	0
		АКД на лицето	4	3	7
	Total		6	7	13

*АКД – алергичен контактен дерматит/екзема

Табл. 5. Сравнение на данните за най-често срещаните алергени, причина за контактна свръхчувствителност

Регион (положителни реакции)	ПЛЕВЕН-РУСЕ (259)		БЪЛГАРИЯ (1732)	
Алергени	брой	процент	брой	процент
Potassium dichromate	12	4,6%	118	6,8%
p-Phenylenediamine (PPD)	17	6,6%	74	4,2%
Cobaltchloride hexahydrate	53	20,5%	209	12,0%
Nickelsulfate hexahydrate	90	34,7%	438	25,3%
Peru balsam (Myroxolon)	12	4,6%	100	5,8%
Textile dye mix	12	4,6%	58	3,3%

показва сходни резултати. (табл. 5)

При проследяване на динамиката в резултатите за десетгодишния период прави впечатление, че за последните 2 години се отчитат по-висок брой положителни епикутанни проби към Fragrance mix I (15 за 2017 г. в страната и 5 за 2018 г. в Плевен-Русе) който измества по честота PPD в национален мащаб (77 срещу 74 позитивни теста). Подобно е състоянието с по-висок брой на положителни реакции и към Textile dye mix (45 за 2017 г. в страната; 5 за 2018 г. в Плевен-Русе). Традиционно честотата на контактната свръхчувствителност към Nickel sulfate, Cobalt chloride и Potassium dichromate остава висока през годините.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Контактна сенсibilизация е основният патофизиологичен механизъм за развитие на алергичен контактен дерматит. АКД е широко разпространена алергодерматоза и засяга до 20% от населението в Европейски страни [3]. Към момента все още се знае малко за отделните фактори, които могат да повлияят клиничния отговор на контактните сенсibilизатори [2,7]. Общият брой на сенсibilизирани лица в популацията зависи главно от времетраенето и степента на кожна експозиция, като безспорен факт е, че някои лица са по-лесно сенсibilизирани към обикновените хапчени от други и вероятно това се дължи на генетичния им произход [6]. Трябва да се има предвид и фактът, че с течение на времето експозиционните модели се променят поради непрекъснатите промени в екологията и факторите на околната среда, развитието на технологиите, модните тенденции, регионални и кариерни особености, културни традиции. [2,7] Това е причина и за значителната вариативност на данните, свързани със сенсibilизация към отделните алергени, в различните изследователски центрове в национален и международен аспект. [8]

Нашите резултати отразяват контактната алергия сред 354 дерматологични пациенти,

селектирани за 10 годишен период и алергологично тествани със стандартната европейска серия S-1000, златен стандарт в диагностиката на кожната алергия. 173 от тях са с общо 259 положителни епикутанни проби към 25 от 30-те контактни алергени. 78% са жени и 22% мъже, като 51% от всички са във възрастта над 40 г. Тези демографски данни се доближават до публикуваните от Narsimha Rao Netha (2014), че жените боледуват по-често от АКД поради използване на козметични средства, богати на аромати и консерванти, както и използване на богати на метали бижута. Същевременно, контактната екзема по-често се наблюдава при по-възрастни индивиди в резултат на продължителност на алергенната експозиция, промени в епидермалната бариерна функция и промени в имунната реактивност [9,10,11].

На базата на демографската и клинична характеристика на пациентите от наблюдавания спектър и честота на контактната алергия немската Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) въвежда класифицирането на дерматита като атопичен, АКД на ръцете, на долните крайници и на лицето [12,13].

От нашите позитивни пациенти 17 (9,8%) са с атопичен дерматит, 64 (37%) са с екзема на ръцете, 10 (5,8%) на долни крайници и 26 (15%) на лицето. 56 от тях (32,4%) не са класифицирани, поради липса на клиника за АКД и/или наличие на други дерматози. Данните ни се доближават до публикувани в литературата за най-висока честота на екземата на ръцете, за честотата на контактната алергия при атопици, както и процентната вариативност в клинично не проявена сенсibilизация сред видимо здрави индивиди [14,15,16,17,18].

Интерес представляват резултатите от разпределение на положителните за контактна алергия лица според възрастовата група, работната среда и вида на дерматита (табл. 2). Открихме статистически значима връзка между професионалната среда и вида на дерматита. Впечатление прави високият процент на положителни индивиди сред работещите в сферата на естетичните процедури (фризьори,

маникюристи, козметици) – 22 от 28 (78,5%), като всички са или с екзема на ръцете (15 на брой) или на лицето (7 на брой). Независимо от малкия брой пациенти, този факт ни дава основание да изкажем съждението, че най-вероятно се касае за професионално обусловена контактна алергия (ПОКА), което е достатъчен мотив да продължим своите изследвания сред тази таргетна група, като приложим и специализираната серия с акрилати при маникюристи MN-1000 и H-1000 за фризьори. В литературата има достатъчно доказателства за честотата на ПОКА в тази професионална категория [18,19,20], включително и от български автори [21,22].

В настоящото проучване контактната свръхчувствителност към Nickel(II)sulfate hexahydrate представлява 34,7% от положителните 259 реакции, за Cobalt(II)chloride – 20,5%; за PPD – 6,6%; за Potassium dichromate, Peru balsam и Textile dye – 4,6%. Положителните тестове за никел корелират с АКД на ръцете и лицето, а тези за PPD с лицевия дерматит. Топ-алергените за България, на база 1732 позитивни, са Nickelsulfate hexahydrate, Cobaltchloride hexahydrate, Potassium dichromate, Peru Balsam, Colophony и PPD. Тези данни характеризират и тенденциите в изявата на контактната свръхчувствителност сред българската популация, като честотата на алергията към никел, кобалт и калиев бихромат остава висока през годината. Тези резултати се припокриват частично с тези от изследването на Странски и Кръстева (1989) при 1237 пациенти с контактна сенсибилизация, тествани със стандартна епикутанна серия през периода 1975-1987 г. Резултатите посочват нарастващото значение на най-често срещаните алергени в индустриално развитите страни – никелов сулфат, калиев бихромат, р-фенилендиамин, изопропил-аминодифениламин и формалдехид.

ИЗВОДИ

1. Тестувани епикутанно със стандартната европейска серия S-1000, която съдържа 30 контактни алергени, са 345 лица на възраст от 2 до 79 г. Жените са повече от мъжете (2,6 : 1). Във възрастта под 40 г. жените са 133 (52% от тях), мъжете 44 (45% от тях), а над 40 годишна възраст са 123 (48%) жени и 54 (55%) мъже. 82 тестувани (23%) са без работа, 88 (25%) са офис-служители, 32 (9%) са медици, 28 (8%) работят в сферата на естетиката и 124 лица (35%) са категоризирани като „други“, предимно за работещите в производствената сфера.

2. Клинично с най-висока честота е засягането на дланите (79), кожата на лицето (59), на трункуса (48), горни (38) и долни крайни-

ци (37), нокти и нокътен вал (27 пъти). При 14 тестувани се обективизира дисеминиран екзантем по цялото тяло. 53-ма са с атопична деатеза, 163 с различни алергодерматози, 48 с други кожни болести и 90 са здрави и без оплаквания.

3. Положителните епикутанни проби са 259 и са отчетени при 173 лица на средна възраст $40,47 \pm 15,068$. При 76 от тях (44%) се позитивират повече от една проба. Жените са 135 (78%), от които 70 (51% от тях) са във възрастта до 40 години. Мъжете са 38 (22%) от които 23 (60%) са на 40 и повече години. 56 от тях са здрави, 17 с атопичен дерматит, 64 с екзема на ръцете, 10 на долни крайници и 26 на лицето. Открита е статистически значима връзка между професионалната среда и вида на дерматита ($p=0,001$).

4. Топ-алергените за изследваната популация са Nickel(II)sulfate hexahydrate, Cobalt(II)chloride hexahydrate, p-Phenylenediamine, Potassium dichromate, Peru balsam и Textile dye mix. Положителните тестове за никел корелират с АКД на ръцете и лицето, а тези за PPD с лицевия дерматит.

5. Получените резултати съответстват на тези от националната база данни, както по отношение на топ-алергените, така и поради факта, че през последните две години се отчита повишена честота на контактната свръхчувствителност към Fragrance mix I и Textile dye mix.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съобщените данни са от един дерматологичен център в страната, който е част от националната мрежа за диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания. Те представляват заявка за бъдещи изследвания в областта на дерматоалергологията, свързани с честотата на контактната алергия сред атопици и професионалния контактен дерматит в естетичната практика. Въз основа на направения преглед на литературата, това е първото проучване за честотата на контактната алергия в региона на градовете Плевен и Русе, поради което приемаме резултатите си за доверителни.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Halioua B. Eczéma des mains: handicap et impact. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2014; 141: 111-116.
2. Narsimha Rao Netha G, Jyothi M, Bhumeskumar K. et al. A study of allergic contact dermatitis through patch testing. *Current Res Med Med Sci*. 2014; 4(2): 35-37.
3. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*, 2016; 174: 319-329.

4. Schnuch A, Brasch J, Uter W. Polysensitization and increased susceptibility in contact allergy: a review. *Allergy*, 2008; 63: 156–167.
5. Friedmann PS, Sanchez-Elsner T, Schnuch A. Genetic factors in susceptibility to contact sensitivity. *Contact Dermatitis*, 2015; 72: 263–274.
6. Martin SF. Mechanistic Understanding of Contact Allergy. *Cosmetics*, 2016; 3(1): 8.
7. Johansen J, Menne T, Christophersen J, et al. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98 with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 490-495.
8. Schnuch A. PAFS: Population adjusted frequency of sensitization. *Contact Dermatitis*, 1996; 34: 377-382.
9. Jacob SE, Elsaie ML, Castanedo-Tardan MP, et al. Aging and contact dermatitis: a review. *Curr Aging Sci*, 2009; 2: 121–126.
10. Prakash AV, Davis MD. Contact dermatitis in older adults: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2010; 11: 373–381.
11. Brasch J, Becker D, Aberer W, et al. Guideline contact dermatitis. S1-Guideline of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int*, 2014; 23: 126–138.
12. Schnuch A, Geier J, Uter W et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis*, 1997; 37: 200–209.
13. Uter W, Gefeller O, Geier JQ, et al. Changes of the patch test population (MOAHLFA index) in long-term participants of the Information Network of Departments of Dermatology*, 1999–2006. *Contact Dermatitis*, 2008; 59: 56–57.
14. Sharma AD. Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2005; 71(2): 96-98.
15. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2018; 19(3): 293-302.
16. Cashman MW, Reutemann PA, Ehrlich A. Contact dermatitis in the United States: epidemiology, economic impact, and workplace prevention. *Dermatol Clin*, 2012; 30(1): 87-98.
17. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema-short version. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015; 13: 77-85.
18. Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003; 76: 331-338.
19. Park ME, Zippin JH. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Dermatol Clin*, 2014; 32(1): 1-11.
20. Chongo-Faruk V. Allergies and other occupational diseases in the hairdressing industry: allergies in the workplace, *Current Allergy & Clin Immunol*, 2016; 29: 180-188.
21. Герговска М, Дърленски Р, Николова А, и сътр. Контактна алергия към акрилати. *Дерматол и Венерол*, 2011, 49(3): 45-47.
22. Zheleva D, Darlenski R. Occupational fingertip eczema from acrylates in a manicurist. *Our Dermatol Online*, 2015; 6(2): 204-206.
23. Stransky L, Krasteva M. Changing patterns of contact sensitivity in Sofia. *Derm Beruf Umwelt*, 1989; 37(6): 214-216.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

УРТИКАРИАЛЕН ВАСКУЛИТ, ЛЕКУВАН С DIAMINODIPHENYL SULFONE

Мартина Т. Янева*, Мирослава И. Кадуринна**, Здравка В. Демерджиева*,
Развигор Б. Дърленски*

*Клиника по кожни и венерически болести на Аджибадем Сити Клиник болница Токуда, София

** Отделение по клинична патология на Аджибадем Сити Клиник болница Токуда, София

yaneva.martina@yahoo.com

TREATMENT OF URTICARIAL VASCULITIS WITH DIAMINODIPHENYL SULFONE

Martina T. Yaneva*, Miroslava I. Kadurina**, Zdravka V. Demerdjieva*, Razvigor B. Darlenski*

*Department of Dermatology and Venerology, Acibadem City Clinic Tokuda hospital, Sofia

** Department of clinical pathology, Acibadem City Clinic Tokuda hospital, Sofia

yaneva.martina@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Уртикариалният васкулит е рядко заболяване с хронично-рецидивиращ ход. Представлява левкоцитокластичен васкулит, при който се засягат малките съдове и кожата. Клиничната му изява е представена от хронична уртикария, при която лезиите се задържат по кожата повече от 24 часа. Системното засягане е често, особено при хипокомплементния тип уртикариален васкулит, който е и по-често срещан.

Представяме случай на пациентка с нормокомплементен уртикариален васкулит, при която беше приложено лечение с diaminodiphenyl sulfone (DDS). Лечението доведе до бърза ремисия на заболяването и изчезване на клиничните симптоми. В хода на терапията пациентката забременя и спря приемането на медикамента. Рецидив на заболяването настъпи 6 месеца след раждането. Ремисия беше постигната бързо след връщане на приложението на в ниска доза.

Ключови думи: васкулит, Dapsone, уртикария

ABSTRACT

Urticarial vasculitis is a rare chronic disease. This is a form of leucocytoclastic vasculitis which affects the small vessels and the skin. Clinically it is presented by chronic urticaria, with hives lasting more than 24 hours. Systemic involvement is common especially in hypocomplementic urticarial vasculitis.

We present a case of a female patient with urti-

carial vasculitis who was treated with diaminodiphenyl sulfone (DDS). The treatment quickly led to remission of the disease and soon after to full recovery from the clinical symptoms. During the treatment with DDS our patient got pregnant and stopped the treatment. The first flare of the disease occurred 6 months after giving birth. Clinical remission was achieved and maintained by going on low dose DDS.

Key words: vasculitis, Dapsone, urticaria

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 28 години, която посети Клиниката по кожни венерически болести на Аджибадем Сити Клиник болница Токуда по повод сърбящ обрив по крайниците с давност от 1 година. Пациентката не съобщава за симптоми от страна на други органи и системи, съпътстващи заболявания, приемане на медикаменти, както и за фамилна обремененост.

Патологичните изменения ангажират кожата на глезените, колената и лактите на пациентката. Касая се за еритемни, уртикариални плаки с ануларна форма и централно изсветляване, без наличие на десквамация. (фиг. 1a, b)

Всички резултати от проведените параклинични изследвания бяха в норма. Показателите на възпалението, включително С3 и С4 фракции на комплемента, бяха в референтни граници. От имунологичните показатели бяха изследвани антинуклеарните и антикардиолипновите антитела - също без отклонение.

Хистопатологичното изследване на кожата



Фиг. 1a, b. Ануларни лезии с централно изсветляване

лезия показва добре изразени маншоноподобни лимфохистиоцитарни възпалителни инфилтрати в горна дерма, съдържащи само единични неутрофилни левкоцити, около капиляри и венули. Съдовите стени са леко задебелени, а ендотелните клетки са набъбнали. Надлежащият епидермис е с непроменена „мрежовиден“ тип ортокератоза. Хистологичната картина отговаря на левкоцитокластичен васкулит. (фиг. 2a, b).

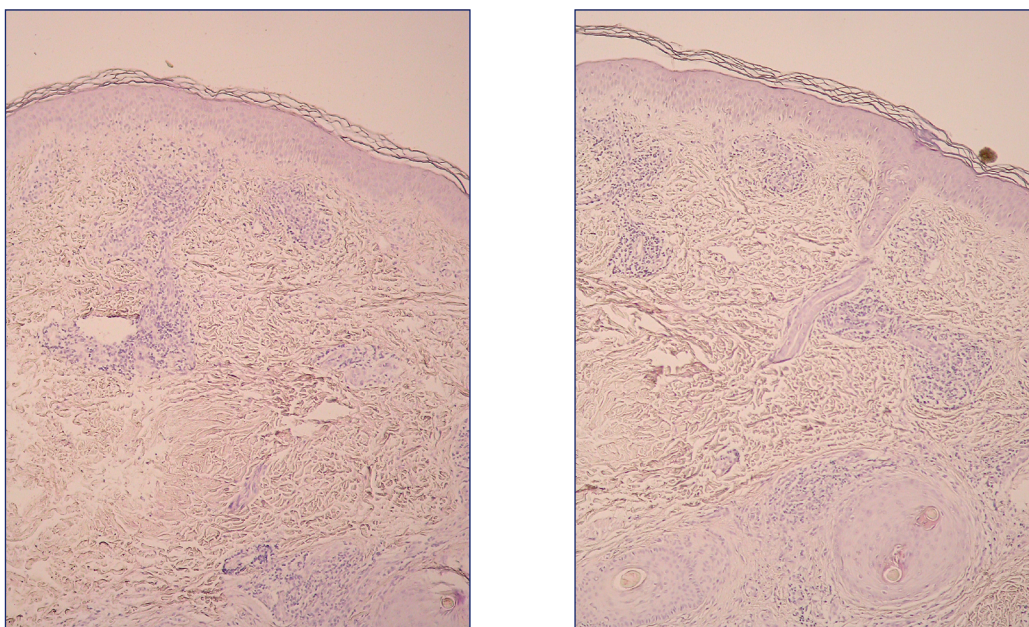
Поставена бе диагнозата уртикариален васкулит. Започната бе терапия с diaminodiphenyl sulfone в доза 100 мг/дн. Две седмици след началото на терапията, при контролен преглед, кожните лезии бяха напълно изчезнали. Установи се цианоза на устните и повишено ниво на метхемоглобин в кръвта два пъти над нормата – 6%. Това доведе до редуциране на дозата наполовина – 50 мг/дн. Намалената доза не доведе до рецидив и пациентката остана на тази доза 8 месеца. След този период

лечението с DDS беше преустановено поради настъпила бременност.

Първият рецидив на заболяването се появи 6 месеца след раждането. Той беше бързо овладян отново с DDS в доза 50 мг/дн. От тогава към днешна дата пациентката е на поддържаща терапия от 25 mg DDS дневно и активност на заболяването или настъпване на нежелани реакции не са се наблюдавали.

ОБСЪЖДАНЕ

Уртикариалният васкулит може да се определи като съчетание между левкоцитокластичен васкулит, уртикария и разнообразно системно засягане, най-често асоциирани с хипокомplementемия [1]. Касае се за III тип реакция по класификацията на Gell и Coombs- образуват се комплекси антиген-антитяло, които се отлагат по съдовите стени. Имунните компле-



Фиг. 2a, b. Хистологична картина на левкоцитокластичен васкулит

кси водят до активирането на комплемента по класическия път посредством активиране на комплекса C1q, вследствие на което настъпва мастоцитна дегранулация, повишена пропускливост на съдовете и хемотаксис на неутрофили. Неутрофилите отделят протеолитични ензими, което води до разрушаване на тъканите и оток.

Пациентите с уртикариален васкулит могат да бъдат разделени на две групи – такива с нормални нива на комплемента, и такива с хипокомплементемия [2,3]. Вторият вид е по-чест, 2/3 от пациентите с уртикариален васкулит имат и ниски серумни нива на фракциите на комплемента. При тях е по-вероятно да имат системни симптоми като фебрилитет, общо неразположение, умора, артралгии, артрит, склероза, гломерулонефрит, интерстициален нефрит, феномен на Рейно [3]. Тези пациенти имат по-лоша прогноза на протичане на болестта. Описани са случаи на прогресия на болестта в системен лупус еритематозус [4]. Всички пациенти с хипокомплементен уртикариален васкулит имат анти – C1q антитела [5]. Тези антитела служат за диагностичен маркер на заболяването [2,6].

Нормокомплементният уртикариален васкулит се среща доста по-рядко, засегнати са предимно жени. Патологичните изменения по кожата са представени от еритемни и окръглени лезии, с рязка граница от околната кожа, като може по ръба им да има пурпура, следствие от разрушените капиляри. Част от лезиите се задържат повече от 24 часа и заздравяват с постлезионална хиперпигментация. Присъствието на системни симптоми не е изключено, но протичането на болестта е по-леко и прогнозната на пациентите е по-добра.

Въпреки че уртикариалният васкулит често е идиопатичен има съобщения за асоциация с инфекции, злокачествени процеси, някои лекарства и автоимунни болести като системен лупус еритематозус и синдром на Sjögren [7]. Поставянето на диагнозата нормокомплементен уртикариален васкулит изисква да се изключат различните видове уртикария, както и заболявания протичащи с хистологична картина на васкулит или клинично с уртикариални лезии, напр. пурпура на Schönlein-Henoch, Erythema annulare centrifugum, субакутен кожен лупус еритематозус – ануларен вариант, синдром на Rowell, смесена криоглобулиемия, синдром на Sjögren, синдром на Schnitzler и др. Чрез кожна биопсия може да се определи дали клиничните находки се дължат на васкулит или има друга причина за тях. Това е метод за поставяне на окончателна диагноза и би трябвало да се извърши в първите 48 часа от появата на васкулита [8]. Дори направена след

този период, кожната биопсия има висока диагностична стойност.

Diaminodiphenyl sulfone е първи избор при лечението на уртикариален васкулит. Синтезиран е за първи път през 1908 г. от E. Fromm и J. Wittmann. Като антибактериален препарат DDS инхибира бактериалния синтез на дихидрофолиева киселина [9]. Противовъзпалителното си действие проявява чрез инхибиране на миелопероксидазата на полиморфонуклеарните левкоцити. Ензимът миелопероксидаза конвертира водородния пероксид в хипохлориста киселина, която представлява силен оксидиращ агент, продуциран от неутрофилите, и води до разрушение на тъканите и възпаление. От началото на 50-те години на миналия век DDS е считан за ефективен единствено срещу редица неинфекциозни възпалителни заболявания, и до днес това е основна негова индикация [10]. Най-изявените странични реакции на лекарството са дозозависима хемолiza и метхемоглобинемия [11]. Повишените нива на метхемоглобин при нашата пациентка бързо спаднаха до референтните граници и цианозата на устните изчезна, само след намаляване на дозата на DDS на 50 мг./дн. Преустановяване на лечението с DDS не се наложи. Въпреки че DDS се счита за безопасен за употреба по време на бременност, прекъснахме лечението, когато нашата пациентка съобщи за такава. По време на бременността не настъпиха нито рецидив на заболяването, нито усложнения на бременността поради наличния васкулит. Пациентките с васкулит по-често имат усложнения на бременността като загуба на плода и преждевременно раждане. Контролът на заболяването преди забременяване увеличава шансовете за нормално протичане на бременността [12].

Кортикостероидите са ефективни за лечение на кожните симптоми при 80% от пациентите с уртикариален васкулит. Въпреки това, продължителното им приложение може да доведе до потенциални нежелани ефекти. Добавянето на имуномодулиращ или имunosупресиращ медикамент към терапията, позволява намаляването на кортикостероидите и повишаването на ефективността на лечението. Биологични препарати, включително omalizumab, кортикостероиди, cyclophosphamide, dapsone, mscophenolate, colchicine, hydroxychloroquine, интравенозен гамаглобулин, плазмафереза, НСПВ и cyclosporine могат да бъдат ефективни както при кожни, така и при системни симптоми на уртикариален васкулит. H1- и H2- антихистамините, montelukast, pentoxifylline не са ефективни при повечето пациенти с уртикариален васкулит [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уртикариалният васкулит се среща рядко и за поставянето на диагнозата е нужно да се изключат голям брой заболявания, протичащи с поява на уртикариални лезии. Навременното поставяне на правилната диагноза и започването на подходящо лечение е от особено значение за намаляване на риска заболяването да премине в системна форма или да настъпят усложнения от вече съществуващо системно засягане.

Представеният случай на лечение на нормокомплементен уртикариален васкулит с DDS е пример за успешно повлияване на заболяването и настъпване на продължителна ремисия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. McDuffie et al. Diseases of the blood vessels. In: Braun-Falco's Dermatology (eds: Braun-Falco O, Plewig G., Wolff H), Springer, 2000; 22: 909-910.
2. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. Curr Opin Rheumatol, 2000; 12: 24-31.
3. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol, 2002; 23: 201-216.
4. Bisaccia E, Adamo V, Rozan SW. Urticarial vasculitis progressing to systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol., 1988; 124(7): 1088-1090.
5. Kallenberg Cees G.M. Anti-C1q autoantibodies. Autoimmunity Reviews, 2008; 7: 612-615.
6. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. Medicine (Baltimore), 1995; 74: 24-41.
7. Min Young Her, Joo Yeon Song, Dong Yook Kim, Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus, J Korean Med Sci, 2009; 24(1): 184-186.
8. Tzankov N, Kazandjieva J, Darlenski R. The skin as a target in multisystemic diseases II. Clin Dermatol, 2015; 33 (5): 509-511.
9. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. Ann Dermatol Venereol, 2018; 145 (12): 735-740.
10. Ronni Wolf, Ruth Orni-Wasserlauf. A century of dapsone: its anti-infective capacity then and now, Int J of Derm, 2000; 39(10): 779-783.
11. Jopling WH. Side-effects of antileprosy drugs in common use. Lepr Rev, 1980; 54 (4): 261-270.
12. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and Pregnancy. Rheum Dis Clin North Am., 2017; 43(2): 239-247.
13. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H et al. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol., 2019; 143(2): 458-466.

WOOLLY HAIR NEVUS В СЪЧЕТАНИЕ С ПИГМЕНТЕН МОЗАИЦИЗЪМ ПО ХОДА НА ЛИНИИТЕ НА БЛАШКО

Анджи А. Чепилев*, Георги П. Пашов*, Десислава Г. Николаева*, Калоян И. Нацов*, Надежда В. Димчова*, Иван А. Богданов**

* Кръжок по дерматология и венерология, Клиника по кожни и венерически болести, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда

** Клиника по кожни и венерически болести, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда
iv.bogdanov@gmail.com

WOOLLY HAIR NEVUS WITH PIGMENTARY MOSAICISM FOLLOWING BLASCHKO LINES

Andji A. Chepilev*, Georgi P. Pashov*, Dessyslava G. Nikolaeva*, Kaloyan I. Natsov*, Nadezhda V. Dimchova*, Ivan A. Bogdanov**

*Circle of Dermatology and Venerology, Dermatology and Venerology Clinic, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital

**Dermatology and Venerology Clinic, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital
iv.bogdanov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Woolly hair nevus (WHN) е ненаследствено разстройство, дължащо се на генетичен мозаицизъм и характеризиращо се със силно накъдрена коса, разположена само в една или няколко области на скалпа. Изявява се още при раждането или в първите няколко години от живота и може да се асоциира с епидермални или меланоцитни невуси. Woolly hair nevus трябва да се различава от Woolly hair syndrome, който е наследствен синдром, унаследяващ се автозомно доминантно или рецесивно. Представяме два клинични случая на Woolly hair nevus, съчетани с хиперпигментации при единия пациент и хипопигментации при другия по хода на линиите на Блашко.

ABSTRACT

Woolly hair nevus (WHN) is a non-hereditary, mosaic disorder characterized by tightly curled hair localized on one or several areas of the scalp. It is often presented at birth or the first several years of life and it can be associated with epidermal or melanocytic nevi. Woolly hair nevus must be differentiated from Woolly hair syndrome,

which is an inherited condition by either an autosomal dominant or recessive fashion. We report two cases of woolly hair nevus, one presenting with hyperpigmentation and the other with hypopigmentation along the lines of Blaschko.

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът woolly hair nevus (WHN) е описан за първи път от американския дерматолог Dr. Fred Wise през 1927г.[1] WHN е рядка аномалия на части от косата на скалпа, която се характеризира с по-къдрава коса от останалата на главата. Двата пола са еднакво засегнати. При раждане цялата коса на детето може да е нормална. Тя придобива характерната за заболяването форма и структура до две годишна възраст. Това е причината проблемът да се открива първо от родителите. Важно е да се отбележи, че WHN рядко се асоциира със сърдечни проблеми, но това не изключва вероятността за развитието им на по-късен етап. Заболяването е по-често с естетичен характер. То може да бъде съчетано с хипер- или хипопигментации по хода на линиите на Блашко.

КЛИНИЧНИТЕ СЛУЧАИ

Представяме две пациентки - WHN 101 и WHN 102, прегледани в клиниката по кожни и венерически болести към Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, гр. София.

В първия случай (WHN 101) се касае за момиче на 2-годишна възраст, чиито оплаквания са с давност още от раждането и се изразяват в поява на зони с по-тъмен цвят на кожата и места, където косата расте къдрава, за разлика от останалата част на главата, където е права. При проведения дерматологичен преглед е установено, че хиперпигментните



Фиг. 1. Хиперпигментация по линиите на Блашко в предната лява половина на шията.



Фиг. 2. Зона с променена форма и структура на косъма - изглежда силно спирализирана и леко

участъци представляват широки ивици с различен интензитет на пигментация, разположени са в лявата част на гърба и в предна лява половина на шията и следват хода на линиите на Блашко (т.нар. „блашкит“) (Фиг. 1). В областта на скалпа вдясно е наблюдавана зона с променена форма и структура на косъма. Поради това косата изглежда силно спирализирана и леко хипопигментна на фона на останалата част от главата – феномен, описан в литературата като „woolly hair“ (Фиг. 2).

Във вторият клиничен случай (WHN 102) се отнася за момиче на 2 г., чиито родители няколко месеца преди проведения дерматологичен преглед, забелязват поява на „по-бели“ участъци по кожата. При дерматологичния преглед се установяват рязко отграничени хипопигментни макули с лентовидни, овални и неправилни форми, разположени в областта на крайниците и трункуса по линиите на Блашко (Фиг. 3). Измененията по всяка вероятност датират още от раждането, но са станали видими наскоро във връзка с по-интензивното излагане на слънце през летния сезон. В допълнение, по скалпа се наблюдават обширни зони на woolly hair – вълниста до къдрава коса, със силно изменена структура на косъма, открояваща се от правата до леко начупена коса в останалата част на главата (Фиг. 4).



Фиг. 3. Хипопигментация по линиите на Блашко, разположена в областта на крайниците.



Фиг. 4. Обширни зони на вълниста до къдрава коса, със силно изменена структура на косъма, открояваща се от правата до леко начупена коса в останалата част на главата.

При двете момичета не се наблюдават отклонения във физическото и невропсихичното развитие – ръст, тегло, време на прохождение, проговаряне и дентия са в норма за възрастта. Не се съобщават за оплаквания във връзка с други органи и системи. От общия статус не се откриват променени находки, извън тези по кожата и косата. Липсват изменения по нокти, зъби и лигавици. Отсъстват придружаващи заболявания и фамилна анамнеза за подобни оплаквания в семейството.

Тъй като и наличието на woolly hair, в съчетание с Блашкит, често е свързано с различни синдроми и аномалии в други органи и системи, бяха назначени лабораторни изследвания, ехография на коремни органи и консултации с педиатър, офталмолог, кардиолог и невролог. Не са открити отклонения от физиологичните норми.

В хода на проведените клинични прегледи, тестове и обсъждания, всякакви системни аномалии или асоциация с какъвто и да е синдром са изключени. Поставена е диагнозата на локализирана форма на woolly hair – woolly hair nevus, който при двете пациентки е съчетан с различен вид на пигментен мозаицизъм по хода на линиите на Блашко.

ОБСЪЖДАНЕ

„Woolly hair” за първи път е описана в семейство от Европейската раса от Gossage

през 1907г [2]. С термина “woolly” се описва структурна аномалия на косата – тя става къдрава и в някои случаи хипопигментирана. Състоянието може да е налице при раждането, но също и да се развие през първите месеци. Hutchinson et al.[3] предлага следната класификация: Генерализираната форма се подразделя на: наследствена форма, унаследяваща се автозомно-доминантно, характеризираща се с екстремно къдрава коса в първите седмици след раждането и фамилна форма с автозомно-рецесивно унаследяване, характеризираща се с тънка и по-светла коса в сравнение с друг член от семейството. Понякога може да се засегне телесното окосмяване и страничната част на веждите. Другите форми са: симетрично ограничена алотрихия и локализирана форма, която не е наследствена и е известна още като „woolly hair nevus” – както е в представените клинични случаи.

“Woolly hair nevus” настъпва внезапно без значение от пола и се разделя на 3 типа: Тип 1 – без кожни промени и засягане на скалпа; Тип 2 – свързан с линеарен верукозен епидермален невус; Тип 3 – придобито прогресивно къдрене на косата [3]. Причините за възникване са все още неизвестни. Лесно се разграничава от генерализираната форма, тъй като засяга само няколко добре дефинирани области на скалпа. В 50 % от случаите се среща вторият тип[4]. Много е важно пациентите с „woolly hair nevus” да бъдат препратени за офталмологична консултация поради връзка с персистираща зенична мембрана[5]. Докладвани са и асоциации с дефекти на ретината[5] преждевременен пубертет [6], „монголоидни петна” [7] и др. Електронно-микроскопски се открива усукване на стъблото на косъма, както и неправилно образуване на кутикулата[8]. WHN рядко е асоцииран със сърдечни аномалии, както е при Carvajal syndrome и Naxos disease, при които са установени мутации в белтъците дезмоплакин и плакоглобин[9]. В повечето случаи е възможно подобрение с напредване на възрастта, но методите за лечение са ограничени – понякога се прилага хирургична ексцизия на засегнатата област, последвана от автогенна реконструкция. [10]

От проучената литература за случай WHN 101 намерихме дванадесет описани случая на WHN асоцииран с хиперпигментации по хода на линиите на Блашко и подбрахме шест от тях с ипсилатерално засягане, подобно на

това при нашата пациентка. И в шестте се съобщава за Блашкоиден мозаицизъм, дължащ се на епидермален невус, какъвто се наблюдава при WHN тип 2[11-16]. При три от тях е описана и палмоплантарна кератоза (ППК) и е доказана соматична хетерозиготна HRAS p.G12S мутация в тъкани и кръв от лезионните области при отсъствие на същата в перилезионните зони[14-16]. Направено е и сравнително ДНК изследване на прави и къдриви косми от същите две зони. Мутацията е била открита само при къдравите. При другите три случая ДНК изследване не е проведено. Доказано е, че соматичната HRAS p.G12S мутацията е етиологичен агент при част от епидермалните невуси.[17]

От прегледаната литература при WHN 102 намерихме само един случай, описващ локализиран WHN с ипсилатерални хипопигментации по хода на линиите на Блашко.[18] При него се наблюдава дете на 5-годишна възраст с локализирана WHN лезия, ипсилатерални хипопигментни демаркационни линии, локализирани по антеролатералната част на горен десен крайник и десни пекторална и абдоминална области (тип А + С,) и хетерохромични ириси. Пигментните демаркационни линии са хипо- или хиперпигментни области, разделени на осем типа (А – Н). Съществуват различни теории за етиологията им, като една от най-значимите ги свързва с пигментен мозаицизъм по хода на линиите на Блашко.[19]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме две пациентки с рядка форма на Woolly hair - Woolly hair nevus, който при едната е съпроводен с хиперпигментация по линиите на Блашко в лявата част на гърба и в предната лява половина на шията, а при другата с хипопигментация - отново блашкит, но разположен в областта на крайниците и трункуса.

Отсъстват придружаващи заболявания, фамилна анамнеза за подобни оплаквания в семействата и усложнения от сегашното страдание. Заболяването, към момента, е по-скоро с естетичен характер, който може да създаде психоемоционални проблеми на пациентите.

При преглед на достъпната българска специализирана периодична литература не бяха открити описани до този момент подобни клинични случаи.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Venugopal V, Karthikeyan S, Gnanaraj P, et al. Woolly hair nevus: a rare entity. *Int J Trichol.* 2012;4(1):42–43.
2. Grant PW. A case of woolly hair naevus. *Arch Dis Child* 1960;35:512-514.
3. Hutchinson PE, Cairns RJ, Wells RS. Woolly hair. Clinical and general aspects. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1974;60:160-177.
4. Post CF. Woolly hair nevus; report of a case. *AMA Arch Derm* 1958;78:488-489.
5. Thomas J, Sindhu BK, Dinesh DK, et al. Type S woolly hair nevus. *Indian J Pediatr Dermatol* 2014;15:27-29.
6. Taylor AE. Hereditary woolly hair with ocular involvement. *Br J Dermatol* 1990;123:523-525.
7. Tay YK, Weston WL, Ganong CA, et al. Epidermal naevus syndrome: Association with central precocious puberty and woolly hair naevus. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:839–842.
8. Usha V, Nair T. Woolly hair nevus – A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1997;63:330–331
9. Goldin HM, Bronson DM, Fretzin DF. Woolly hair nevus – A case report and study by scanning electron microscopy. *Pediatr Dermatol.* 1984;2:41–44.
10. Yesudian PD. Hair abnormalities in genetic disorders of junctions. *Int J Trichology.* 2009;1:15–17.
11. Quach K, Miller J. Patch of „difficult to comb“ hair, JAAD Grand Rounds quiz. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:543-545.
12. Fernandes, KAP, Fernandes, KP, Vargas, et al. Woolly hair nevus. *An Bras Dermatol*, 2017;92(5):163-165.
13. Taj FT, Kologi S. Woolly hair nevus type 2: Rare entity. *Int J Trichol* 2019;11:38-40.
14. Legler A., Thomas T., Zlotoff B. Woolly Hair Nevus with an Ipsilateral Associated Epidermal Nevus and Additional Findings of a White Sponge Nevus. *Pediatr Dermatol*, 2010;27(1):100–101.
15. Levinsohn JL, Teng J, Craiglow BG, et al. Somatic HRAS p.G12S mutation causes woolly hair and epidermal nevi. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1149-1152.
16. Nishihara K, Tohyama M, Kubo A. A case of woolly hair nevus, multiple linear pigmentation, and epidermal nevi with somatic HRAS p.G12S mutation. *Pediatric Dermatol.* 2019;36(3):368-371.
17. Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, et al. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis. *J Dermatol*, 2017;44(6):109–110.
18. Hafner C, Toll A, Gantner S, et al. Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. *J Med Gen.* 2012;49:249-253.
19. Kocak AY, Kocak O. A case of woolly hair nevus associated with pigmentary demarcation lines and heterochromia iridis: Coincidence or a new association? *Int J Trichology.* 2015;7:123–124.
20. Krivo JM. How common is pigmentary mosaicism? *Arch Dermatol* 1997;133:527-528.

КОНГРЕСИ

**28 КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКАТА АКАДЕМИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И
ВЕНЕРОЛОГИЯ, МАДРИД 9-13 ОКТОМВРИ 2019 Г.**

**28 CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND
VENEROLOGY, MADRID, OCTOBER 9-13, 2019**



В периода 9-13 октомври, в Мадрид, Испания се проведе 28-ят конгрес на Европейската Академия по дерматология и венерология. Над 13 000 участници от 70 страни имаха възможността да обменят знания и опит по някои от най-актуалните въпроси, сред които приложение на биологични средства в терапията на кожните болести, лечение с локални кортикостероиди, възпалителни кожни заболявания, терапия на акне вулгарис, розацея, педиатрична дерматология, естетична дерматология, и др. Една от най-актуалните теми бе ролята на конфокалната микроскопия и сонография в дерматологичната практика.

За първа година, на 12 октомври 2019 се проведе и „Денят на медицинската сестра“, организиран от ЕАДВ в знак на уважение към отдадеността и приноса на сестрите в грижата за болните.

Интензивната 4 дневна програма включваше приблизително 150 научни сесии, на които бяха изнесени лекции от над 700 лектори от целия свят.

Д-р Игнасио Ернандес Медрано (Мадрид, Испания), невролог, който през 2016 г бе обявен за един от най-влиятелните личности, доприне-

съл за развитието на информационните технологии в здравеопазването изнесе лекция на тема „Изкуственият интелект и медицината - Тайни за добър брак“; проф. д-р Ели Спречер (Тел Авив, Израел), дерматолог, посветил изследователския си интерес в насока търсене на генетичната основа за появата на кожни заболявания, представи „Генетични особености на заболяванията на скалпа и косата“. Особен интерес предизвикаха и лекциите на проф. Георг Щингл (Виена, Австрия) - „Как дерматологът може да допринесе за развитието на нови терапевтични подходи“; на д-р Бернар Крибие (Страсбург, Франция) - „Розацея: Нов подход в терапията“ и д-р Шефан Лаутеншлагер (Цюрих, Швейцария) - „Завръщането на великия имитатор“, посветена на заболяемостта от сифилис в Европа.

Над 40 български дерматовенеролози взеха участие в конгреса. Българската дерматологична школа бе представена със следните лекции - проф. Николай Цанков с „Ролята на Метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* в инфекциите на кожата“, доц. Жана Казанджиева с „Пустулозис палмоплантарис“ и д-р Валерия Матеева с „Евромеланома 2019 в България“.

Д-р Веселина Бельова

**XX ЮБИЛЕЙНА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ НА БДД,
26-29 СЕПТЕМВРИ, АЛБЕНА**

**XX ANNUAL NATIONAL CONFERENCE OF BULGARIAN DERMATOLOGICAL
SOCIETY, 26- 29 SEPTEMBER, ALBENA**

От 26 до 29 септември, тази година, се проведе XX Юбилейна Национална Конференция на БДД в Албена. В рамките на събитието се поместиха и ежегодните XXVII Софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“. Над 400 делегати посетиха конференцията, която е и най-голямото дерматологично събитие за годината в България.

По традиция, освен български, бяха поканени и чуждестранни лектори, като Prof. Dr. A. Finlay, преподавател по клинична дерматология в Cardiff School of Medicine, име със световна известност, признат с усилията си за превръщането на дерматологията в специалност, насочена към пациента и неговото качество на живот; Prof. A. Katsambas, председател на Европейската академия по дерматология и венерология (EADV) за периода 2008-2010 г.; Prof. H. Bachelez от болница Saint Louis, Париж, един от лидерите в областта на приложението на биологични препарати за лечението на псориазис; Prof. L. Rudnicka – Ръководител на университетската клиника във Варшава; Primarius Dr. G. Gosev - председател на северномакедонското Дружество по дерматология и венерология; Prof. S. Tiplica от Букурещ; българският възпитаник Доц. Живко Камарашев, понастоящем доцент в университетската болница в Цюрих.

Като част от научната програма в общо 13

сесии бяха представени доклади от водещи български и чуждестранни специалисти в дерматологията, както и разгледани клинични случаи на теми лекарствени и алергични дерматози, тумори, възпалителни и инфекциозни заболявания на кожата, автоимунни дерматози, съдови дерматози и др.

Бяха изнесени симпозиуми от фирмите Abbvie, Beiersdorf, Bioderma, Berlin Chemie, Borola, Cannaderm, Eli Lilly, Ewopharma, Intellect Pharma Plus, Janssen, Loreal, Medigroup, Micron, Mylan, Novartis, Sanofi, Spectro group, Pierre Fabre, Roche, Uriage.

В културната програма българските дерматолози имаха възможността да чуят изпълнения на живо на Теди Кацарова, Дичо и Орлин Павлов, които допринесоха за доброто настроение на посетителите.

Националната Конференция на БДД е най-голямото дерматологично събитие за годината. Специалисти и специализанти от страната и чужбина имаха възможност да се запознаят с интересни клинични случаи, както и да се информират за новостите в диагностиката и лечението на кожните болести. Конгресът се превърна и във възможност дерматолозите да се насладят на последните топли дни на лятото и красивото българско Черноморие.

Мартина Т. Янева



**ИНТЕРВЮ С ПРОФ. АНДРЮ ФИНЛИ,
АЛБЕНА, 28.09.2019**

**INTERVIEW WITH PROFESSOR ANDREW FINLAY,
ALBENA 28.09.2019**



Проф. Андрю Финли е име със световна известност, признат с усилията си за превръщането на дерматологията в специалност, насочена към пациента и неговото качество на живот. Той ще остане в историята на дерматологията с авторството на някои от най-често използваните „инструменти“ на съвременния дерматолог като въпросника за качество на живот - DLQI, правилото на десетките (BSA>10, PASI>10, DLQI>10) за отграничаване на пациенти със средно тежък и тежък псориазис и т.нар. „fingertip unit“, който широко се използва като мярка за количество крем, нужно за покриването на 1% (една длан) от кожната повърхност.

Проф. Финли е преподавател по клинична дерматология в Cardiff School of Medicine. Носител на множество награди за изключителния му принос към съвременната медицина, почетен член е на 7 и е член на 6 национални и европейски дерматологични дружества. Изнесъл е над 120 лекции като поканен лектор в Обединеното кралство и над 200 като поканен лекар по целия свят, както и почетни лекции като Dowling Oration (2000), Hebra Lecture, Austria (2003),

Albert Neisser Lecture, Poland (2007) и World Congress plenary lecture, Seoul, (2011). Взима участие в редколегиите и управителните съвети на множество научни списания и медицински дружества. Автор е на над 400 научни статии с H-Index (Google Scholar) = 74.

По време на XX Национална конференция на БДД в Албена имаме възможността да чуем неговата лекция на тема „How the Dermatology Life Quality Index (DLQI) may be helpful to you?“. Изключително сме благодарни на Проф. Финли не само за това, че прие нашата покана да изнесе тази изключително увлекателна лекция, но и за това, че се съгласи да отдели от своето време, за да отговори на някои въпроси, касаещи и други аспекти на съвременната дерматология.

Проф. Финли, Вие имате огромен принос за това дерматолозите по целия свят да обръщат по-голямо внимание на въпросите за качеството на живот, като по този начин насочват поглед към медицина, ориентирана към пациента. Липсва ли ви някой аспект на патерналистичната медицина?

Това е много интересен въпрос и отговорът е, че не ми липсва, защото патерналистичната медицина все още си е жива и здрава дори на места, където се полагат големи усилия да бъде включен пациентът като равнопоставен партньор при вземане на решения. Във всяка общност, без значение в коя държава сте или в кой град сте, има хора с различни нужди, различни нива на увереност, различни нива на образование и различно отношение към своите здравни работници. И така, според мен, винаги ще съществува своеобразен спектър – в единия му край са хората, които полагат усилия да се информират по конкретните въпроси, свързани със здравето, които влизат в сложен диалог със здравните специалисти и искат да участват в процеса на вземане на решение. В другия край на спектъра винаги ще има пациенти, които търсят успокоението от това да получат съвет от експерт и да го приемат. Всъщност, от моя личен опит като пациент, а не като лекар, смятам, че има

ситуации, в които дори хората, които са с добри познания по медицинските въпроси, понякога искат напълно да се доверят на някой, който е експерт в определена област.

Кой е най-добрият начин да бъдат мотивирани младите дерматолози да се съсредоточат повече върху клиничната дерматология, а не върху естетичната медицина? Виждате ли някакъв конфликт между двете или те могат да съществуват в хармония?

Мисля, че проблемите между козметичната дерматология и традиционната медицинска и хирургична дерматология са много важни. Не знам как да се справим с тях. Коя е основната причина хората да се насочат към козметичната дерматология? Нека бъдем честни – увеличение на доходите, а не защото някой от 18-годишна възраст има желание да „вкарва“ ботокс в хората. Това е така, защото след придобиване на квалификация, финансовите стимули от козметичната дерматология са толкова огромни, че много лекари решават да се занимават с козметична дерматология. Може да съм несправедлив към хората, които посвещават живота си на козметичната дерматология, но това е моето впечатление. Нуждаем се от висококачествена медицинска и хирургична дерматология. Нашето население трябва да има експерти по медицинска дерматология и хирургична дерматология. Така че, как да насърчим най-добрите от нашите специалисти по дерматология да тръгнат по този път? За да ги насърчим, първо трябва да им осигурим подходящ доход. По някакъв начин системата трябва да се промени, така че да осигури достатъчно високи приходи. Вероятно можете да спечелите много повече от козметиката, но ще има момент, когато хората ще кажат „Е, бих могъл да правя козметика, бих могъл да спечеля много повече, но всъщност съм доволен от този конкретен доход и това е, което наистина ме интересува“. Мисля, че вторият момент е, че има нужда от харизматични лидери в медицинската дерматология, които с примера и ентузиазма си ще насърчат хората да се занимават с медицинска дерматология. Трябва да има ключови фигури във всяка страна, които ще влеят ентузиазъм в следващото поколение. Защото, ако нямате хора, които да са модели за подражание, няма да можете да заразите никого с желание да се занимава с тази област на дерматологията. И накрая мисля, че трябва да се създаде добра и привлекателна работна среда. Трябва по подходящ начин да

се раздели времето между изтощителната клинична работа лице в лице с пациента и други аспекти на академичната, административната или преподавателска работа. Това може да даде вероятно по-добро удовлетворение от работата в живота на някой, който посвещава времето си на традиционната медицинска дерматология. Тази работна среда може също да включва възможността да се работи в тясно сътрудничество с други колеги и да се взаимодейства с други асоциирани специалности - ревматология, офталмология и др. Нито едно от тези неща – повече пари, харизматичен учител или просто добра работна среда, не може да бъде достатъчно само по себе си. По някакъв начин трябва да съберем всички тези неща, за да насърчим бъдещето на медицинската дерматология.

Това дотук беше по-политически коректният отговор. По-радикален възможен подход би бил пълното разделяне на специалностите. Решението дали да се занимавате с медицинска или козметична дерматология няма да се взема след като вече сте обучен за дерматолог, а много по-рано. Двете специалности ще са изцяло отделни, може би с малко припокриване, но като цяло с изцяло отделна програма на обучение. Така тези, които са решили да се занимават с козметична дерматология няма да губят голяма част от обучението си за медицинска дерматология, както и няма да рискуват да не получат достатъчно добро обучение по козметична дерматология. Изборът ще бъде между традиционна медицинска и хирургична дерматология от една страна, и нещо което можете да наречете „козметична медицина“ и което предимно ще се занимава с кожата, но може да включва и други неща. По този начин хората, които са избрали да се занимават с козметична медицина, няма да губят времето си, за да се обучават в детайлите на традиционната дерматология, нито ще получат интелектуалното удовлетворение от това. Нека се занимават с козметичната си медицина, в която няма нищо лошо. Хората, на които сме призвани да служим като лекари, изискват такъв тип медицина, така че ако са готови да си плащат за това, добре. Те трябва да получат висококачествена и регулирана козметична дерматология. Дали здравната система трябва да плаща за това е политически избор. Моето мнение е, че не би трябвало. Не бих позволил козметичната дерматология да се финансира от националната служба за здравеопазване, но ако хората искат да заплащат, им пожелавам успех. Тези лекари, които избират да тръгнат по пътя на медицин-

ската дерматология, биха получили много ползи в живота си, по-специално интелектуална стимулация и възможност да практикуват истинска медицина, но и да бъдат част от напредъка на медицинската дерматология. Мисля, че това може да е пътят напред.

В България все още има големи университетски дерматологични болници, някои от които имат над 50 стационарни легла. В съвременното здравеопазване, неизбежно ли е преминаването на дерматологията към предимно амбулаторна специалност?

Ще започна с един исторически коментар. Ако се върнем към XIX век, броят на дерматологичните легла в болниците в Европа беше абсолютно феноменален. В Глазгоу, град в Шотландия с население от около милион души, имаше 200-300 дерматологични легла, запълнени с пациенти с различни заболявания като екземи, краста и гъбични инфекции, кожни бактериални инфекции и други. Когато започнах работа като дерматолог в Университетската болница на Уелс в Кардиф, в отделението разполагахме с 32 легла, а сега нямаме нито едно легло. Аз и моите колеги се борихме усилено да поддържаме поне няколко легла, но не успяхме. Ситуацията във всяка държава е различна, но ако имате много легла е възможно с политически средства да убедите властите да намалят броя на леглата, но да използват освободените средства за създаване на висококачествена услуга за извънболнично лечение. Трябва да се мисли върху това, което всъщност искат пациентите. Възможно е някои пациенти да искат да бъдат приети в болница. Все пак мисля, че много често пациентите, ако им дадете избор „искате ли да бъдете приети в болница за това състояние“ или „бихте ли предпочели да дойдете в нашето амбулаторно отделение“ или „медицинска сестра ще ви посети у дома“, биха предпочели да се лекуват в дома си със семейството си и може би дори да продължат да ходят на работа.

Със сигурност имаме нужда от стационарни помещения за някои от нашите дерматологични пациенти, по-специално тези с дисеминирани възпалителни заболявания, тежки булзни дерматози и TEN. Очевидно има категории пациенти със заболявания, които трябва да бъдат лекувани в болнични условия. Все пак, може би е в интерес на пациента да осигурим възможно най-много амбулаторни звена, за да поддържаме броя на приетите в болница пациенти възможно най-нисък. Мисля, че това е неиз-

бежното икономическо и социално бъдеще на дерматологията. Затова смятам, че при планирането на здравни услуги трябва да поставим в центъра на планирането си как да осигурим най-качествената грижа за нашите пациенти. Понякога може да се налага стационарна помощ, но много пъти може да не са необходими болнични грижи. Трябва да вземете предвид колко пари имате за дерматология и какво е най-доброто за пациентите, след което на тази база да разделите парите по начин, по който да се осигури най-добрата грижа.

Ще трябва да изцедите количество хомеопатичен крем по-дълго от видимата вселена, за да получите поне една молекула активна съставка. Бихте ли подкрепили въвеждането на мегагалактическа единица или единица за безкрайност за хомеопатични кремове като шеговит еквивалент на единицата на пръста (fingertip unit)? Шегата настрана, считате ли, че медицина, която не се основава на доказателствата, или определени области на алтернативната медицина са заплаха за човешкото здраве?

На първо място много ми хареса шегата Ви, мисля, че е страхотна. Не мисля, че алтернативната медицина е заплаха. Алтернативната медицина съществува във цялото човешко общество и винаги е присъствала още от зората на времето; хората винаги са следвали собствените си убеждения, независимо от това, което се случва. Нека бъдем честни, повечето аспекти на алтернативната медицина в дерматологията и вероятно в цялата медицина са напълно безобидни, като хомеопатията е класически абсурден пример за пълна нелепост. Мисля, че заплахата идва от липсата на образование – не от самата алтернативна медицина, а от факта, че хората не са достатъчно образовани, за да бъдат критични към това, което им се казва. Всъщност мисля, че това се отнася за всички аспекти на живота. Мисля, че училищата трябва да бъдат ключов момент, всички деца трябва да бъдат научени на изкуство на критичното мислене. Така че заплахата не е от самата алтернативна медицина, а от неспособността на хората да взимат подходящи решения, когато са изправени пред различни проблеми.

По-конкретно, какво мислите за анти-вакс движението?

Не искам да повтарям изключително опасните предположения, публикувани в статията в Lancet

преди повече от 20 години (бел. Prodermaclub; става дума за статията на Андрю Уейкфийлд с публикувани фалшифицирани данни, които внушават връзка между ваксините и аутизма), но те са изключително вредни и са стрували живота или здравето на много човешки същества. Мисля, че беше напълно правилно, че във Великобритания GMC изхвърли Андрю Уейкфийлд от медицинския регистър. Разбира се, той и други все още разпространяват тези опасни теории, които нямат никаква научна основа. Това е трагичен пример за това как днешните възможности за комуникация, в частност в социалните медии, има отрицателно въздействие и нежелани последици. Сигурен съм, че хората, които са разработили интернет, нито за една минута не са мислели, че техният инструмент ще допринесе за разпространяването на невярна здравна информация. Беше много трагична ситуация. Какво може да направи човек? Някои държави направиха ваксинацията задължителна, а някои щати в САЩ има правила, според които детето трябва да бъде ваксинирано преди да тръгне на училище. За мен това е напълно разумно, но разбирам, че в някои случаи може да се наложат изключения. Всичките ми деца бяха ваксинирани, всички мои внуци са ваксинирани, ваксиниран съм и аз като дете. Не знам достатъчно по темата, може да има някои обстоятелства, при които трябва да имате някаква клауза за освобождаване от ваксинация. Мисля, че всяка държава трябва да направи възможното, за да стимулира максимално ваксинациите.

Знаем, че в миналото сте проявявал голям интерес към възможността за компютърно-асистирана диагностика. Колко скоро очаквате изкуственият интелект да промени начина, по който практикуваме медицина и гледате ли на тази перспектива с оптимизъм?

Бях изключително заинтересован и развълнуван от възможността за компютърна диагностика още от времето, когато бях студент по медицина преди 50 години, когато направих проект за компютърна диагностика. Този опит ме научи, че съм напълно безнадежден, когато правя прогнози, защото тогава си мислех, че ще имаме компютърно-асистирана диагностика във всички аспекти на медицината в рамките на 10 години. Разбира се, не бях прав, така че се притеснявам да правя прогнози. Въпреки това съм много развълнуван от потенциала на изкуствения интелект (ИИ) в дерматологията и в цялата медицина. Мисля, че практикуването

на медицина ще бъде дълбоко променено от въвеждането на ИИ в много области, не само за диагностика, но и за лечение. Предстои вълнуващо време и ми се иска кариерата ми да започва сега, за да бъде част от него. Мисля, че на някакъв етап ще има преломна точка, точно както имаше, когато навлязоха текстообработващите процесори и програми. Имаше етап, когато за първи път започнах да се занимавам с медицина, когато секретарки пишеха на старомодни ръчни пишешни машини. След това навлязоха текстообработващите процесори и програми и в рамките на 2 години изведнъж в целия свят секретарките вече не пишеха по начина, по който са го направили. Самите лекари започнаха да въвеждат текст, нещо което не можеше да хрумне на никого преди това. Когато имаш висококачествен софтуер, който позволява на всеки лесно да направи нещо, изведнъж „бум“, всички преминават на него. Имаше още един такъв преломен момент, когато PowerPoint стана световен стандарт за презентации. В годините преди това, две три седмици преди лекция, щеше да Ви се наложи да отидете до отдела по медицинска илюстрация, за да предадете написания текст, срещу което след няколко дни да получите сини Kodachrome диапозитиви. Ако после откриете една или две грешки в тях, се налагаше да се върнете, само за да Ви кажат „изпуснали сте крайния срок“. След дълъг спор в крайна сметка корекциите щяха да бъдат направени и можеше спокойно да се насочите към мястото на лекцията с пълен куфар диапозитиви. Ако не Ви изчезне багажът оставаше притеснението да не изпуснете, разбъркате или развалите диапозитивите. Както и да е, това е древна история..., но въпросът е, че внезапно дойде момент, в който изведнъж разбрахме, че където и да отиде човек по света, там ще се използва PowerPoint. Някъде между 1995 и 2000 г. имаше преломна точка, когато всички започнаха да използват PowerPoint. Не знам кога, но мисля, че същото ще се случи с различни софтуерни пакети ИИ в диагностичната дерматология и терапевтичната дерматология. Това се случва вече, няколко технологични компании зад кулисите започват да разработват такива системи. Както беше с PowerPoint, имаше много различни програми за презентации. По същия начин, през следващите 10-20 години или вероятно завинаги, ще има конкуриращи се компании, които ще измислят различни неща, но мисля, че е много вероятно една от тях да бъде толкова по-добра от всички останали и

толкова удобна за потребителя, че да настъпи повратна точка. Не знам кога, може и да се случи с много малки стъпки в различни области на медицината. Очевидно сега има много голям фокус върху пигментните лезии, но не е изключено пробивът да се случи изведнъж в някакъв друг аспект на дерматологията. Компаниите трябва да се съсредоточат върху удобството и простотата и ще имат потенциал за успех. Така че мисля, че следващите 20-30 години ще бъдат наистина вълнуващи за Вас, момчета...

Проф. Финли, пациентите с псориазис често страдат от алекситимия и изолация. Те се сблъскват с трудности в изразяването на емоции и това може да доведе до по-ниски оценки на QoL. Струва ли си да се обсъди този проблем с пациента, преди той да попълни въпросника DLQI? Наскоро бяха предложени корекции на въпросника DLQI. Мислите ли, че това трябва да се прави рутинно или ще доведе до излишно усложняване на нещата?

Вие сте абсолютно прави, че има редица неща, които могат да повлияят на начина, по който хората отговарят на всеки въпросник за качество на живота. Въпросът е дали предприемате някакви превантивни действия, за да се опитате да противодействате на тези влияния или не. И проблемът е, че цялото валидиране на въпросника е направено без никакъв опит да се намали влиянието на тези неща. Така че, ако започнете да въвеждате някаква предварителна подготовка на пациента, наистина можете да промените начина, по който той отговаря, но можете да го промените по такъв начин, който е непредсказуем и който не знаете как да интерпретирате. Това би наложило да се валидира наново въпросникът, което би било невероятно огромна задача. Всички тези методи за измерване са несъвършени, всички те имат проблеми. Мисля, че една от причините DLQI въпросникът да се наложи като полезен инструмент в клиничната практика е, че въпросникът е много опростен и лесен за използване. В момента, в който започнете да усложнявате нещата, рискувате да получите нежелани последствия и да създадете допълнителни проблеми.

Смятате ли, че психологическото състояние на пациента може да повлияе значително на резултатите от DLQI? Трябва при ли всички пациенти с високи резултати на DLQI да се обмисли извършване на оценка на психологическото състояние?

Като начало, че има огромно количество неразпознати психологически проблеми при нашите дерматологични пациенти. По-специално, през последните няколко години бяха публикувани редица данни за разпространението на депресията при псориазис, съвсем скоро получихме данни от европейското проучване ESDaP. Има два начина да се гарантира, че пациентите се лекуват по подходящ начин от тази гледна точка. Първият е клинична оценка на вашите пациенти и отговор на въпроса дали според Вашата преценка този пациент може да е депресиран. И второ, ако искате да бъдете по-строги в това отношение, използвайте прости скринингови тестове, като HADS (болнична скала за тревожност и депресия), която е разработена специално за откриване на тревожност или депресия при пациентите. Високият резултат на DLQI може да бъде маркер за депресия, но ниският резултат на DLQI не означава непременно, че човекът не страда от депресия. DLQI не трябва да се използва неподходящо като единствен скринингов инструмент за депресия. Ако HADS не е наличен на български, си струва да го преведете.

Системите на здравеопазване използват резки разделителни линии, за да се определи тежестта на псориазиса. Въведохте правилото на десетките (PASI > 10, DLQI > 10) като начин да се определи един псориазис като тежък, но клиничната ситуация, отразена от близките резултати от двете страни на такъв праг, е доста сходна. Не съществува голяма разлика между тежестта на заболяването при пациент с PASI 10 и такъв с PASI 11, същото разбира се важи и за DLQI. Виждате ли това като проблем и знаете ли за здравна система, в която това е било избегнато?

Това е много интересна философска дискусия, но не само философска, а и такава с практически последици за ежедневната практика при предписване на лекарства в някои здравни системи. Като начало, разбира се, че е възможно пациентите и лекарите да манипулират всеки резултат, докладван от пациента. Защото ако знаете, че при определени стойности на DLQI ще получите исканото от Вас биологично средство, тогава може да има голямо изкушение да коригирате начина, по който отговаряте на въпросника, за да достигнете желаната стойност. И така, това е проблем, който на практика е невъзможно да се заобиколи. Това е една от трудностите при използването на какъвто и

да е въпросник, който се попълва от пациентите в този процес на вземане на решение. Ако погледнете начина, по който сме създали тези диапазони и прагове за оценка – на практика създадохме изкуствени разделителни линии. Въпреки че това е напълно приемливо от научна гледна точка, реалността е, че при DLQI имаме равномерно разпределение като линия между стойностите от 0 до 30. Така че е напълно изкуствено да се мисли, че някой, който има DLQI оценка 11 може да получи лечение с биологично средство, но ако има 10, не бива. Трябва да вземете под внимание, както споменах в лекцията си вчера, цялата клинична картина. Изкуството на медицината е да събира цялата съвкупност от информация за пациентите. Резултатът от DLQI въпросника е само една от тези информационни единици. В нормалната клинична практика, основната ни експертиза е именно събирането на различни източници на информация, за да се вземат решения в най-добрия интерес на пациента. Трудността идва, когато една застрахователна система или здравна система (като NICE във Великобритания) налага строгост при ползването на тези стойности, без това да отразява медицинската реалност. Ако при някой пациент има стойност на хемоглобин от 120, няма правилен или грешен по-нататъшен ход. Като клиницист притежавате образованието и опитът, за да решите какви изследвания трябва да направите и каква терапия е най-подходяща за този конкретен пациент. Мисля, че трябва да насърчаваме лекарите да бъдат лекари, да практикуват изкуството на медицината, а не да следват робски гайдлайните.

Качеството на живот не се взема предвид от Българската национална здравноосигурителна каса като част от критериите за предписване на скъпо лечение при псориазис, най-вероятно поради опасения от манипулация на резултата. Кой е най-силният аргумент, който човек може да използва срещу това?

Една от причините, поради които смятам, че е важно да измерваме качеството на живот, е, че ако измервате само площ или десквамация например, и ако това е единственият критерий за даване на системна терапия, има определена група пациенти, които в крайна сметка няма да получат адекватно лечение. Това са онези пациенти, при които има сравнително ниски стойности на т.нар обективни критерии за оценка

на заболяването (като PASI), но чийто живот е силно засегнат. Според мен в такива случаи е редно да се обмисли започването на по-сериозна терапия. Очевидно през 2019 г. това основно се отнася за биологични средства, но въпросът е по-общ.

Употребата на скъпи лекарства и това цунами от биологични средства стават все по-регулирани до степен, в която законодателите могат значително да ограничат възможностите за лечение, въпреки голямото разнообразие от нови лекарства на пазара. От друга страна тези терапии водят до огромна финансово бреме за здравеопазването. Кое е по-лошо - ограничаването на възможностите за лечение или пренебрегването на финансовите тежести на съвременната медицина?

Този въпрос е в основата на огромен политически спор, който се води в много страни. Начинът, по който във Великобритания се опитват да се справят с този проблем, е чрез създаването на орган, наречен NICE (Национален институт за върхови постижения в здравеопазването). Има опити за количествено определяне на бремето на кожните заболявания и прилагане на рестрикции по отношение на новите медикаменти. За NICE това е 30 хиляди паунда на показател наречен QALY (quality-adjusted life-year). Това е един вид праг за новите лекарства. Това не е безгрешен метод, но ми се струва съвсем разумно. Всички здравни системи имат ограничения за това колко пари можете да харчите за здраве, освен ако нямате напълно частна система, където хората плащат изцяло за всичко. Но ако имате система, основана на данък или застраховка, в която всички допринасят еднакво, не е възможно да нямате някои ограничения. Да предположим, че има някакво ново лекарство, което може да удължи живота на човек с тежко злокачествено заболяване с един месец, но това ще струва 500 000 паунда от парите на данъкоплатците. Подходящо ли е да се използва това лекарство, когато същите тези пари могат да бъдат изразходвани за други аспекти на здравеопазването. Това са много трудни философски и политически въпроси, на които нямам отговор, но не могат да бъдат пренебрегнати. Трябва да имате някакъв начин, колкото и да е несъвършен, да се справите с тях във всяка здравна система.

**Карен Мануелян
Иван Богданов**

ХРОНИКА

29 ОКТОМВРИ - СВЕТОВЕН ДЕН НА ПСОРИАЗИСА

29 OKTOBER- WORD PSORIASIS DAY

Клиниката по кожни и венерически болести към Аджибадем Ситиклиник Токуда Болница отбеляза световният ден на псориазиса със своята станала вече традиционна научна среща за пациенти с псориазис и дерматозии от столицата. Събитието се проведе съвместно с Фондация „Псориазис“ и с подкрепата на Пиер Фабр България.

В рамките на събитието бяха изнесени доклади във връзка с актуални теми, касаещи заболяването псориазис от едни от най-изтъкнатите специалисти в областта и бяха засегнати актуални теми като достъпът на пациентите до най-съвременните методи за лечение на заболяването, рисковете, които крият някои медикаменти за неговото влошаване, последни данни от проведените от екипа на болницата курсове климатотерапия в санаториума „Вонеща вода“, както и някои съвременни насоки в локалната терапия на заболяването. Особено внимание беше отделено на приноса на екипа на Клиниката по кожни и венерически болести за проучването на заболяването в рамките на новата парадигма за „Псориазисът като сис-

темно заболяване“.

В рамките на събитието бяха демонстрирани и първи резултати от пилотен проект за създаване на регистър на пациентите с псориазис в България, който е започнал на територията на клиниката.

Срещата премина при следния дневен ред:

Регистър на пациентите с псориазис в България. Възможен ли е и какви са перспективите? - Д-р Иван Богданов

Псориазис и медикаменти. - Чл. кор. проф. Николай Цанков

Балнеотерапия на псориазис във Вонеща Вода, България 2018. - Доц. Д-р Развигор Дърленски

Съвременни насоки в локалната терапия на псориазиса. - Доц. Д-р Здравка Демерджиева

В срещата взе дейно участие и кръжокът по кожни и венерически болести към ККВБ Аджибадем Ситиклиник Токуда Болница, като един от кръжочниците, студентът А. Чепилев обобщи литературни данни за приложението на тетрациклини в дерматологията.

Иван Богданов



© Space Vision, графично оформление - 2019

© Авторите на статиите - 2019