Рецензия

От Проф Д-р Невена Владимирова Берова, д.м.н

Бях определена като рецензент върху дисертационния труд на Д-р Бисера Котевска Трифунова, докторант на свободна подготовка в Клиниката по Кожни и Венерически болести в АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК МБАЛ ТОКУДА, ЕАД, Заповед но.426/24.10.18г.

Темата на дисертационния труд е: Алергичен контактен дерматит- особености в: етиопатогенезата, клиничната картика, диагностиката и профилактиката

За присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност Кожни и венерически болести 03.01.21г.

Представения дисертационен труд е написан на 205 страници, разпределени както следва :съкращения - 1 страница; въведение - 2 страници; литературен обзор - 38 страници; материали и методи - 18 страници; резултати- 85 страници; обсъждане – 29 страници; изводи – 1 страница; приноси – 1 страница; участия в научни форуми- 1 страница; библиография- 19 страници (240 автори- 19 кирилица и 221 латиница); приложения – 4.

Трудът е онагледан с 18 таблици и 162 фигури.

Въведение

Взаимотношенията между дерматология и педиатрия датират от хилядолетия, но еволюират в различни фази съобразно развитието на социялния стандарт, от емпирични в древността; до високо технологични на молекулярно ниво през последните години. Реактивността на кожата, като основен елемент в хомеостазата на организма и огледало на регулярното функциониране на отношенията на вътрешните процеси и отговър на въздействието на външните, е

от съществено значение за всяка възраст. У нас темата не е системно разработвана, което я прави приоритетна мотивация за настоящия дисертационнен труд, още повече че той ориентира не само върху ролята на различните контактни алергени, тяхната значимост у деца и възрастни, но и дава конкретни профилактични препоръки за родители и деца, в област където знанията са все още фрагментирани, а информацията на международно ниво актуална, ценна, мо̀ниторирана. Данните в световната литература показват че АКД е с увеличена честота (20 % при децата), което се дължи както на по-големия контакт с нови алергени: играчки, козметика, татуировки, бижута така и с разширяването на диагностичните методи. Това налага задълбочено проучване на най-честите алергени, клинични форми, сравняване с популацията на възрастните и вземане на ефективни профилактични мерки в личен и национален план. Липсата на подобни проучвания в България, обосновава убедително необходимостта от сериозни проучвания, в тази област и целта на настоящята дисертация с оглед оптимизиране на индивидуализирания подход към болните деца с това заболяване. Литературен обзор е представен в 38 страници. Предствани са най-нови схващания за патогенезата на АКД в неговата аферетна и еферентна фаза, ролята на филагриновата мутация, и сособеносттите на реактивност на кожата. Интерес представляват някои съвременни факти а именно: формалдехидът е в най-висока концентрация в дрехи от изкуствена коприна и кадифе и най-ниска в полиестрени дрехи. Еволюцията в данните за епикутанно тестуване от - 1847 Щедер с лепенки напоени с балсам от дърво кащу Annacardium occidentale; Найсер с йодоформ; 1895 г. Йадасон- докладва методиката на епикутанното тестуване с живачни препарати; Бруно Блох-измерва интензитета на реакцията на епикутанното тестуване и въвежда понятието „системен контактен дерматит".

Дискусионен проблем е с каква концентрация да бъдат тестувани децата според ICDSG – те могат да бъдат тестувани със същата концентрация на алергените за възрастни, но аз смятам че в първа възрастова група (0-11 г.) следва концентрацията да бъде намалена на 50%-75 %.

Впоследствие са представени характеристиките на 30-те алергена от Европейската стандартната серия :

1. Potassium dichromat- интерес представлява съдържанието му в сърдечни и васкуларни импланти.
2. PPD- в детска възраст често в татуировки във втора група, няма антидот при остри алергични реакции.
3. Thiuram mix
4. Neomycin sulfate- 2010 г. алерген на годината за АКД при децата в САЩ.
5. Cobalt- алерген на 2017 година от групата метали, кобалт и никел най-честите причините на АКД при деца.
6. Benzocaine-7-20 %; при децата може да предизвика цианоза, анемия.
7. Nickel- 2008 г. алерген на годината, диагностицира се с Nickel spot test (диметил глиоксин).
8. Clioquinol
9. Colophonium- съдържа се в хартия, дървесина, при деца- козметични продукти.
10. Paraben mix- позволена концентрация от ЕСС 0.8 %; при деца в гелообразни играчки.
11. N-N- phenilendiamine- стабилизатор на гуми, при деца интересен казуистичен случай на АКД от дръжки на колело.
12. Lanolin – 4-то място при деца с АКД.
13. Mercapto mix- стабилизатор на гумени изделия, при деца лепенки на памперси, Lucky luke dermatitis.
14. Epoxy resin
15. Balsam of Peru – от дървото Myroxylon balsamum, в Ел Салвадор,съдържа 60-70% канела (комбинация от канелена киселина, цинамил цинамат, бензилбензоат, бензоена киселина, ванилия и 30-40 % смоли), диета без домати и кечуп; маркер за алергия към прополис; в памперси
16. 4-tert –Butylphenolformaldehyde- в лепила, при деца АКД от обувки.
17. Mercaptobenzotiazole – консервант, понякога АКД от обувки при деца.
18. Formaldehide- лакове; лепила; доказва се с хромотропна киселина; при деца рядко.

19. Fragrance mix 1- козметични продукти, може да предизвика АКД от разстояние от майките "by proxy".

20. Sesquiterpen lacton mix- лактони в полена, airborne contact dermatitis -3-4 %; при деца често от глухарчета.

21. Quaternium 15- консервант; кръстосана алергия с формалдехид.

22. Primin – растения Primula.

23. Kathon(MI/ MHI)- консервант; допустима концентрация 0.1 % в измивни средства и 0.05% в кремове; при деца АКД от мокри кърпички

24. Budesonide -среден кортикостероид, чест причинител на АКД, наблюдаван случай на ЕЕМ от инхалаторен будезонид.

25. Tixocortol pivalate – назален спрей; рядко алергизира.

26. Methyldibromoglutaronitril- консервант; спрян от Европеската комисия.

27. Fragrance mix 2- 6 съставки (Lyral, Citral, Hexyl cinnamic aldehyde, Citronello, Coumarin, Farnesol); във втора група деца парфюмите са на второ място по брой положителни реакции.

28. Lyral

29. Methylisothiazolinone- козметика, консервант; 2013 г. алерген на годината; боядисани стени; airborne dermatitis; при деца от мокри кърпички.

30. Textile dye mix – 3-4 % при деца АКД от боядисани памперси.

Обобщено може да се каже че е направено подробно ревю на използваните за тестуване алергени от ЕСС, с находка, особености, честота при деца и възрастни.

Методи:

Използвани са 5 методи, подробно описани:

1. Епикутанно тестуване- с вариации, отчитане на 48ч; 72ч; 96 ч; 7 ден
2. Atopy patch test
3. Prick test- при IgE медиирани състояния
4. Кожна биопсия
5. Алергични серумни тестове, тест за IgE алергии
6. Микологично културелно изследване

Диференциална диагноза : иритативен контактен дерматит; атопичен дерматит; дисхидрозиформена екзема; нумуларна екзема; себореен дерматит (crusta lactea; Leiner Moussous; pseudotinea amiantacea; pityriasis simplex faciei; pityriasis seborrhoides flexurarum); psoriasis vulgaris; scabies; dermatitis herpetiformis; lichen ruber planus; микози; уртикариален контактен дерматит.

Лечение: (40-44 стр. 5 страници)

Локално :

1. Бариерни кремове и емолиенти; нормализиране на кожния микробиом
2. Локални кортикостероиди-потискат Il2, Inf 8;TNFα
3. Калциеневринови инхибитори- блокират пролиферацията на Тлимфоцити- Pimecrolimus- 1 % ; Tacrolimus(0.03 %)

Системно лечение:

1. Кортикостероиди – 0.1- 1мг/кг/тегло
2. Антихистамини
3. Фототерапия (UVB- 290-320 nm)
4. Имуносупресоси(Метотрексат, Азатиоприн, Циклоспорин)

Материали и методи (стр.45-ст.62 – 17 стр.)

Цел- проспективно проучване

Задачи-7, който отговарят на поставената цел

Материал- 153 деца с АКД на възраст 0-18 години, са тестувани в периода 2014-2018г; най-малкото е на 1 година, най-голямото е на 18г. Разделени в две групи (0-11 г; 12-18 г.). Резултатите са сравнени с 2096 възрастни пациенти.

Представани са включващи и изключващи критери. Тестувани са с 30 те алергени на ЕСС. Описани са казуистични илюстрации. Определено е качество на живот на 80 деца (40 здрави и 40 болни).

Методи :

1. Анамнеза
2. Статус
3. Качество на живот

4. Диагностика на АД с главни и второстепенни критерии по Hanifin и Rajka

5. Епикутанно тестуване – всички пациенти, с всички алергени от European baseline series – S-100 Sweden. Отчитане представено на таблица 3.

Критично ниво на значимост – $p< 0.05$;

Статистически методи – достоверност при $p<0.05$ вариационен анализ, честотен, графичен, Chi-квадрат, Mann Witney,

Етични аспекти- описани

Резултати (стр.63- стр.150 87 стр.)

Таблица 5,6,7, илюстрират добре хомогеността на двете изследвани групи по пол; по брой- по голяма е втора група. Средна възраст е 12.85г. Първа група 8.26; втора група 15.8 г. (фиг.22).

Според локализацията на обрива, най-честа локализация на обрива при тестуваните деца са дланите с 34.6 % , следвани от лицето с 34 %, долни крайници 21.6 %, горни крайници 20.3 %, трункус 18.3 %, стъпала 3.9. % , скалпа с 0.7 %.(със съответните илюстрации на фигура 23.)

Честотата на положителните реакции при тестуваните деца е 54.9 %. 17 деца (11.11 %) имат положителна реакция към 1 алерген; а 67 деца (43.79 %) имат положителни рекации към повече от 1 алерген. В първата възрастова група (0-11 години) при изследвани 59 деца са: 7 деца (11.86 %) имат положителна реакция към 1 алерген; 24 деца (40.68%) имат положителни реакции към повече от 1 алерген. Във втора възрастова група (12-18 години) при изследвани 94 деца: 10 деца (10.64 %) имат положителна реакция към 1 алерген; 43 деца (43.79 %) имат положителни рекации към повече от 1 алерген. Честотата на положителните реакции при възрастните пациенти е 59 %. При 2096 възрастни пациенти : 535 (25.52 %) имат положителна реакция към 1 алерген; 708 (33.78 %) имат положителни реакции към повече от 1 алерген. Най-честите 10 алергени при тестуваните 153 деца са (никел, кобалт, катон, метилизотиазолинон, неомицин, N-N-фенилендиамин, парфюм микс 1, парафенилендиамин, перувиански балсам и калиев бихромат) представени са на таблица 9 и фигура 27. Най-честите 10 алергени при тестуваните 2096 възрастни пациенти са: никел (13.83 5); кобалт

(9.57 %); калиевбихромат(10,73%); перувиански балсам(8.25 %); катон (5.53%) парафенилендиамин (5.20%); колофон (5.20%); парфюм микс 1 (4.48%); метилдибромоглутаронитрил (4.20%); парабен микс (3.52%); резултатите от останалите алергени са представени на таблица 12.и фигура 31. фигура 3

Резултатите показват че алергията към никел е най-разпространена, следвана от кобалт, катон, метилизотиазолинон. Положителни реакции не са открити към епокси резин, примин и тиксокортол.

Интерес представлява казуистичния случай на стр.90 на АКД от PPD от временна татуировка с автотрансфер на лергена. Също интерес предствлява АКД по ръцете при 11 г. дете от „Слайм" с положителни проби към Катон и МИ. Слайма е домашно приготвен пластелин от течно лепило и боракс. Течното лепило е отключващия фактор. Интерес представлява факта, че това е 3-ти случай описан в литературата.(стр.108).

Сравнителни проучвания за съпътсващ Атопичен дерматит при деца и възрастни показват статистически значима разлика- 7.2 % при деца и 2.2 % при възрастни.

Направен е специален анализ на положителни резултати към най-прилаганите групи алергени: метали, консерванти, лекарства, гуми и лепила, парфюми, ППД и текстилни бои. На базата на получените резултати е изработена информациона брошура за родители на деца с АКД.(стр.142), която показва: кое най-често причинява АКД, как да помогнем на детето си, какво точно да направим „стъпка по стъпка", също и алгоритъм на епикутатнно тестуване; също и схема за алгоритъм на епикутанно тестуване. (стр.144).

Обсъждане- 28 страници(150-178стр.)

АКД се среща средно в 33 % при възрастните и 20 % при децата; жените 2 пъти по често; според авторката 54.9 %; с полисензибилизация 43.79%., според литературни данни- метали и консерванти са най-честите алергени, според авторката 10 те алергени са : никел (12.42%), кобалт (9.80%), катон (9.15%), метилизотиазолинон (9.15%), неомицин (7.19%), N-N-фенилендиамин (5.88%), перувиански балсам (4.58%), парафенилендиамин (4.58%), калиев бихромат (3.92%) и ланолин (3.92%), т.е. метали, консерванти, парфюми, бои.

Прави впечатление че при децата от първа група неомицинът е на първо място от втора група N-N- фенилендиамин и ПФД, което се обяснава със използването на неомицин във ваксините като консервант, боите с татуировките и кръстосани пара алергии; възрастни – метали (никел, кобалт, и хром), перувиански балсам, катон, ПФД, N-N- фенилендиамин, колофон, парфюм микс, парабен. Възрастово най-голям брой положителни реакции имат децата до 11 г. (първа група), а най-малко при възрастните над 70 г.

Спрамо калиев бихромат – съществува разлика между възрастни и деца 10.3% спрямо 3.92%, интерес представлява че при възрастните той е по-често при мъжете, а при децата при жените.

Към ПФД-честотата е сходна при деца и възрастни 5.20/4.58, което се обяснява с широката употреба от тинейджърите на татуировки, бои за коса, екстеншъни. Според ЕС, ПФД не може да се използва за боядисване на кожата, а само на косата и то в концентрация до 2%. Положителните реакции налагат задължителна информация за възможни кръстосани реакции спрямо сулфони, бои, лидокаин.

Бензокаин- честотата на положителните реакции при възрастни е 1.57% спрямо 3.27 % при децата, по често-жени; вписване в личната здравна карта.

Никел- възрастни 24 % спрямо 12.4 %, заема първо място по брой положителни реакции при възрастни, при деца 3-то място от втора възрастова група, по-често момичета, честа употреба на украшения от метали и пиърсинги.

Колофон- няма съществена разлика при деца и възрастни.

N-N-фенилендиамин- възрастни 1.15%, деца 7.45% , което се обяснява с кръстосана реактивност спрямо ПФД.

Перувиански балсам- при възрастни 8. 26 % спрямо 3.19 при децата. Обяснява се с широката употреба на подправки, газирани напитки, козметика, маркер за алергия към прополис.

Метали - Интерес представяват фактите че :

-дори след кратък контакт с играчка, съдържаща никел може да възникне реакция

-наличие на никел може да се установи с диметил глиоксинов тест

- висока честота при деца се обяснява с широката употреба на мобилни телефони

Консерванти- на второ място при децата по брой положителни реакции 24.57 % след металите; като по-висок брой в първа изследвана група 18.64 %; във втора група деца- 15.95%; няма статистически значима разлика между двата пола. Счита се че, Катон и МИ са след първите 10 алергена при двете групи, съдържат се в мокри кърпички, шампоани, кремове. Формалдехидът е иритант. Който е забранен за употреба в козметични и хигиенни продукти в Швеция и Япония.

Лекарства- заемат 4-то място по брой положителни реакции-15.69 %. На първо място е неомицин, следван от бензокаин, ланолин, клиоквинол и будезонид; без съществена полова разлика. Неомицинът е най-чест алерген в първа група, което се обяснява с факта че се съдържа в ваксините.

Парфюми – трето място по брой положителни реакции 9.80%. В първа група 15.24%; във втора група 13.83%; най-висок процент положителни реакции са спрямо перувиански балсам, парфюм микс 1, парфюм микс 2. В сравнение с литературни данни се установява че парфюмите, са най-честите контактни алергени в детска възраст(221); съобщават че има спад на положителни реакции към парфюми, което се обяснява с факта за по-честа употреба на продукти "fragrance free", но те се съдържат в газирани напитки, а перувианския балсам е маркер за алергия към прополис.

Гуми и лепила- 5то място по брой положителни реакции- 9.15%, първа група 2.61%, втора група 12.77%. Най-често N-N- фенилендиамин, стабилизатор на каучук и честотата на АКД в световен амщаб се увеличава.

Връзка между АД и АКД у деца и възрастни- няма строга корелация; данните са противоречиви, но по-често се среща иритативен дерматит. Употребява се и Atopy patch test.

Резултатите са обобщени в 9 извода, които кратко и релевантно обобщават проведените проучвания, техните резултати и отговарят на поставените задачи. Авторът заключва, че липсата на задължително тестуване за поставяне на диагнозата АКД, остава „отворена врата" за непрофесионално третиране и профилактика, базирана на елиминиране, а не на медицински доказателства.

Включени са накрая 4 приложения, за начините на включване и изключване от изследването.

Приносите – са категоризирани в 3 категории, оригинални, научно-теоретични и научно-практични и потвърдителни, като по принцип приемам и считам че последните биха могли да се увеличат.

Във връзка с дисертационния трус, кандидата представя 7 публикации, от които 5 в български списания и 2 в чуждестранни, също 5 участия с презентации в научни форуми, 4 – национални и 1 – чуждестранно.

Критични бележки:

1. Броят на чуждестраните автори в библиография е много голям и не пропорционален с българските; следва да бъдат цитирани някои от тях които имат отношение по въпроса, макар и в по минал етап като: Проф. Поп-Христов, Проф. Михайлов, Проф Ботев Златков. Проф. Цанков , Проф. Берова.
2. Клиничните диференциални диагнози (стр.37-40) може да се представени и таблично.
3. Казуистичния случай с локализация на АКД по ръцете (стр.72) е представен като „екзема на дланите", а в същност се касае за гърба на дланите.
4. Обсъждането на резултатите е много дълго (стр. 28) и на места с повторение на данни- би могло да се съкрати.
5. Приемам представениете приноси и тяхното разпределение, като считам че в групата оригинални, следва да се влючи израза „обективно доказани" с общо възприетите стандартни серии.
6. Към научно- практичните би могло да се включи: въвеждане на никел "spot test" с диметил глиоксим за доказване на съдържание на никел.
7. По- обстойно конкретизиране върху резултатите от проучването на „качество на живот".

Заключение:

В заключение, считам че представеният дисертационеен труд е оригинален, тематично адекватно разработен, без елементи на плагиатство и компилация.

Притежава съществени научно-теоретични и научно-практични приноси. Комплексът от посочени фактори ме кара да го препоръчам на жури за **позитивен вот.**

Рецензент

Проф. Невена Берова, д.м.н

София

10.11.18г.