

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.  
Ръководител катедра „Дерматология, венерология и алергология“  
Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Плевен

**Относно:** Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“, озаглавен „Проучване върху алергодерматозите във Варненски регион“ с автор д-р Йоанна Димова Велевска – Въртова, редовен докторант в Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология“ на МУ-Варна.

Избран съм за член на Научно жури със Заповед № Р-109-47/28.01.2021 г. на Ректора на МУ-Варна, а на основание Протокол 1/29.01.2021 г. съм определен за рецензент по процедура за публична защита на представения дисертационен труд. Предоставената ми документация е съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в горепосочената академична институция.

### **Актуалност на дисертационната тема:**

Контактната алергия (контактна сенсibilизация) е често срещана и засяга около 25% от населението в Европа. Представява форма на забавен тип свръхчувствителност, обикновено към малки контактни алергени (хаптени) <1000 Да, но понякога и към по-големи молекули. От клинична гледна точка, след сенсibilизация с даден контактен алерген последващата му експозиция води до клинично видимо заболяване, а именно остър, подостър или хроничен алергичен контактен дерматит (АКД) с различна локализация по кожата и изключително богатство на обривни единици и еволютивен полиморфизъм. Обстойната и задълбочена анамнеза, правилното „разчитане“ на дерматологичния статус и епикутанното тестване са от изключителна важност при поставяне на правилна диагноза, което е от значение както за пациентите така и техните семейства, поради високата социално-икономическа значимост на проблема. Трябва да се отбележи, че кожноалергичната патология много трудно, дори невъзможно, може да се обхване пълноценно в глобален мащаб, независимо от многото проучвания. Публикуваните данни за различните страни и географски региони са твърде разнородни, поради разлики в степента на индустриализация, съвременните технологии, миграцията на населението, културните традиции, битови навици.

Във Варненския регион проучвания върху контактната алергия и професионалните алергодерматози са правени от проф. д-р Златко Пенев (до 1985

г.), но през последните 30 години информацията по проблема в морския регион е крайно недостатъчна.

Тези факти определят, както мотивацията на авторката за осъществяване на този научен труд, така и приносния характер на дисертацията, като нова страница в традиционни научни търсения на Варненската дерматологична школа.

### **Структура, характеристика и оценка на дисертационния труд:**

Дисертацията на д-р Йоанна Велевска е написана на 134 печатни страници и включва обичайните раздели за научна разработка: заглавна страница; въведение и литературен обзор – 20 стр.; цел и задачи на проучването – 1 стр., материали и методи – 10 стр., резултати от собствените проучвания – 68 стр.; обсъждане на резултатите – 16 стр.; изводи и приноси – 5 стр.; книгопис – 8 стр. Текстът е онагледен с 11 таблици, 112 фигури, библиографската справка съдържа 112 литературни източници, от които 11 на кирилица и 101 на латиница. Цитирани са всички български дерматолози с принос към изучаването на кожната алергия.

**Литературният обзор** представлява анализ на цитираните литературни източници, като контактната алергия е обсъдена в съвременен аспект. Посочени и анализирани са клиничните форми на АКД, асоциацията му с атопия, най-честите алергени, причина за КА. Посочено е, че клиничните аспекти на АКД зависят от различни фактори – генетична предизпозиция, имунни алтерации, състояние на кожната бариера, възраст, пол, анатомична област, професия. Цитирани са проучвания за честотата на АКД при атопични пациенти, които показват, че наличието на контактна алергия при тези пациенти не влошава прогнозата на атопичния дерматит.

**Целта** на дисертационния труд е ясно формулирана и акцентира върху разпространението на контактната алергия във Варненски регион, особеностите в клиничната картина, диагностиката и профилактиката на АКД с оглед очертаване на характерните особености за тази географска зона.

Дисертантката си е поставила **6 задачи**, последователното изпълнение на които логично води до постигане на целта.

Изследваният **материал** е клиничен контингент от 100 пациенти (72 жени и 28 мъже) на средна възраст 41.64 г. Всички са преминали през отделението по кожни и венерически болести към УМБАЛ „Св. Марина“ – град Варна за периода от 2018 – 2020 година и са тествани епикутанно. Пациентите са разделени в 4 възрастови групи, като за всяка възрастова група са посочени най-честите 5 контактни алергена.



За осъществяване на научното изследване са приложени класически медицински и статистически **методи** – клинико-епидемиологичен и сравнителен анализ, епикутанни тестове с Европейската стандартна серия (S-1000) с 30 алергени и Разширена европейска базова серия (ЕСВ – 1000), която съдържа 13 допълнителни алергени. Използвани са статистически дискриптивен и корелационен анализ, параметрични и непараметрични методи за проверка на хипотези. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избран коефициент  $p \leq 0,05$ .

**Резултатите** от собствените проучвания са публикувани върху 66 страници. Получените данни за подбраната популация са достатъчни, поради което приемам резултатите за доверителни.

Проучването на честотата на контактната алергия във Варненски регион показват, че при 60 % от пациентите се установява контактна свръхчувствителност към един или повече алергени включени в Европейската стандартна и разширена серия за епикутанно тестване – общо 181 положителни реакции. Топ 5 алергените са никел (22 %), кобалт (21 %), текстилните бои (15 %), калиев бихромат (12 %) и перувиански балсам (11 %). Рискът за развитие на контактна свръхчувствителност към никел е четирикратно по-висок при жените отколкото при мъжете (OR = 4,342; 95% CI: 1,094 – 10,239), към метилдибромоглутаронитрил е около 1,5 пъти по-висок при мъжете (OR = 1,520; 95% CI = 0,802 – 2,880), към хидроксипероксид на линалол 1% е трикратно по-висок също при мъжете (OR = 3,000; 95% CI = 0,837 – 7,489).

При всички 100 тествувани най-честа е локализацията на дерматита по горни крайници (35%), следвана от дерматит на лицето (29%), дланите (28%), долни крайници (25%), гръб (23%), торс (19%), шия (13%), скалп (9%), стъпала (6%). Анализът на данните от въпросника за професията на тестваните лица показва: икономисти – 12 %, в търговски бранш – 12 %, офис служители – 11 %, пенсионери – 11 %, в здравеопазването - 8 %. Анализирани са данните за наличие на КА при кожна, респираторна или смесена атопия. Лична атопия е установена при 27 (27%) от пациентите, като кожна е при 6 души (6%), а респираторна при 17 от тях (17%), като 4-ма (4%) от пациентите са с кожна и респираторна атопия. Фамилна атопия имат 8 (8%) от пациентите. Не се установява статистически значима връзка между наличието на атопичен терен и контактна свръхчувствителност, както и между фамилна анамнеза за атопия и КА (за всички алергени  $p > 0,05$ ). В различните възрастови групи се наблюдава разлика в контактната свръхчувствителност към отделните алергени – в група 0-20 г. най-чест алерген е метилизотиализинон – 36,36%; в група 21-40 г. най-чест алерген е никел - 30%; в група 41-60 г. най-чести са кобалт и текстилни бои - 24%; в група 61-80 г. най-чести са калиев бихромат, никел, кобалт и перувиански балсам – 16,67 %.



За Варненския регион ретроспективният сравнителен анализ на положителните реакции към алергени, общи за Стандартната редица на СИВ от проучванията на проф. З. Пенев (1963-1975 г.) и Европейската стандартна серия днес (2018-2020 г.) показва значително увеличаване на положителните реакции към никел (10 пъти) и кобалт (5 пъти) през последните 45 години. Сравнителният анализ с данните от областите Плевен и Русе (2009 – 2018 г.) с данните от настоящото проучване (2018-2020 г.), показва сходни резултати за както за честотата на контактната сенсibiliзация в популациите, така и за алергените от Европейската стандартна серия, които я причиняват.

**Обсъждането** на получените резултати е на 16 страници. Получените резултати от авторските изследвания са дискутирани в светлината на избраната теоретична рамка и са сравнени с резултатите на съвременните проучвания в областта на алергодерматологията. Направените обсъждания демонстрират достатъчно познаване на проблема от докторантката, правилни разсъждения и критично интерпретиране на резултатите.

#### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката:**

Дисертационният труд завършва с **9 извода**, които произтичат от собствените проучвания и отразяват точно получените резултати и техния анализ. Описани подробно, те представляват систематизирани данни, някои от които се публикуват за пръв път в България.

Приемам посочените **9 приноси** (общо) на дисертацията, разделени на “оригинални” (4), «научно-теоретични (3) и “научно-практически и потвърдителни” (2).

Към дисертацията има **списък на научната продукция**, свързана с темата, като д-р Й. Велевска е водещ автор във всичките трудове. Те са общо 9 – 4 публикации (1 в WOS и 3 в българската медицинска периодика от списъка на НАЦИД), 2 участия в международни и 3 в национални научни форуми. Съавтор е в 1 глава („Екзема/Дерматит“) в учебник за студенти по медицина, стоматология и фармация (2020 г.).

**Авторефератът** към дисертационния труд е от 76 стр. и отразява адекватно основните моменти на научната разработка.

#### **Критични бележки:**

- Извод №2 посочва че се установява сигнификантна връзка с превалиране на женския пол по отношение на контактната свръхчувствителност към никел, метилдибромоглутаронитрил и линалол 1%. Същевременно в

изложението на стр. 118 под №2.2 и №2.3 се посочва, че рискът за КА към МДБГН и линалол 1% при мъжете е по-висок. Изводът е изведен на база резултати, публикувани на стр. 43. Така дефиниран Извод 2 е непълен и недостатъчно информативен.

- На стр. 101 са публикувани данните от сравнителния анализ на резултатите от настоящото проучване с тези за региона Плевен-Русе. Никъде, обаче, не се открива източника на информацията за Плевен-Русе – нито в литературния обзор, нито в дисусията, нито в библиографията.
- Литературен източник № 90 е посочен непълен – без авторски колектив, а дисертацията на д-р Б. Котевска (№ 85) е цитирана не по правилата на използвания стил.
- Критичните бележки от технически характер (правописни грешки, точки, запетайки и интервалите между тях) не са по същество и не влияят на научната стойност на дисертацията.

**В заключение** оценявам положително дисертационния труд на Д-р Йоанна Димова Велевска-Вътова, който има нужния приносен характер. Основанията ми за положителната оценка са:

- Проведеното за първи път в България съвременно клинико-епидемиологично проучване върху честотата и зоните на засягане при АКД във Варненския регион, като са определени и 5-те топ-алергени за региона.
- Осъщественият ретроспективен сравнителен анализ на резултатите за контактната свръхчувствителност с 45 годишна давност (за същата област и популация) с данните от настоящото проучване и анализа на причините довели до повишаване на КА към никел и кобалт в рамките на тези 45 години.
- Установяване на анамнестични и клинични данни за атопия при 32% от тестваните пациенти, като не се установява статистически значима връзка между наличието на атопичен терен и контактна свръхчувствителност – факт от съществено значение за патоморфозата на атопичния дерматит.

Като имам предвид горенаписаното гласувам «ЗА» присъждането на образователната и научна степен «Доктор» на д-р Йоанна Велевска-Вътова.

04.03.2021 г.

  
Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.