



**ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
СТАРА ЗАГОРА  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



**Секция по дерматовенерология  
Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина  
деонтология и дерматовенерология**

**д-р Таня Тенева Ганчева**

**ПРОУЧВАНЕ НА ЕТИОЛОГИЧНИТЕ ФАКТОРИ И  
ТЕРАПИЯ ПРИ СПОНТАННА УРТИКАРИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна и степен  
„Доктор“**

**Научна специалност Дерматология и Венерология, шифър 03.01.21  
Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт  
Професионално направление 7.1 Медицина**

**НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:**

**Проф. д-р Евгения Христакиева Христакиева, д.м.**

**Доц. д-р Мария Ганева Ганева, д.м.**

**НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ**

**Доц. д-р Жана Стоянова Казанджиева, д.м.**

**СТАРА ЗАГОРА, 2022**

Дисертационният труд се състои от 189 страници и е онагледен с 33 таблици, 42 фигури и 1 схема. В обзора на дисертационния труд са включени 469 литературни източника, от които 130 са на български автори в български и международни издания.

Дисертационният труд е обсъден на Разширен Катедрен съвет на Катедра Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология при Медицински Факултет към Тракийски Университет – Стара Загора. Единодушно е одобрен и е даден ход за официална публична защита.

Материалите по защитата са на разположение в Клиниката по кожни и венерически болести на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД гр. Стара Загора и са публикувани на интернет страницата на Тракийски Университет - Стара Загора.

#### **Научно жури:**

Чл. кор. проф. Николай Константинов Цанков, д.м.н.

Проф. д-р Мирослава Иванова Кадурина - Илиева, д.м.н.

Доц. д-р Развигор Бориславов Дърленски, д.м.н.

Доц. д-р Румяна Калоферова Янкова, д.м.

Доц. д-р Юлиан Руменов Ананиев, д.м.

#### **Резервни членове:**

Проф. д-р Здравка Величкова Чалманова - Демерджиева, д.м.н.

Доц. Люба Динева Митева, д.б.

Публичната защита на дисертационния труд  
ще се проведе на 16.09.2022 от ..... часа в Академичната зала  
на Медицински Факултет към Тракийски Университет,  
гр. Стара Загора, ул. “Армейска” № 11.

## СЪДЪРЖАНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>1. Събиране на данни и обработка на информацията</b> .....                              | <b>8</b>  |
| <b>1.1. Пациенти.</b>  |           |
| <b>1.2. Методи</b>   |           |
| <b>2. Статистически анализ</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>IV. РЕЗУЛТАТИ</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>V. ДИСКУСИЯ</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>VI. ИЗВОДИ</b> .....  | <b>63</b> |
| <b>VII. ПРИНОСИ</b> .....  | <b>65</b> |
| <b>1. Научно-теоретични</b>  |           |
| <b>2. Научно-приложни</b>  |           |
| <b>VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....  | <b>66</b> |
| <b>IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА<br/>НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> ..... | <b>74</b> |
| <b>X. SUMMARY</b> .....  | <b>77</b> |

## ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### На кирилица:

|            |  |
|------------|--|
| АКН        | - артериално кръвно налягане   |
| БДА        | - Българско алергологично дружество  |
| БДД        | - Българско дерматологично дружество   |
| ДКК        | - диференциална кръвна картина   |
| ЗЛПХМ      | - Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина   |
| ИАЛ        | - Изпълнителна агенция по лекарствата  |
| ИЗ         | - история на заболяването  |
| КП         | - клинична пътека  |
| КС         | - кортикостероиди  |
| ККВБ       | - Клиника по кожни и венерически болести   |
| ЛП         | - латентен период  |
| МКБ 10; 11 | - Международна статистическа класификация на болестите и проблемите свързани със здравето 10 ревизия; 11 ревизия |
| МЗ         | - Министерство на здравеопазването   |
| НЛР        | - нежелана лекарствена реакция(и)  |
| НЗОК       | - Национална здравноосигурителна каса  |
| НСПВС      | - нестероидни противовъзпалителни средства   |
| ОСУ        | - остра спонтанна уртикария  |
| ПЗ         | - придружаващи заболявания   |
| ПКК        | - пълна кръвна картина   |
| СУ         | - спонтанна уртикария  |
| СУЕ        | - скорост на утаяване на еритроцитите  |
| ХБН        | - хронична бъбречна недостатъчност   |
| ХСУ        | - хронична спонтанна уртикария   |
| ЦНС        | - централна нервна система   |

**На латиница:**

|                  |   |   |
|------------------|---|---|
| Ab               | - | антитяло/антитела   |
| ACE              | - | ангиотензин конвертиращ ензим   |
| Ag               | - | антиген(и)  |
| ALAT             | - | аланин-аминотрансфераза   |
| ASAT             | - | аспартат-аминотрансфераза   |
| AST              | - | антистрептолизинов титър  |
| ASST             | - | автоложен серумен кожен тест  |
| ATC              | - | анатомо-терапевтичен код  |
| H1-AH            | - | H1-антихистамин(и)  |
| H2-AH            | - | H2-антихистамин(и)  |
| ANA              | - | антинуклеарни антитела  |
| anti-HCV Ab      | - | антитела срещу вируса на хепатит С                                    |
| anti-H.pylori Ab | - | антитела срещу Хеликобактер пилори                                    |
| anti-TG Ab       | - | анти-тиреоглобулинови антитела  |
| anti-TPO Ab      | - | анти-тиреопероксидазни антитела                                       |
| CD               | - | клустер на диференциация /cluster of differentiation/                 |
| CRP              | - | С-реактивен протеин   |
| EAACI            | - | Европейска академия по алергология и клинична имунология              |
| EDF              | - | Европейски дерматологичен форум                                       |
| ELISA            | - | ензим свързан имуносорбентен тест / Enzyme linked immunosorbent assay |
| FcR              | - | Fc рецептор   |
| fgH1             | - | първа генерация H1 антихистамини                                      |
| FT4              | - | свободен T4 – активна част на тироксина                               |
| GUF              | - | Глобален форум за уртикария /Global Urticaria Forum                   |
| GA2LEN           | - | Глобална европейска мрежа по алергология и астма                      |
| GGTP             | - | гама-глутамил-транспептидаза  |
| HBsAg            | - | повърхностен антиген на хепатит В                                     |
| HHV              | - | човешки херпесен вирус  |
| HLA              | - | човешки левкоцитен антиген /human leucocyte antigen                   |
| IFN              | - | интерферон  |
| IgG, M, A, E     | - | имуноглобулин G, M, A, E  |
| IL               | - | интерлевкин   |
| LDH              | - | лактатдеhidрогеназа   |
| MrgX2/           | - | свързан с мастоцитите G протеин /рецептор X2/                         |

|        |   |
|--------|---|
| MRGPX2 | Mas-related G protein–coupled receptor X2 |
| nsH1   | - неседиращ H1 антихистамин(и)            |
| RCT    | - рандомизирани клинични проучвания       |
| sH1    | - седиращ H1 антихистамин(и)              |
| sgH1   | - втора генерация H1 антихистамин(и)      |
| Tc     | - цитотоксични Т- лимфоцити               |
| Th     | - Т-хелпери                               |
| TSH    | - тирео-стимулиращ хормон                 |
| UAS    | - urticaria activity score                |
| U/l    | - единици/литър                           |
| UVA    | - ултравиолетови А лъчи                   |
| UVB    | - ултравиолетови В лъчи                   |
| WAO    | - Световна алергологична организация      |
| WHO    | - Световна здравна организация            |

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Уртикарията е заболяване, което засяга всички възрастови групи от населението и е едно от най-честите в специализираната практика на дерматолози, алерголози и педиатри, а също така и на лекарите по обща медицина и в спешната медицина.

В съответствие с нарастващото научно познание относно етиологичните фактори и патогенезата на заболяването са идентифицирани много типове уртикария. Унифицирането на номенклатурата и класификацията на заболяването е предпоставка за прецизна диагноза, адекватно терапевтично поведение, а също така и за сравняване на данните от различни клинични проучвания и от национални регистри. Актуалната класификация на уртикария на Българското дерматологично дружество (БДД) е съобразно продължителността на заболяването и клиничния фенотип. При острата уртикария продължителността е по-малко от 6 седмици, а при хроничната е повече от 6 седмици. По отношение на клиничния фенотип, уртикарията се разделя на спонтанна (идиопатична) и индуцирана (от различни физикални стимули, холинергична, контактна, аквагенна). В последния интернационален консенсус от 2020 година се отбелязва, че са регистрирани значителни вариации в честотата на основните причини за уртикария в различни части на света и тези регионални различия не са добре проучени.

Спонтанната уртикария лесно може да се идентифицира клинично, но за откриването на причината за развитието ѝ (инфекции, асоциирани заболявания, лекарства, храни и др.) е необходим индивидуален подход, което в повечето случаи е сложен, дълъг и невинаги успешен процес, изискващ мултидисциплинарен подход. Независимо от механизма на уртикариалните нежелани лекарствени реакции (НЛР), изключително важно е с диагностицирането на НЛР да бъде дадена оценка на възможните причинители, да бъде преустановена тяхната употреба и да бъде приложено адекватно лечение на уртикариалната НЛР, а също и на основното заболяване.

Характерна е изключителна вариабилност както по отношение на активността и продължителността на заболяването, така и по отношение на отговора на конвенционалната терапия. Независимо от наличието на изградени на базата на медицина на доказателствата интернационални и национални консенсуси за диагностични и терапевтични алгоритми/протоколи за уртикария, в клиничната практика все още е твърде голяма хетерогенността в лечението на заболяването.

Спонтанната уртикария е заболяване със социална значимост: има негативно отражение на качеството на живот на пациентите, води до съществени преки и непреки разходи за здравеопазване и натоварва здравно-осигурителните системи.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛ:** Установяване на етиологичните фактори при спонтанна уртикария и произтичащите от отдиференцирането им възможности за оптимално терапевтично повлияване на болни хоспитализирани в Клиниката по кожни и венерически болести (ККВБ) в УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, Стара Загора.

За реализиране на поставената цел на дисертационния труд са поставени 4 основни **ЗАДАЧИ:**

1. Да се проведе епидемиологично проучване на болни със спонтанна уртикария (ОСУ и ХСУ), хоспитализирани за периода 2004 - 2005 година в ККВБ относно:
  - 1.1.Честотата на заболяването
  - 1.2.Демографските характеристики на болните
  - 1.3.Придружаващите заболявания
  - 1.4.Исход от хоспитализацията
2. Да се проведе епидемиологично проучване на СУ като проява на уртикариални НЛР довели до хоспитализация в ККВБ за периода 2013 – 2019 година относно:
  - 2.1.Честотата на уртикариалните НЛР
  - 2.2.Демографските характеристики на болните
  - 2.3.Лекарствените средства отключили или агравирали СУ
  - 2.4.Латентен период, тип и тежест на уртикариалните НЛР
3. Сравняване на уртикариалните НЛР протичащи като ОСУ или ХСУ и проучване на асоциациите по отношение на демографски характеристики, тютюнопушене, консумация на алкохол, клинична изява (уртики, ангиоедем или и двете), резултати от проведените лабораторни изследвания и регистрираните придружаващи заболявания.
4. Създаване на алгоритъм за терапевтично поведение при болни със СУ (ОСУ и ХСУ) в реалната клинична практика и анализиране на възможностите за оптимално терапевтично повлияване и излекуване.
5. Сравнителен анализ на резултатите от дисертационният труд с данни от проведени дерматологични проучвания в България датиращи от 1962 до 2021 година относно епидемиология, етиологични фактори и терапевтично поведение при болни със спонтанна уртикария.



### III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 1. Събиране на данни и обработка на информацията

**1.1. Материал:** Осъществено е отворено ретро- и проспективно обсервационно неинвазивно и неинтервенционно проучване, на база на преглед на данни от медицинска документация (история на заболяването и/или епикризи) на пациенти със спонтанна уртикария, хоспитализирани в ККВБ, „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, Стара Загора.

От локалната болнична Комисия по етика на клинични изследвания е дадено одобрение на проучването. Информираното съгласие е неразделна и неотменна част от историята на заболяването и е получено и подписано от всички участници.

В проучването са включени 213 болни, от общ брой 4016 хоспитализирани в ККВБ. В съответствие с динамичните промени в системата на болничната помощ (по отношение на хоспитализация без или по клинични пътеки) са обособени два периода:

- От 2004 - 2005 година (период А): изследваната група е 59 болни с диагноза СУ от общ брой 462 хоспитализирани болни.
- От 2013 - 2019 година (период Б): изследваната група е 154 болни със СУ (Генерализиран обрив от лекарства - уртикариална НЛР) от общ брой 3554 хоспитализирани болни.

#### 1.2 Методи

**Документален метод.** Създаден е формуляр (Приложение 7), в който са вписани събраните данни от история на заболяването/епикриза на всеки болен.

В част 1А на формуляра са нанесени данни относно:

- демографска характеристика на болните: пол, възраст, местоживееене (град/село)
- основна диагноза спонтанна уртикария с подтип съобразно давността: остра ( $\leq 6$  седмици) и хронична ( $> 6$  седмици)
- продължителност на хоспитализацията
- изход от хоспитализация
- придружаващи заболявания и лекарствени средства прилагани за лечението им
- анамнестични данни за вредни навици – тютюнопушене и употреба на алкохол (редовна консумация в размер на минимум 100 грама концентрат дневно), наркотици, алергия към ухапване от ципокрили, храни и медименти.
- физикален преглед - соматичен статус и дерматологичен статус с клинична оценка на морфологията на екзантема.

- резултати от проведени изследвания: базисни (СУЕ, ПКК, ДКК, кръвна захар, креатинин, АСАТ, АЛАТ, урина – качествен анализ и седимент), а също и разширени лабораторни изследвания (микробиологични, серологични, имунологични). Параметрите, които са в референтните стойности са обозначавани като нормални (N), а тези с отклонения: като стойности над нормата (H) или стойности под нормата (L).
- резултати от допълнителни инструментални изследвания (ЕКГ, рентгенографски, ехографски и др.)
- заключения от консултативни прегледи със специалисти по повод на придружаващите заболявания (кодирани по МКБ 10)
- терапевтична схема на прилаганата амбулаторно и по време на хоспитализацията терапия както на СУ, така и на придружаващите заболявания
- предписана след дехоспитализацията лекарствена терапия за СУ за амбулаторни условия

За пациентите със суспектна уртикариална НЛР е обособена отделна част от формуляра част 1Б - за вписване на данни от ИЗ/епикриза относно:

- лекарствена употреба предшестваща хоспитализацията (индикация за приложението на всяко лекарствено средство, доза, път на въвеждане и продължителност на терапевтичния курс).
- клинична проява на уртикариалната НЛР - латентен период, начало, развитие, изход
- вероятни лекарства индуцирали/агравирали уртикариална НЛР (доза, път на въвеждане и продължителност на терапевтичния курс).

### Дефиниции, класификации, критерии.

- В проучването се следват дефинициите и класификацията за СУ и характеристиките на обривните елементи уртика и ангиоедем (Фигура 1) съобразно интернационалните консенсуси, публикувани за първи път през 2000 година и препотвърдени/актуализирани през 2004, 2008, 2018, 2020. и националните консенсуси на БДД (от 2007 и 2015 година).



- За възрастовото разпределение на пациентите в групи са приложени две квалификации. Едната класификация е на СЗО: от 0 до 17 г. - детска възраст; от 18 до 44 г. - младежка възраст; от 45 до 59 г. - зряла възраст; от 60 до 74 г. - възрастни хора; от 75 до 89 г. – стари хора; 90 до 99 г. – дълголетници. Другата класификация на възрастово разпределение е прилагана от Giag (2004) в епидемиологични проучвания на уртикария: от 18 до 24 г.; от 25 до 44 г.; от 45 до 64 г.; на и над 65 г.
- В проучването се следват дефинициите и класификацията за НЛР на СЗО: „отговор към лекарството, неблагоприятен за болния, настъпил непредумишлено, при приложението му в дози, използвани за профилактика, диагностика или лечение на болести, или за промяна на физиологична функция. Изключени са случаите на лекарствена злоупотреба, липса на терапевтичен ефект, грешки при предписването и прилагането на лекарствата.“ В съответствие с Директива 2010/84/EU на Парламента на Европа, в сила от юли 2012 година, това определение се допълва, като в него се включват и "Вредни и нежелани ефекти, появили се както в резултат на приложението на лекарството в съответствие с условията му за приложение, залегнали в кратката характеристика на продукта (КХП) така и вследствие на терапевтични грешки, включително и при приложението на лекарствен продукт при показания, неупоменати в КХП."
- Класификации на СЗО: МКБ 10 (Приложение 1); „WHO-ART /Adverse Reaction Terminology” (Приложение 2) - уртикариалните НЛР се отнасят към болести на кожата и кожните придатъци; АТС - анатоמו-терапевтична химична класификация (Приложение 3); Критерии на СЗО за оценка на каузална връзка на НЛР (Приложение 4).
- Според типа НЛР уртикариалните се отнасят към "тип В", а класификацията според тежестта е в съответствие с критериите за тежест на кожните НЛР (Приложение 5), като е отчетена клиничната оценка на статуса, както и UAS в деня на хоспитализацията и дехоспитализацията.

### **Доказателствени методи. Алгоритъм на Naranjo**

Всеки случай на пациент със suspectна уртикариална НЛР е оценяван от екип, съставен от дерматолог и клиничен фармаколог. По етични причини не е извършван провокационен тест с лекарството, подозирано за уртикариална НЛР с цел доказването му като етиологичен агент. Каузалната връзка между приема на лекарството и уртикариалната НЛР е определяна по алгоритъма на Naranjo (Naranjo и сътр., 1981).

Този алгоритъм съдържа 10 въпроса (Таблица 1), отговорът на всеки от които се претегля (точкува) и общият резултат се използва за категоризиране на уртикариалната НЛР като:

- „сигурна” ( $> 9$ );
- „вероятна” (от 5 до 8);
- „възможна” (от 1 до 4);
- „съмнителна” ( $< 0$ )

При едновременна употреба на повече лекарства, алгоритъмът се прилага поотделно за всяко, а като краен резултат се взема най-високата стойност.

**Таблица 1.** Скала за вероятността на НЛР според Naranjo и сътр.,1981

| №            | Въпроси:   | Да | Не | Неясно | Резултат |
|--------------|--|----|----|--------|----------|
| 1            | Има ли други убедителни съобщения за такава реакция?   | +1 | 0  | 0      |          |
| 2            | След приложението на лекарството ли е настъпило нежеланото явление?  | +2 | -1 | 0      |          |
| 3            | Подобри ли се нежеланата реакция след спиране на лекарството или след приложение на специфичен антагонист? | +1 | 0  | 0      |          |
| 4            | Появи ли се отново нежеланата реакция след ново приложение на лекарството?                                 | +2 | -1 | 0      |          |
| 5            | Има ли алтернативни причини, които биха предизвикали реакцията?  | -1 | +2 | 0      |          |
| 6            | Появи ли се реакцията след приложение на плацебо?  | -1 | +1 | 0      |          |
| 7            | Измерени ли са токсични концентрации на лекарството в кръвта или в други течности?                         | +1 | 0  | 0      |          |
| 8            | Беше ли реакцията по-тежка при повишаване на дозата или по-лека при понижаването ѝ?                        | +1 | 0  | 0      |          |
| 9            | Имал ли е болният подобна реакция към същото или сходни лекарства в миналото?                              | +1 | 0  | 0      |          |
| 10           | Има ли обективни доказателства, потвърждаващи нежеланото събитие?  | +1 | 0  | 0      |          |
| Общ резултат |  |    |    |        |          |

### **Използване на литературни източници за целите на сравнителния анализ на задача 5.**

Базата данни като източник на информация е българската специализирана дерматологична литература за периода от 1962 до 2021 година: списание

„Дерматология и венерология“, монографии, учебници и електронни източници, а ключовите думи за търсене са: „уртикария“ и „ангиоедем“.

## 2. Статистически анализ.

Използвани са две групи статистически методи за анализ и представяне на данните.

- Дескриптивна статистика с вариационен анализ на количествени променливи, честотен анализ на качествени променливи, графично и таблично изобразяване на данните. Непараметричен тест на Kolmogorov–Smirnov и Shapiro–Wilk за проверка на разпределението за нормалност.
- От методите за проверка на статистически хипотези е прилаган Chi-square/Fisher’s exact test (за доказване на връзка между две качествени променливи в независими извадки). Използваното ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е  $p < 0.05$ .

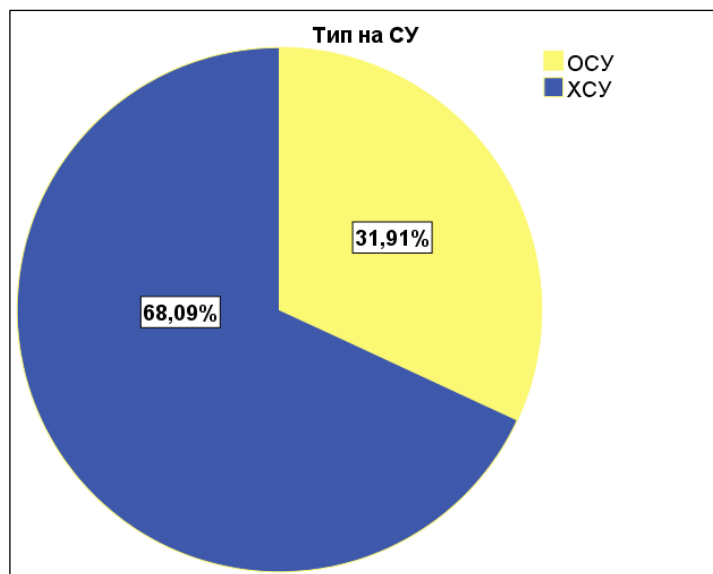
Събраната първична медицинска информация е проверена, кодирана и въведена в компютърна база данни, като за обработването на данните и изготвянето на табличните и графичните изображения, са използвани софтуерните продукти SPSS 21.0. for Windows (SPSS Inc. 2021) и MS Office Excel.

## IV. РЕЗУЛТАТИ

### ЗАДАЧА 1. Епидемиологични данни за болни със спонтанна уртикария за периода от 2004 – 2005 година (Период А)

#### 1.1. Честота на СУ (ОСУ и ХСУ)

За двугодишният период А, в проучването са включени общо 59 болни (12 деца и 47 възрастни) със спонтанна уртикария, които представляват 12,8% от общият брой хоспитализирани в ККВБ болни ( $n = 462$ ).



**Фигура 2.** Разпределение на болните (възрастни) по тип на СУ по протичане - ОСУ и ХСУ.

По отношение на типа СУ по протичане: ОСУ е наблюдавана в 33,9% (20/59), а ХСУ в 66,1% (39/59) от болните, като съотношението на болните с ОСУ към тези с ХСУ е 1:2. При възрастните (Фигура 2) с ОСУ са 31,9% (15/47), а с ХСУ са 68,1% (32/47).

#### 1.2. Демографски характеристики на болните

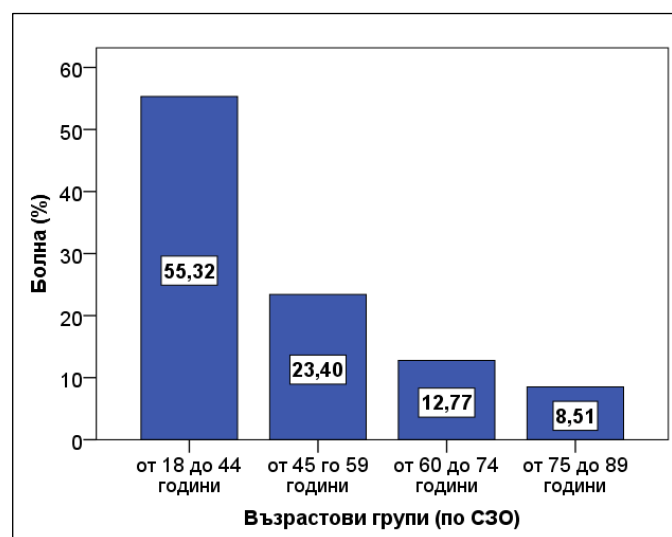
##### ➤ Възраст.

Възрастта на болните със СУ варира от 5 години до 83 години.

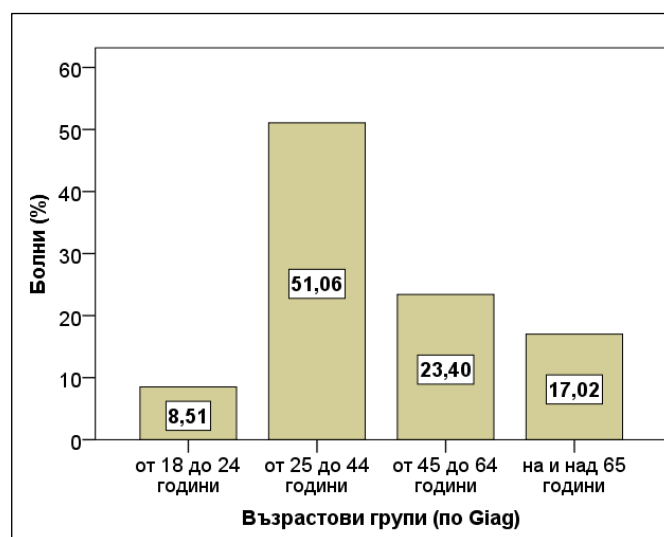
- Децата ( $< 18$  години) са 20,3% ( $n = 12$ ) от болните със СУ, което е 2,6% (12/462) от всички хоспитализирани болни за период А, а възрастните ( $\geq 18$  години) в същия период са съответно 79,7% ( $n = 47$ ) и 10,2% (47/462).
- При болните  $\geq 18$  години средната възраст е 45,5 години, а медианата е 42 (IQR 25 - 55)

Разпределението на болните съобразно четирите възрастови групи по СЗО (Фигура 3а) е: от 18 до 44 години – 55,3%; от 45 до 59 години – 23,4%; от 60 до 74 години – 12,8%; 75 – 89 години – 8,5% (Фигура 3а). При разпределението на болните във възрастовите групи по СЗО в най-голям процент (55,3%) са болните в групата от 18 до 44 години.

Разпределението на болните възрастови групи по класификация прилагана в други епидемиологични проучвания за уртикария (Giag, 2004) показва, че болните от 18 до 24 години са 8,5%, тези от 25 до 44 години са 51%, от 45 до 64 години – 23,4% и тези на и над 65 години са 17% (Фигура 3б).



(a)



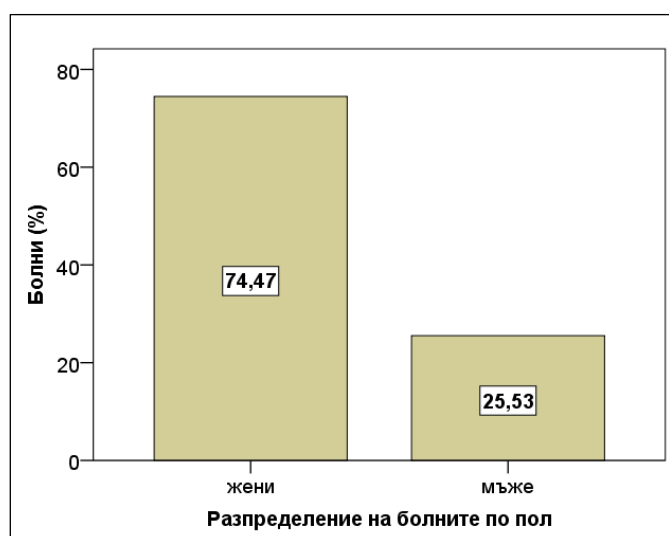
(б)

**Фигура 3.** Разпределение на болните със СУ в различните възрастови групи: (а) по СЗО; (б) по Giag (2004)

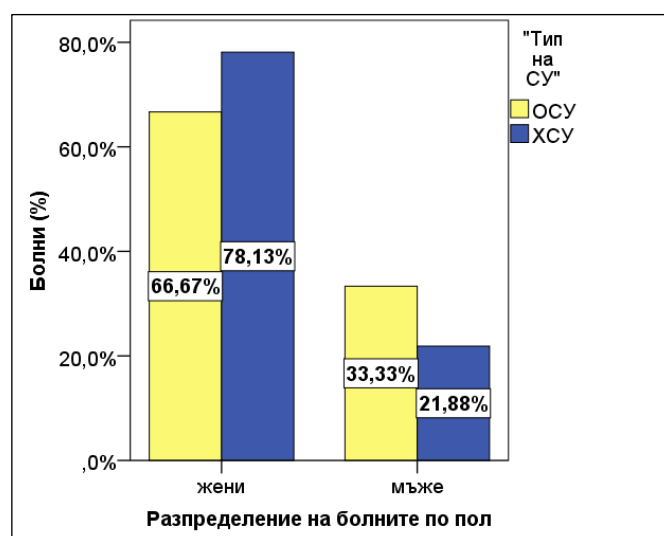
### ➤ Пол.

Разпределението на болните по пол при възрастните показва, че жените със СУ са 74,5% ( $n = 35$ ), а 25,5% ( $n = 12$ ) са мъже (Фигура 4). Съотношението жени към мъже е приблизително 3:1.

От болните с ОСУ жените са 66,7%, а мъжете 33,3%. При ХСУ жените са 78,1%, а мъжете 21,9% (Фигура 5).



**Фигура 4.** Разпределение по пол на болните със СУ

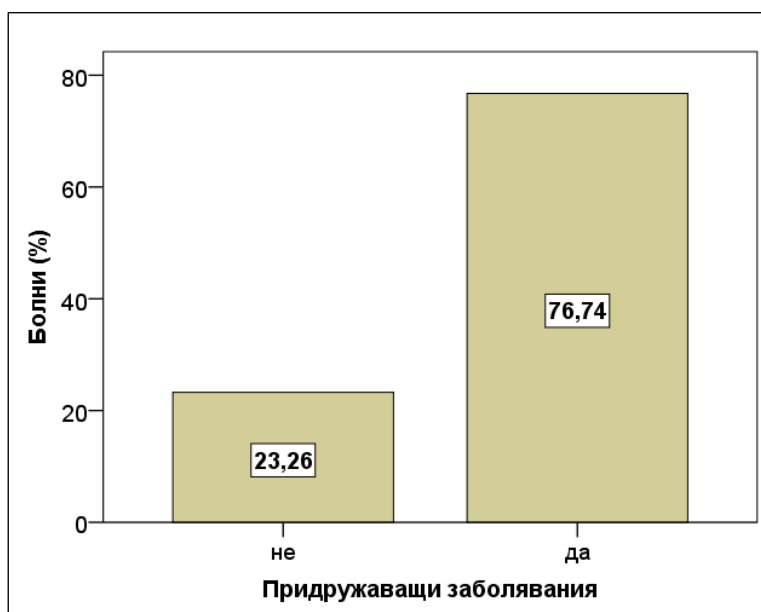


**Фигура 5.** Разпределение по пол на болните с ОСУ и с ХСУ

### 1.3 Придружаващи заболявания (ПЗ)

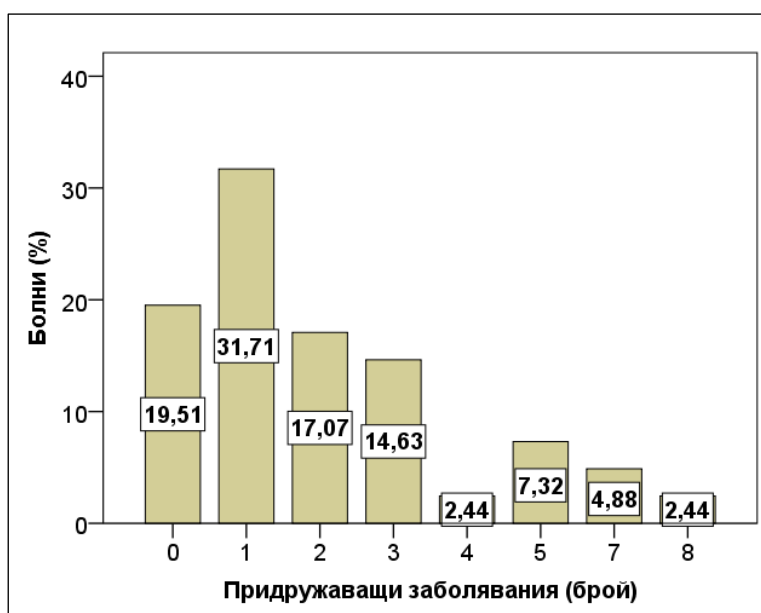
Придружаващи заболявания при възрастните са установени в 76,7% от случаите със СУ (Фигура 6).

По отношение на броя на придружаващите заболявания: 31,7 % от болните са имали едно ПЗ; 17% - две ПЗ; 14,6% - три ПЗ; а в оставащите 17% от болните със СУ са били с 4 и повече придружаващи заболявания (Фигура 7).



**Фигура 6.**

Придружаващи заболявания при болните със СУ



**Фигура 7.**

Разпределение на болните със СУ според броя на ПЗ.



**Таблица 2.** Придружаващи заболявания (по МКБ-10) при болни със СУ.

| Клас заболявания по МКБ   | Болни |       |
|---|-------|-------|
|   | (n)   | (%)   |
| I00-I99 Болести на органите на кръвообращението                                 | 10    | 21,3% |
| K00-K93 Болести на храносмилателната система                                    | 10    | 21,3% |
| E00-E99 Болести на ендокринната система, разстройства на обмяната на веществата | 9     | 19,1% |
| F00-F99 Психични и поведенчески разстройства                                    | 7     | 14,9% |
| L00-L99 Болести на кожата и подкожната тъкан                                    | 6     | 12,8% |
| A00-B99 Инфекциозни и паразитни болести   | 5     | 10,6% |
| J00-J99 Болести на дихателната система  | 5     | 10,6% |
| N00-N99 Болести на пикочо-половата система                                      | 5     | 10,6% |
| H60-H95 Болести на ухото и мастоидния израстък                                  | 4     | 8,7%  |
| M00-M99 Болести на костно-мускулната система и на съединителната тъкан          | 3     | 6,4%  |
| G00-G99 Болести на нервната система   | 3     | 6,4%  |
| C00-D48 Новообразувания   | 3     | 6,4%  |
| H00-H59 Болести на окото и придатъците му                                       | 1     | 2,1%  |

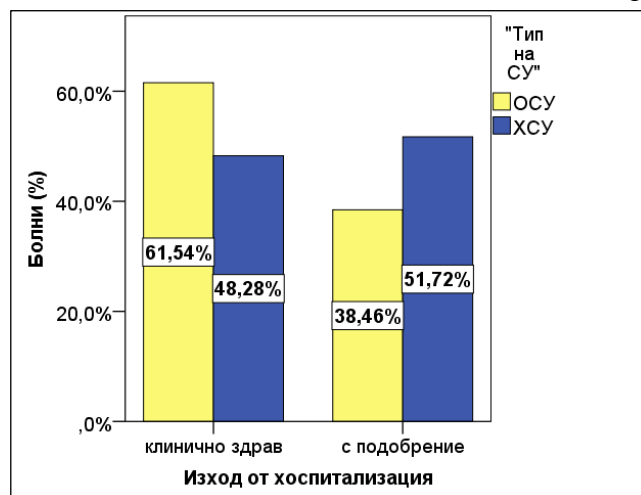
Най-честите придружаващите заболявания са от клас I00-I99 (болести на органите на кръвообращението) – 21,3% и клас K00-K93 (болести на храносмилателната система) – 21,3%. На второ място са ПЗ клас E00-E99 (болести на ендокринната система, разстройства на обмяната на веществата) – 19,1 %, а на трето са болести от клас F00-F99 (психични и поведенчески разстройства) – 14,9% (Таблица 2).

#### 1.4. Изход от хоспитализацията

- Продължителността на хоспитализацията е средно 10,5 дни (медиана - 10 дни, мода - 4 дни).
- По отношение на изхода от хоспитализация 52,4% от болните със СУ са изписани клинично здрави и 47,6% с подобрене (Фигура 8). Болните с ОСУ изписани клинично здрави са 61,5%, с подобрене са 38,5%, докато болните с ХСУ - 48,3% и 51,7% съответно (Фигура 9).



**Фигура 8.** Разпределение на болните със СУ по отношение на изход от хоспитализация



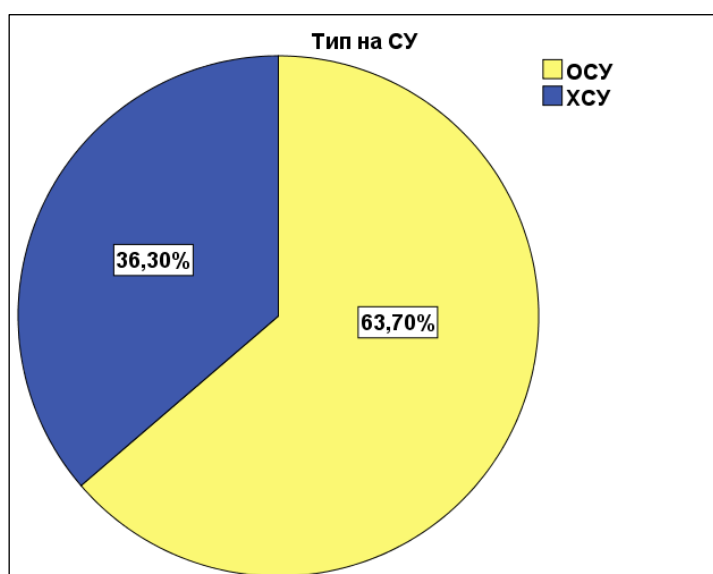
**Фигура 9.** Разпределение на болните с ОСУ и ХСУ по отношение на изход от хоспитализация.

**ЗАДАЧА 2.** Епидемиологични данни за болни със СУ suspectна за уртикариална НЛР за периода от 2013 до 2019 (период Б).

### 2.1 Честота на уртикариалните НЛР.

За седемгодишния Период Б са включени 154 болни (8 деца и 146 възрастни) със СУ, която е suspectна за уртикариална НЛР. Тази група болни са 4,3% от общия брой хоспитализирани в ККВБ ( $n = 3554$ ).

По отношение на типа СУ при възрастните, болните с ОСУ са 63,7% (93/146), а болните с ХСУ са 36,3% (53/146), като съотношението ОСУ към ХСУ е приблизително 2:1 (Фигура 10.). Важно е да се уточни, че болните с ХСУ са всъщност такива с екзацерирана ХСУ наложила хоспитализация.

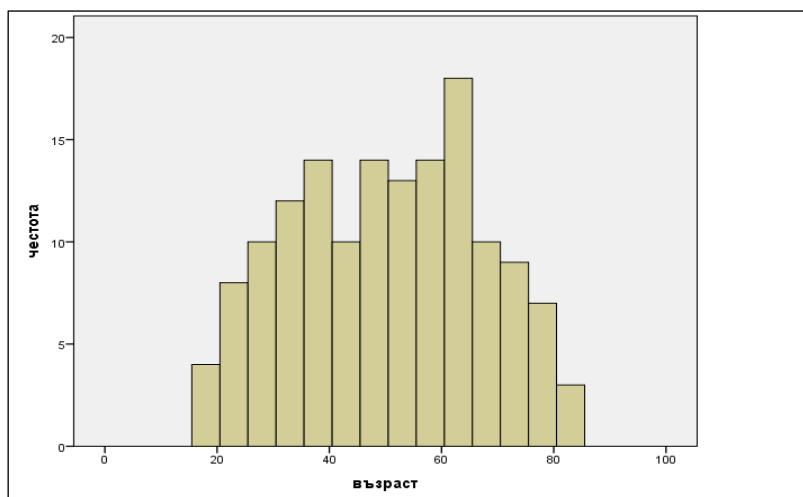


**Фигура 10.** Разпределение на болните по тип СУ: ОСУ и ХСУ

## 2.2 Демографски характеристики.

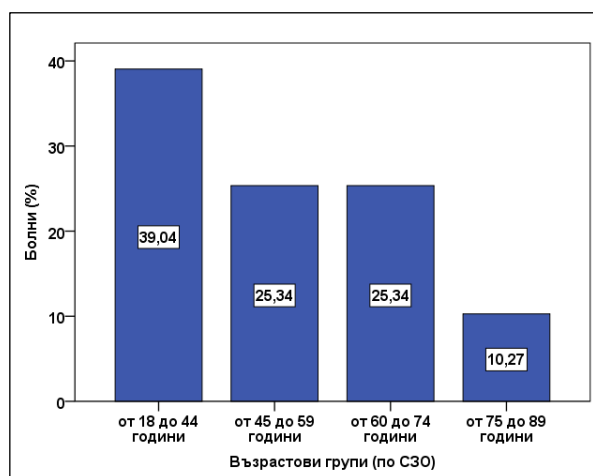
**Възраст.** Възрастта на болните включени в проучването е между 9 и 84 години (Фигура 11).

- Децата (<18 години) са 5,2% (8/154) от болните със СУ и 0,2% (8/3554) от всички хоспитализирани болни за периода.
- Възрастните ( $\geq 18$  години) са съответно 94,8% (146/154) и 4,1% (146/3554). При пациентите  $\geq 18$  години) средната възраст е 50,2 години, а медианата 51, IQR (36 - 64).

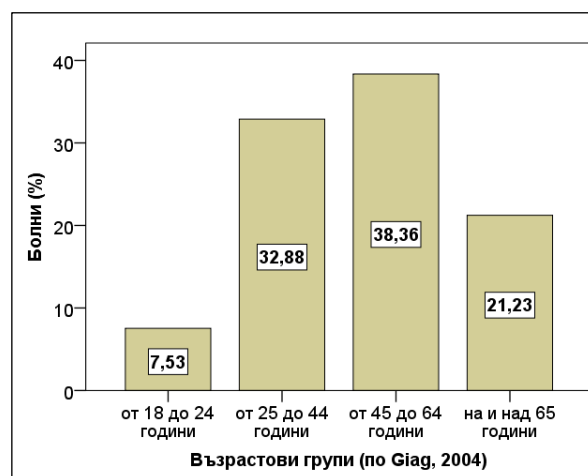


**Фигура 11.** Разпределение по възраст на болните от Период Б.

- При разпределението по възрастови групи по СЗО (фигура 12а.) СУ се наблюдава в най-голям процент (39.1%) във възрастовата група от 18 до 44 години.
- Разпределението съобразно втория вариант (по Giag, 2004) на възрастови групи (Фигура 12б.) представен паралелно показва, че болните от 18 до 24 години са 7,5%, от 25 до 44 години – 32,9%, от 45 до 64 години – 38,4% , а тези  $\geq 65$  години са 21,2%. Най-голям процент (38,4%) болни са във възрастовата група от 45 до 64 години.

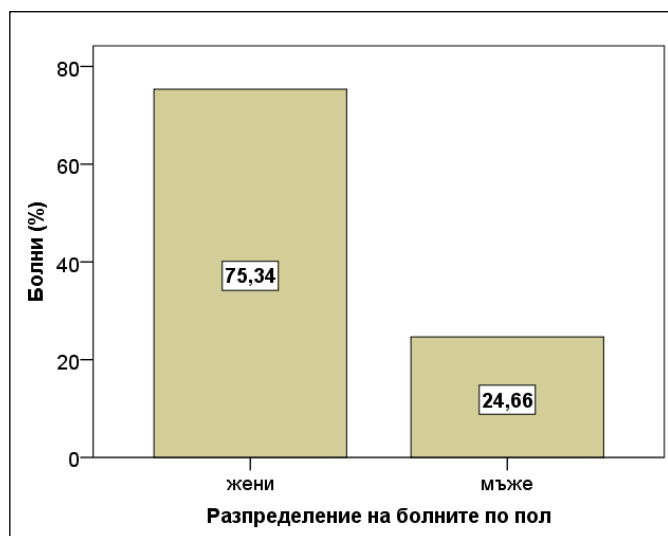


**Фигура 12 а.** Разпределение на болните със СУ в различните възрастови групи (по СЗО)

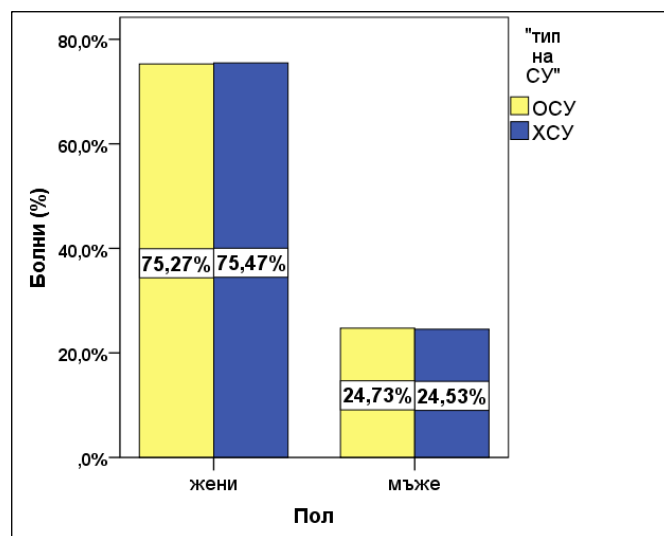


**Фигура 12 б.** Разпределение на болните със СУ в различните възрастови групи (Giag, 2004)

**Пол.** От включените в проучването 143 болни на възраст  $\geq 18$  години, жените са 75,3% (110/146), а 24,7% (36/146) са мъжете (Фигура 13). Съотношението жени към мъже е приблизително 3:1 (Фигура 14).



**Фигура 13.** Разпределение по пол на болните с уртикариална НЛР.

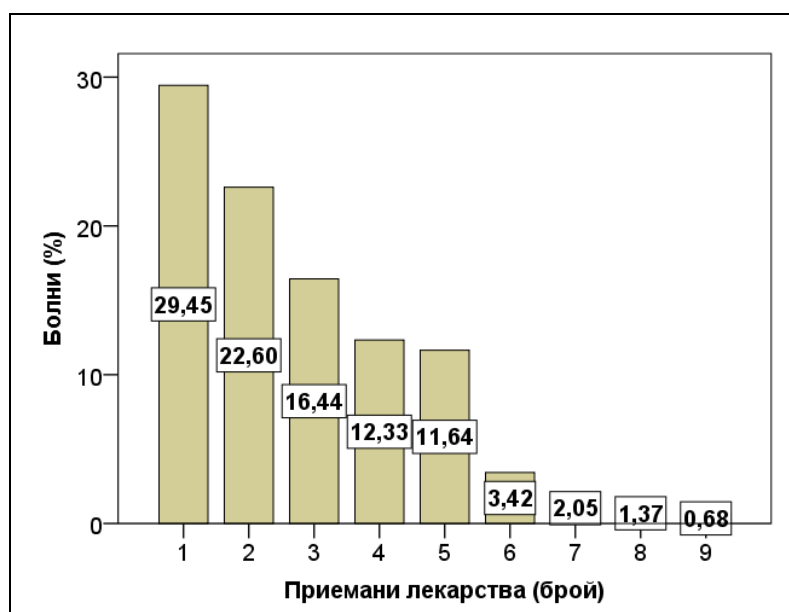


**Фигура 14.** Разпределение на болните по пол при ОСУ и ХСУ.

### 2.3. Лекарства отключили или агравирали СУ

От данните на лекарствената анамнеза за приемани лекарства в последните три месеца преди хоспитализацията се установява, че максималният брой на едновременно прилаганите системни лекарства (комбинирана употреба) от един болен е 9 (Фигура 15).

Едновременен прием на четири и повече лекарства за системно приложение се установява в значителна част от болните – 46/146 (31,5%). В броя приемани лекарства не са включени тези, прилагани за лечение на СУ.



**Фигура 15.** Разпределение на болните според броя на едновременно прилаганите лекарства.

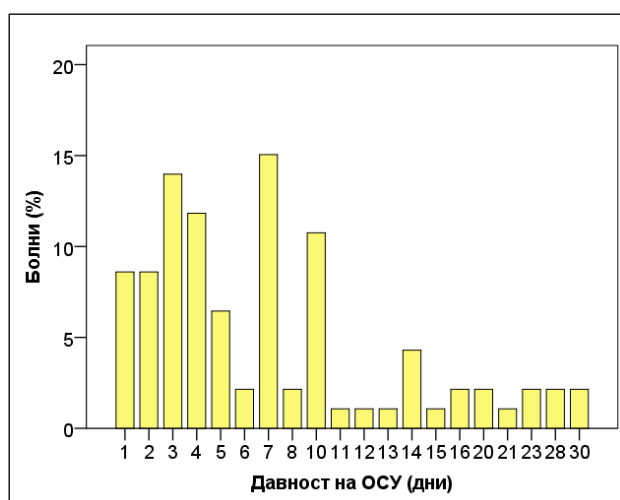
От лекарствата суспектни за отключване/агравитане на СУ, съобразно АСТ класификацията, най-често прилаганите са от клас мускуло-скелетна (М) и нервна система (N) – 58,2%, следвани от тези за лечение на заболявания на сърдечно-съдовата система (С) 30,2% – АСЕ инхибитори и бета блокери. На трето място е приложението на анти-инфекциозни средства (J) – 13,7% (Таблица 3).

**Таблица 3.** Лекарствена анамнеза за прилагани лекарствени средства преди хоспитализацията.

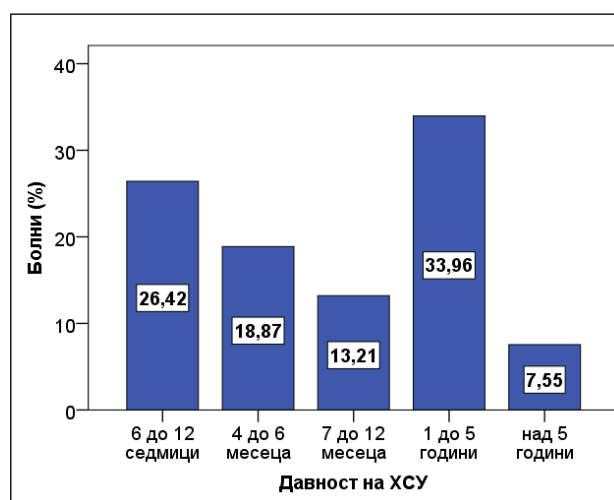
|   | АТС класификация                                | Брой болни (%) |
|---|---|----------------|
| М | Мускулно-скелетна система                       | 85 (58,2%)     |
| N | Нервна система                                  |                |
| С | Сърдечно-съдова система                         | 44 (30,2%)     |
| J | Антиинфекциозни средства за системно приложение | 20 (13,7%)     |
|   | Други   | 40 (27,4%)     |

#### 2.4 Латентен период, тип и тежест уртикариалните НЛР

- **Латентен период.** Точни анамнестични данни за латентен период (ЛП) бяха налични при 28 болни и то предимно тези с ОСУ. Минималният ЛП е 1 ден, а максималният 10 дни.
- **Давността на ОСУ** е представена и изчислявана в дни (Таблица 16) като минималната е 1 ден, максималната 30 дни, а средната 7,8 дни (медиана – 6 дни и мода - 7 дни).
- **Давността на ХСУ** е подразделена хронологично на пет периода (Фигура 17). Болните с давност на ХСУ от 6 до 12 седмици са 26,4%; от 4 до 6 месеца – 18,9%; от 7 до 12 месеца – 13,2% ; 1 до 5 години – 34 %; с давност над 5 години са 7,6%.

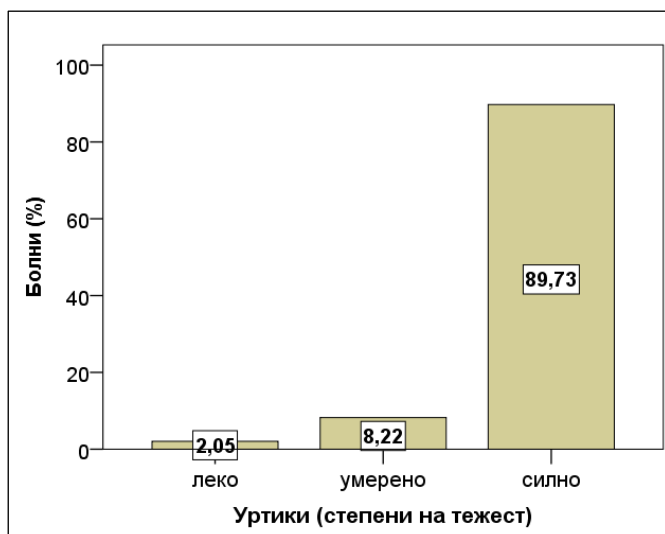


**Фигура 16.** Разпределение на болните според давност на ОСУ

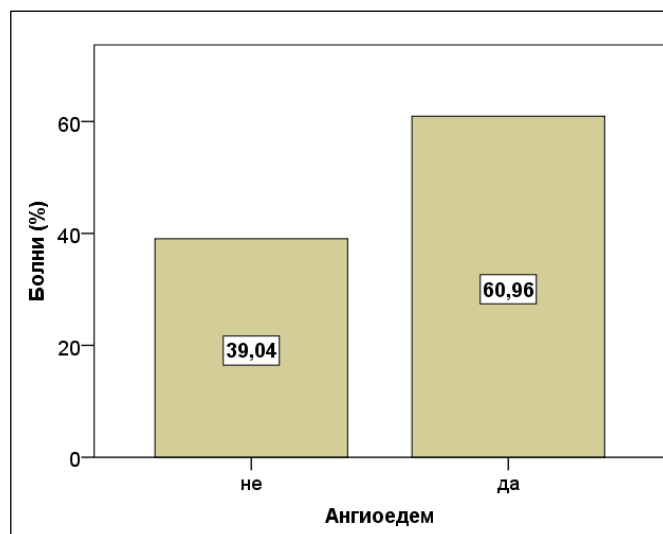


**Фигура 17.** Разпределение на болните според давност на ХСУ

- **Тип НЛР.** Случаите на СУ като проява на уртикариална НЛР се отнасят към „тип В“ реакции. Тежестта на реакцията е оценена съобразно клиничната презентация на екзантема в деня на постъпването.

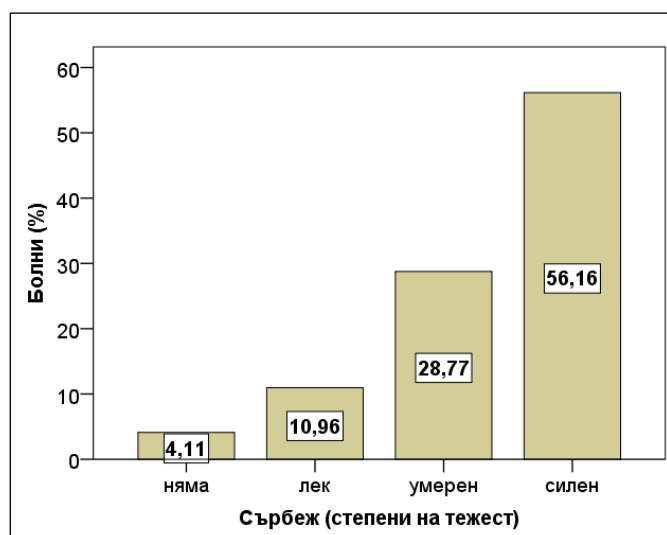


**Фигура 18.** Разпределение на болните според степените на тежест на уртикариалния екзантем

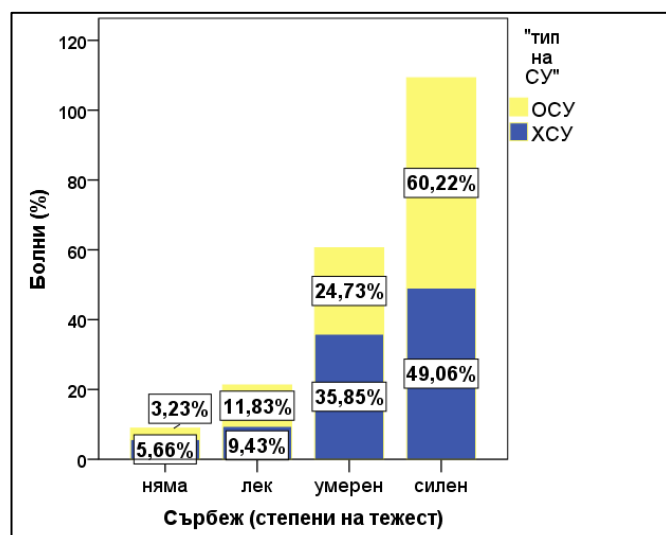


**Фигура 19.** Разпределение на болните със СУ според наличие с уртики и ангиоедем

Със силно изразен уртикариален екзантем са 89,7% от болните. (Фигура 18), а със силно изразен сърбеж в 56,2 % (Фигура 20 и 21). Наличие уртики и ангиоедем има при 61% от болните (Фигура 19) и тези случаи са приети за „тежки“.

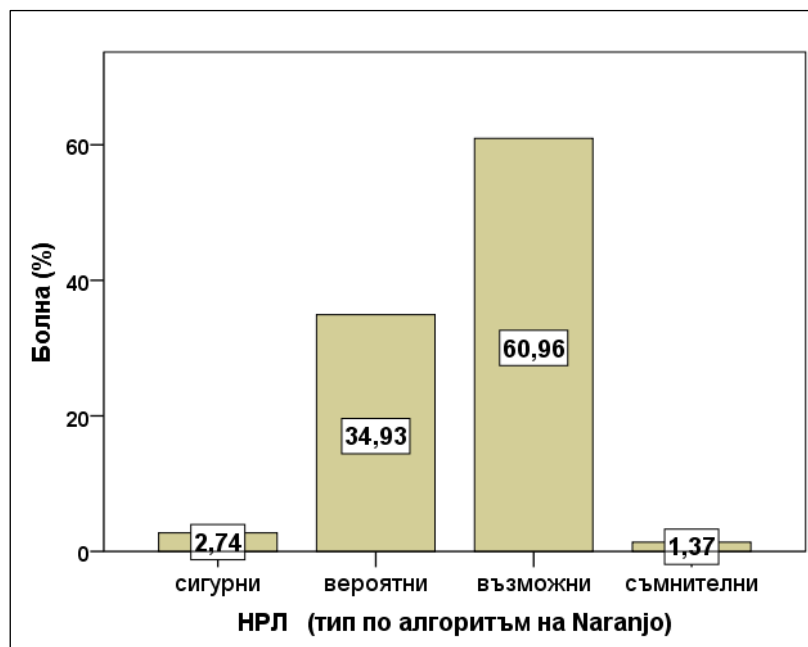


**Фигура 20.** Разпределение на болните със СУ според степените на тежест на сърбежа.



**Фигура 21.** Разпределение на болните с различни степени на сърбеж при ОСУ и при ХСУ.

- **Причинно-следствена (каузална) връзка.** При оценката на каузалната връзка с прилагането на алгоритъма Naranjo, уртикариалните НЛР в 61% са оценени като „възможни“, като „вероятни“ - в 35 %, а в много по-малък процент като „сигурни“ - 2,7% или „съмнителни“ - 1,4% (Фигура 22).



**Фигура 22.**

Разпределение на болните според типа на уртикариалните НЛР по алгоритъм на Naranjo

**ЗАДАЧА 3: Сравняване на уртикариалните НЛР протичащи като ОСУ или ХСУ и проучване на асоциациите по отношение на демографски характеристики, тютюнопушене, консумация на алкохол, клинична изява (уртики, ангиоедем или и двете), резултати от проведените лабораторни изследвания и регистрираните придружаващи заболявания.**

**3.1 Демографските характеристики на болните с ОСУ и ХСУ са представени в Таблица 4.**

- По отношение на възрастовата структура, ОСУ се наблюдава в най-вече във възрастовата група 45 - 64 години, докато ХСУ е с почти еднаква честота във възрастта 25 - 44 години и 45 – 64 години.
- Съотношението на жени към мъже в приблизително 3:1 и при ОСУ и ХСУ.
- Болните с ОСУ употребяващи алкохол са 3,2 %, а пушачите 8,6 %'. Болните с ХСУ са 5,7% и 15,9% съответно.

Групите на болните с ОСУ и ХСУ се различават помежду си по отношение на възрастови групи, вредни навици (прием на алкохол и тютюнопушене), но разликите не са статистически значими.

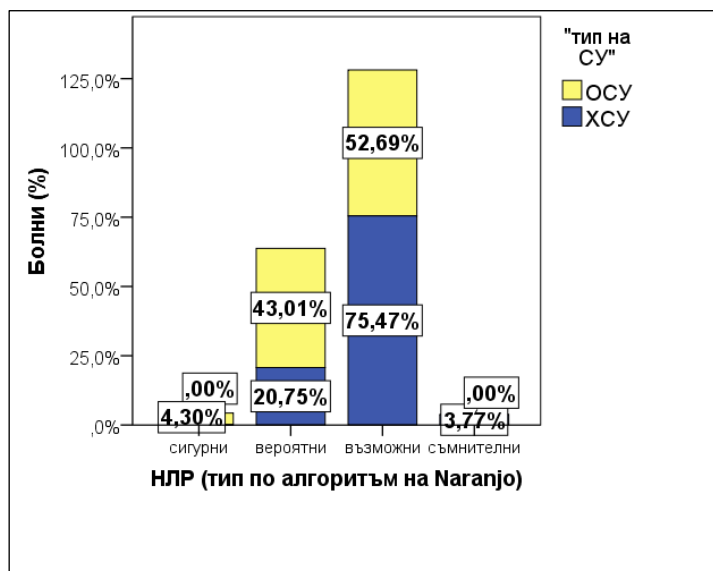
3.2 Данните на болните по отношение на анамнеза за предишна кожна НЛР, прием на лекарства (НСПВС, аналгетици, АСЕ инхибитори и/или бета-блокери, антибиотици или други лекарства, комбинирана употреба) и каузална връзка са представени в табличен вид (Таблица 4).

Групите на болните с уртикариални НЛР, протичащи с ОСУ и ХСУ се различават помежду си по отношение лекарствена анамнеза за прием и брой на приеманите медикаменти в последните 3 месеца преди хоспитализацията (НСПВС, АСЕ-инхибитори и/или бета-блокери, антибиотици и др) и по тип НЛР (каузална връзка съобразно алгоритъма на Naranjo).

**Таблица 4.** Характеристика на болните със СУ (суспектни за уртикариална НЛР)

| Признак   | СУ n = 146<br>n (%) | ОСУ n = 93<br>n (%) | ХСУ n=53<br>n (%) | P            |
|---|---------------------|---------------------|-------------------|--------------|
| Възраст (в години)                              |                     |                     |                   | 0,549        |
| • 18-24   | 11 (7,5 %)          | 5 (5,4%)            | 6 (11,3)          |              |
| • 25-44   | 48 (32,9%)          | 31 (33,3%)          | 17 (32,1%)        |              |
| • 45-64   | 56 (38,4 %)         | 38 (40,9%)          | 18 (34 %)         |              |
| • ≥ 65  | 31 (21,2 %)         | 19 (20,4%)          | 12 (22,6%)        |              |
| Пол:  |                     |                     |                   | 1.000        |
| • Жени  | 110 (75,3 %)        | 70 (75,3%)          | 40 (75,5%)        |              |
| • Мъже  | 36 (24,7 %)         | 23 (24,7%)          | 13 (24,5%)        |              |
| Употребяващи алкохол                            | 6 (4,1%)            | 3 (3,2%)            | 3 (5,7%)          | 0.668        |
| Пушачи  | 16 (11 %)           | 8 (8,6 %)           | 8 (15,9%)         | 0.274        |
| А анамнеза за предишна кожна НЛР                | 37 (25,3%)          | 24 (25,8%)          | 13 (24,5%)        | 1,000        |
| Приемали НСПВС, аналгетици                      | 85(58,2%)           | 53 (57%)            | 32 (60,4%)        | 0.730        |
| Приемали АСЕ инхибитори и/или Бета-блокери      | 44 (30,1%)          | 30 (32,2%)          | 14(26,4%)         | 0.812        |
| Приемали антибиотици                            | 20 (13,7%)          | 13 (14%)            | 7 (13.2%)         | 1.000        |
| Приемали др. медикаменти                        | 40 (27,4%)          | 27 (29 %)           | 13 (24,5)         | 0,557        |
| Алгоритъм на Naranjo                            |                     |                     |                   | <b>0,002</b> |
| • Сигурни                                       | 4 (2,7%)            | 4 (4,3%)            | 0                 |              |
| • Възможни                                      | 51 (34,9%)          | 40 (43 %)           | 11 (20,8%)        |              |
| • Вероятни                                      | 89 (61%)            | 49 (52,7%)          | 40 (75,5%)        |              |
| • Съмнителни                                    | 2 (1,4%)            | 0                   | 2 (3,8)           |              |
| Легенда: n – брой болни; % - процент от болните |                     |                     |                   |              |





**Фигура 23.**

Разпределение на болните според типа уртикариални НЛР - ОСУ и ХСУ

Разликите са статистически значими само по отношение на типа НЛР на база алгоритъм на Naranjo (Фигура 23). При ОСУ уртикариалната НЛР е оценена като „вероятна“ в 43% и „възможна“ в 52,7%, докато при ХСУ съответно са 20,8% и 75,5%.

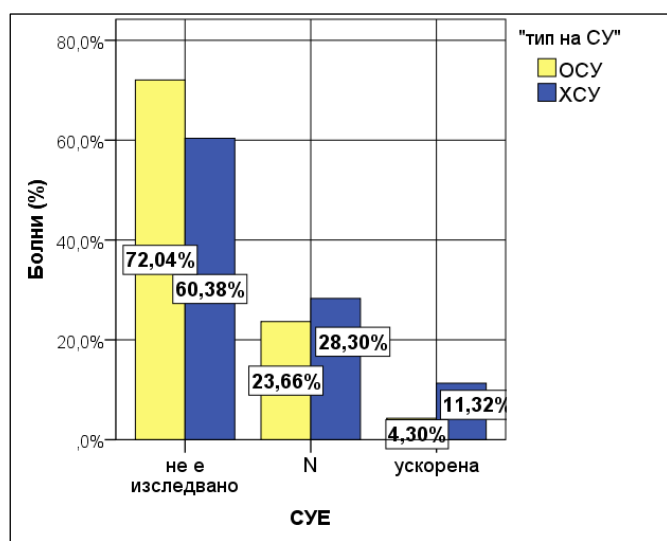
**Таблица 5.** Данни от физикалния преглед при болните със СУ - ОСУ, ХСУ

| Физикален преглед  | СУ n=146<br>n (%) | ОСУ n=93<br>n (%) | ХСУ=53<br>n (%) | P             |
|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| <b>Уртики</b>      |                   |                   |                 | <b>0,0001</b> |
| 0 - няма           | 0                 | 0                 | 0               |               |
| 1 - леко           | 3 (2,15%)         | 0                 | 3 (5,7%)        |               |
| 2 - умерено        | 12 (8,2%)         | 2 (2,1%)          | 10 (18,8%)      |               |
| 3 - силно          | 131 (89,7%)       | 91 (97,9%)        | 40 (75,5%)      |               |
| <b>Пруритус</b>    |                   |                   |                 | 0,407         |
| 0 – няма           | 6 (4,15%)         | 3 (3,3%)          | 3 (5,7%)        |               |
| 1 – лек            | 16 (11%)          | 11 (11,8%)        | 5 (9,4%)        |               |
| 2 – умерен         | 42 (28,8%)        | 23 (24,7%)        | 19 (35,8%)      |               |
| 3 - силен          | 82 (56,2)         | 56 (60,2%)        | 26 (49,1%)      |               |
| <b>Ангиоедем</b>   |                   |                   |                 | 0,725         |
| • Не               | 57 (39)           | 35 (37,6%)        | 22 (41,5%)      |               |
| • Да               | 89 (61%)          | 58 (62,4%)        | 31 (58,5%)      |               |
| <b>Температура</b> |                   |                   |                 | 0,331         |
| • нормална         | 137 (93,8%)       | 85 (91,4%)        | 52 (98,1%)      |               |
| • субфебрилна      | 8 (5,5%)          | 7 (7,5%)          | 1 (1,9%)        |               |
| • висока           | 1 (7%)            | 1 (1,1%)          | 0               |               |
| <b>АКН</b>         |                   |                   |                 | <b>0,032</b>  |
| • нормално         | 98 (67,1%)        | 60 (64,5%)        | 38 (71,7%)      |               |
| • ниско            | 38 (20%)          | 23 (24,7%)        | 15 (28,3%)      |               |
| • високо           | 10 (6,8%)         | 10 (10,8%)        | 0 (0%)          |               |

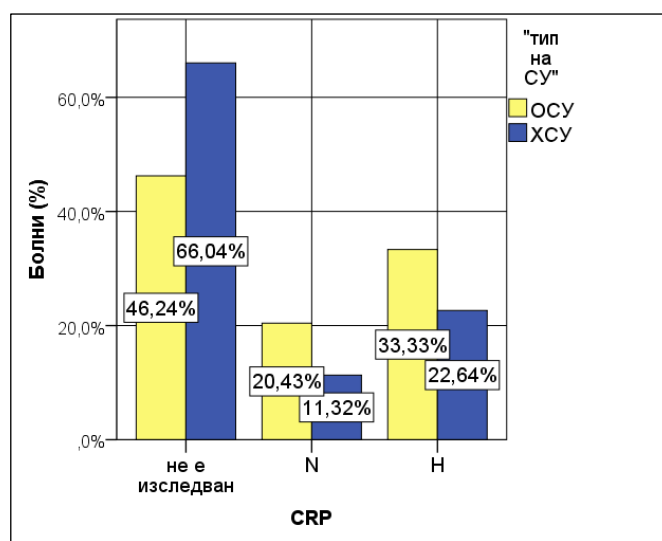
При сравняване на уртикариалните НЛР, протичащи като ОСУ или ХСУ за наличие на асоциация по отношение данните от физикалния преглед - клиничната изява на уртикарията (уртики, ангиоедем или и двете, сърбеж), температура и АКН (Таблица 5), се установява наличие на такава по отношение на тежестта на уртикариалният екзантем ( $p=0.0001$ ) и отклонения в стойностите на АКН ( $p=0.032$ ).

#### Хематологични изследвания (Таблица 6).

- СУЕ - проведено е при 32,2% (47), като отклонения има при 4,3% от болните с ОСУ и 11,3 % от болните с ХСУ (фигура 24). CRP – проведено е при 44,6% (66), като стойностите за завишени при 29,5 %, от които с ОСУ са 31 болни, а с ХСУ - 12 болни (фигура 25).
- Изследване на ПКК е проведено при 128/146 болни (87,7%). Отклонения в стойностите на хемоглобина са установени при 21 болни (при 18/21 - ниски стойности и при 3/21 - високи стойности). Приблизително половината от болните с отклонения в стойността на хемоглобина (13/21) са с ОСУ (Фигура 26). Отклонения в стойностите на еритроцитите има при 8/128, а на тромбоцитите при 3/128.



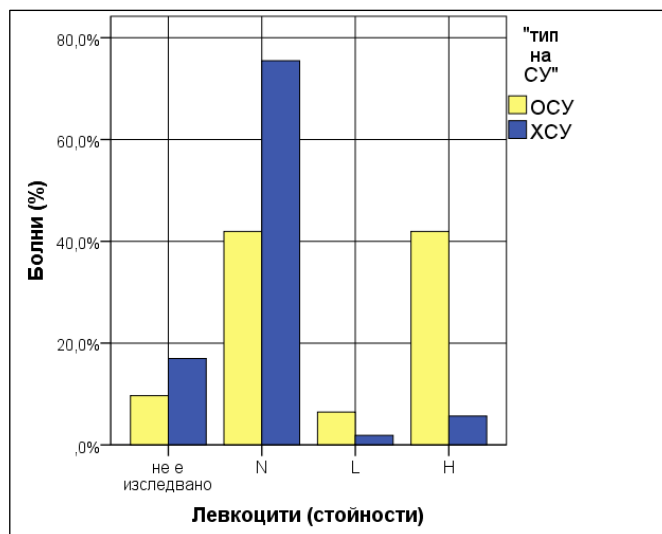
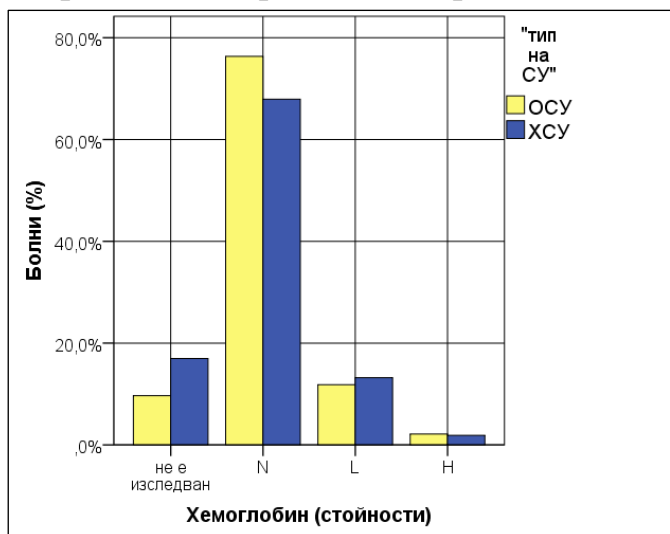
**Фигура 24.** Резултати от изследване на СУЕ при ОСУ и ХСУ



**Фигура 25.** Разпределение на болните според резултати от изследване на CRP при ОСУ и ХСУ

- Изследването на броя на левкоцитите (Leu) е проведено при 128/146 от болните (87,7%). От изследваните болни тези с нормален брой левкоцити са 79, докато 49/122 са с отклонения (43/48 са с левкоцитоза и 6/48 са с левкопения). Значителният брой от болните с левкоцитоза са тези с ОСУ - 39/42 (Фигура 27).
- Диференциалната кръвна картина (ДКК) е изследвана при 70 болни (48%) със СУ и от тях с нормални стойности са 51. Болните с отклонения в ДКК са 19, като

при 1/19 от тях е регистрирана неутрофилия, при 2/19 - еозинофилия, при 1/19 лимфоцитоза и при 4/19 лимфоцитоза.



**Фигура 26.** Резултати от изследване на хемоглобин при болни с ОСУ и ХСУ

**Фигура 27.** Изследване на левкоцити при болни с ОСУ и ХСУ

- Биохимичен анализ: кръвна захар е изследвана при 117/146 болни, като стойностите са завишени при 29; креатинин е изследван при 115/146, с отклонения са 15 болни; и трансаминази са изследвани при 120/146 болни. Завишени стойности на АСАТ има при 8 от болните, а АЛАТ – при 9 от болните.
- Уринарният анализ показва, че отклонения при качествено изследване на урина и седимент има при 18 от изследваните 92 болни.

**Таблица 6.** Хематологични и биохимични изследвания при СУ, ОСУ и ХСУ

| Лабораторен показател | Брой болни с проведени изследвания СУ:<br>% (N) | Брой болни с отклонение от изследванията |               |               | P             |
|-----------------------|---|--|---------------|---------------|---------------|
|                       |   | СУ – n (L/H)                             | ОСУ – n (L/H) | ХСУ – n (L/H) |               |
| СУЕ                   | 32,2% (47)                                      | 10                                       | 4             | 6             | 0,19          |
| CRP                   | 46,6% (66)                                      | 43                                       | 31            | 12            | 0,072         |
| Левкоцити             | 87,7% (128)                                     | 49 (6/43)                                | 45 (6/39)     | 3/1           | <b>0.0001</b> |
| ДКК                   | 48% (70)  | 19                                       | 14            | 5             | <b>0.003</b>  |
| Хемоглобин            | 87,7% (128)                                     | 21 (18/3)                                | 13 (11/2)     | 8 (1/7)       | 0,377         |
| Еритроцити            | 87,7% (128)                                     | 8 (6/2)                                  | 7 (5/2)       | 1 (0/1)       | 0,401         |
| Тромбоцити            | 87,7% (128)                                     | 3 (2/1)                                  | 2 (1/1)       | 1 (0/1)       | 0,429         |
| Кръвна захар          | 80,1% (117)                                     | 29 (0/29)                                | 23 (0/23)     | 6 (6/0)       | 0,120         |
| креатинин             | 78,6% (115)                                     | 15 (0/15)                                | 12 (0/12)     | 3 (3/0)       | 0,253         |
| АСАТ                  | 82,2% (120)                                     | 8 (0/8)                                  | 6 (0/6)       | 2 (2/0)       | 0,131         |
| АЛАТ                  | 81,5% (119)                                     | 9 (0/9)                                  | 7 (0/7)       | 2 (2/0)       | 0,163         |
| Анализ на урина *     | 63% (92)  | 18                                       | 16            | 2             | <b>0,042</b>  |

L- под референтните стойности; H – над референтните стойности; \* качествено, седимент

**Резултати от проведените имунологични изследвания:** Антиреодни антитела са изследвани при 4% - 5% от болните, хормони на щитовидната жлеза при 7% - 9%, ANA в 15,8 %, а С3 и С4 2 при 6,16% от болните (Таблица 7).

**Таблица 7.** Хормонални и имунологични изследвания.

| Лабораторен показател | Брой болни с проведени изследвания СУ<br>% (n) | Брой болни с отклонение от изследванията |                |                | p |
|-----------------------|--|--|----------------|----------------|---|
|                       |  | СУ<br>n (Н/L)                            | ОСУ<br>n (Н/L) | ХСУ<br>n (Н/L) |   |
| TG Ab (TAT)           | 4,8 % (7)                                      | 3  | -              | 3              | - |
| TPO Ab (MAT)          | 4,1 % (6)                                      | 1  | -              | 1              | - |
| TSH                   | 8,9% (13)                                      | 10 ( 3/7)                                | 3 (1/2)        | 7 (6/1)        | - |
| FT4                   | 7,53 % (11)                                    | 1 (0/1)                                  | 1 (0/1)        | -              | - |
| ANA                   | 15,8 % (23)                                    | 6  | 2              | 4              | - |
| С3 и С4               | 6,16 % (9)                                     | -  | -              | -              | - |

**Резултати от серологични изследвания и антигенни тестове (Таблица 8)**

- Изследване на AST е направено при 35/146 болни, като позитивен резултат (над 200 ASE) е отчетен при 4/35.
- Изследване на IgG антитела срещу *H.pylori* е осъществено при 78/146 болни, като позитивен резултат има отчетен 35/146 (при 21 болни с ОСУ и 14 болни ХСУ. Фекален антигенен тест за *H. pylori* е проведен при 12/146, като е позитивен при двама болни с ХСУ.
- Серологично изследване за хепатитни вируси е направено при 13/146 (8,95%) като няма позитивни резултати.

**Таблица 8.** Серологични изследвания и антигенни тестове при болни със СУ

| Лабораторен показател                    | Брой болни с проведени изследвания СУ<br>% (n) | Брой болни с отклонение от изследванията |            |            | P     |
|--|--|--|------------|------------|-------|
|  |  | СУ<br>(n) Н/L                            | ОСУ<br>(n) | ХСУ<br>(n) |       |
| AST                                      | 24 % (35)                                      | 4  | 1          | 3          | -     |
| Серология за хепатитни вируси            | 8,95% (13)                                     | -  | -          | -          | -     |
| Серология за токсоплазма                 | 1,36% (2)                                      | 2  | -          | 2          | -     |
| Серология за ехинококоза                 | 1,36% (2)                                      | -  | -          | -          | -     |
| Серология за <i>H. Pylori</i>            | 53,42% (78)                                    | 35                                       | 21         | 14         | 0,252 |
| Фекален антиген тест за <i>H. pylori</i> | 8,2% (12)                                      | 2  | -          | 2          | -     |

- Паразитологичните изследвания. При болните са проведени: серология – при 2/146 и фекални проби при 28/146 болни. Има регистрирани 2 случая с позитивен

резултат за IgG антитела към *Toxoplasma hominis*, 1 болен с позитивна фекална проба за *Lambia intetinalis* и 1 болен с позитивна фекална проба за *Blastocystis hominis*.

### Резултати от микробиологични и микологични изследвания (Таблица 9).

- Носогърлен секрет е изследван при 68/146 болни (46,6%), изолирана патогенна бактериална флора има при 15/68, кандидата при 3/68, а бактерии и кандидата при 1/68.
- Урокултури са направени при половината болни (73/146). Позитивен резултат за бактериална флора в сигнификантни количество има при 6/73 болни, за кандидата при 2/73, а смесена бактериална флора при 4/73 болни.
- Копрокултура за кандидата е назначена при 56/146 болни (38,3%), като с позитивен резултат за кандидата са 3 от тях.

**Таблица 9.** Микробиологични и микологични изследвания.

| Лабораторен показател          | % болни СУ с проведени изследвания (n) | Брой болни с отклонение от изследваните |                  |           | P            |
|--------------------------------|--|---|------------------|-----------|--------------|
|                                |  | СУ (n)                                  | ОСУ (n)          | ХСУ (n)   |              |
| Носогърлен секрет              | 46,6% (68)                             | 15 БФ +3К +1БФК                         | 6 БФ + 2К + 1БФК | 9БФ + 1К  | 0,140        |
| Урокултури                     | 50 % (73)                              | 6 БФ +2К                                | 3 БФ + 1К        | 3 БФ + 1К | 0,640        |
| Копрокултура                   | 38,3 (56)                              | 3К                                      | 0                | 3К        | -            |
| Вагинален и цервикален ексудат | 70% (77)                               | 9 БФ +7 К                               | 7БФ + 1К         | 2БФ + 6К  | <b>0.020</b> |

Легенда: БФ – бактериална флора, К – кандидата

- Изследването на вагинален и цервикален ексудат е осъществено при 77/110 жени, като позитивни резултати за патогенна флора (бактериална вагиноза) има при 9/77 (11,7%) от болните, а за кандидата при 7/77 (9,1%). Установява се, че при жените има асоциация между типа СУ - ОСУ или ХСУ и придружаваща генитална инфекция ( $p < 0,05$ ).

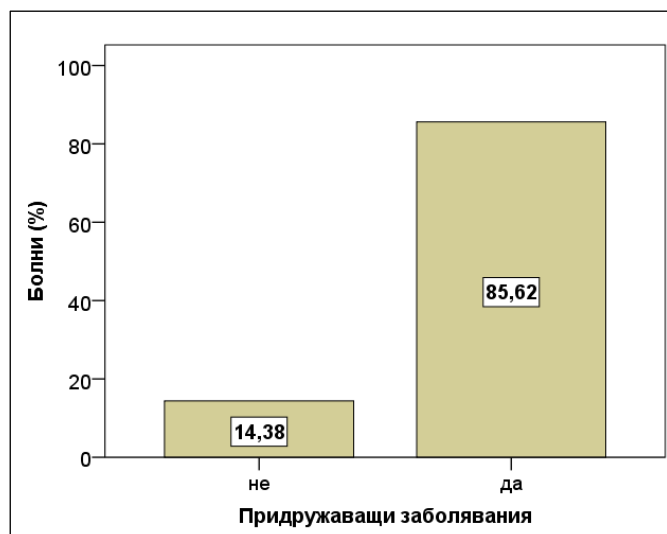
Консултативни прегледи с кардиолог са осъществени при 24,7% от болните със СУ, с гастроентеролог – при 22,8 % и с ендокринолог - при 11.6 % (Таблица 9).

**Таблица 9.** Консултативни прегледи при болните със СУ, ОСУ и ХСУ.

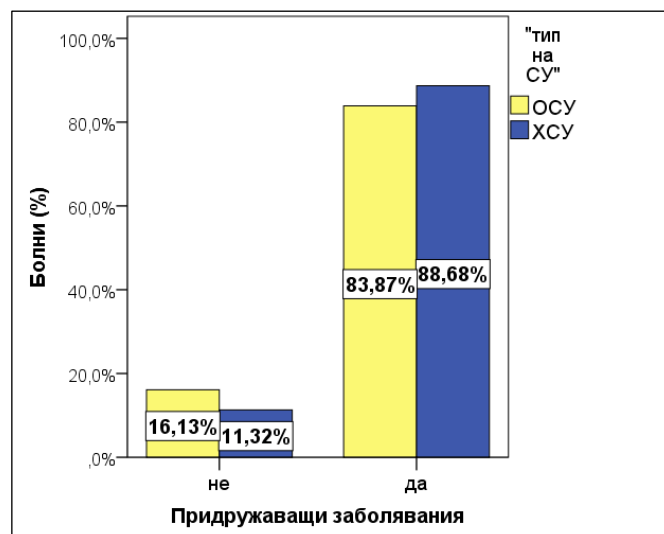
| Специалист      | СУ n (%)   | ОСУ n (%)   | ХСУ n (%)  |
|-----------------|------------|-------------|------------|
| Кардиолог       | 36 (24,7%) | 25 (26,8 %) | 11 (20,8%) |
| Гастроентеролог | 33 (22,8%) | 20 (21,5)   | 13 (24,5%) |
| Ендокринолог    | 17 (11,6%) | 10 (10,7)   | 7 (13,2 %) |

### 2.3 Придружаващи заболявания при пациенти с уртикариална НЛР

- ПЗ са установени при 85,6% от пациентите със СУ суспектна за уртикариална НЛР (фигура 28 и 29). При ОСУ, ПЗ има при 83,9% от болните, а при ХСУ – 88,7%.



**Фигура 28.** ПЗ при болни със СУ суспектна за уртикариална НЛР



**Фигура 29.** ПЗ заболявания при болни с ОСУ и ХСУ

**Таблица 10.** ПЗ (по МКБ10) при болни със СУ (уртикарална НЛР)

| Клас заболявания по МКБ-10 |  | Общ Брой болни – 146 |       |
|----------------------------|--|----------------------|-------|
|                            |  | Брой болни с ПЗ (n)  | (%)   |
| I00-I99                    | Болести на органите на кръвообращението  | 73                   | 50%   |
| E00-E99                    | Болести на ендокринната система, разстройства на обмяната на веществата                  | 47                   | 32,2% |
| K00-K93                    | Болести на храносмилателната система   | 37                   | 25,3% |
| F00-F99                    | Психични и поведенчески разстройства   | 20                   | 13,7% |
| J00-J99                    | Болести на дихателната система   | 16                   | 11%   |
| N00-N99                    | Болести на пикочо-половата система   | 12                   | 8,2%  |
| C00-D48                    | Новообразувания  | 11                   | 7,5%  |
| G00-G99                    | Болести на нервната система  | 8                    | 5,5 % |
| M00-M99                    | Болести на костно-мускулната система и на съединителната тъкан                           | 8                    | 5,5%  |
| L00-L99                    | Болести на кожата и подкожната тъкан   | 4                    | 2,7%  |
| A00-B99                    | Инфекциозни и паразитни болести  | 4                    | 2,7%  |
| H60-H95                    | Болести на ухото и мастоидния израстък   | 4                    | 2,7%  |
| D50-D89                    | Болести на кръвта, кръвотворните органи и отделни нарушения, включващи имунни механизми. | 2                    | 1,4%  |
| H00-H59                    | Болести на окото и придатъците му  | 1                    | 0,7%  |
| Q00-Q99                    | Вродени аномалии, деформации и хромозомни аберации                                       | 1                    | 0,7%  |

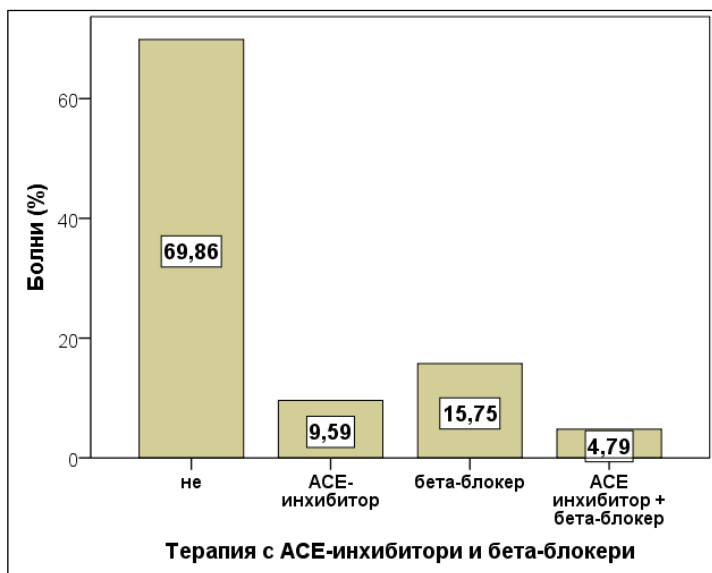
- От ПЗ, най-често наблюдавани са болестите на органите на кръвообращението - в 50%, следвани от болестите на ендокринната система и разстройства на обмяната на веществата - в 32,2%, болести на храносмилателната система - в 25,3%, психични и поведенчески разстройства - в 13,7%, болести на дихателната система – в 11%, болести на пикочо-половата система - в 8,2% (Таблица 10).

#### **ЗАДАЧА 4: Създаване на алгоритъм за терапевтично поведение при болни със СУ (ОСУ и ХСУ) в реалната клинична практика и анализиране на възможностите за оптимално терапевтично повлияване и излекуване.**

**4.1 Да се установи до каква степен провежданата терапия на СУ в условията на доболничната и болничната медицинска помощ е в съответствие с препоръките от актуалните национални и интернационални консенсуси.**

##### **Амбулаторно лечение до хоспитализацията**

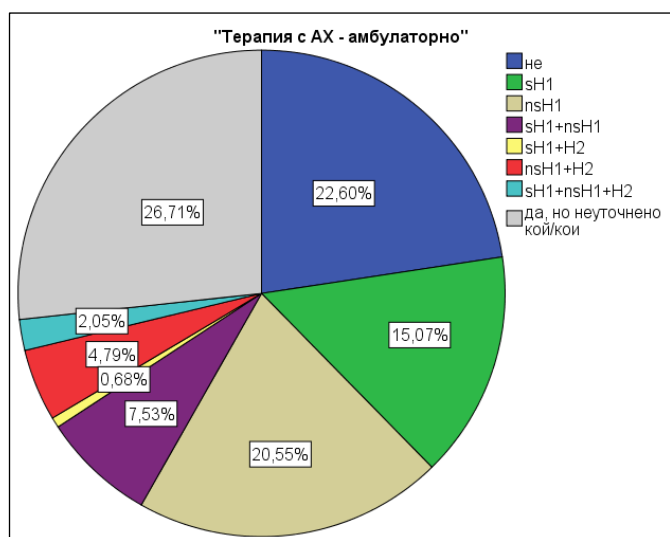
- От всички 146 болни със суспектна уртикариална НЛР, амбулаторното лечение преди хоспитализацията включва спиране на медикамента от групата на антибиотици. Болните не са преустановили епизодичния прием на антипиретици, аналгетици и НСПВ средства. Тези с кардиологично заболяване са приемали постоянната си кардиологична медикация, като при 9,6% от болните тя е включвала АСЕ инхибитор, в 15,8% - бета блокер и в 4,8% - и двата (Фигура 30).



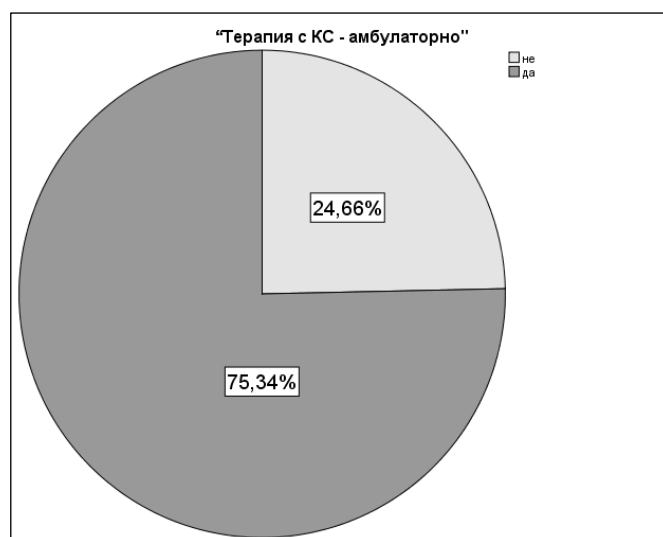
**Фигура 30.** Амбулаторно приемани кардиологични лекарства агравирани протичането на СУ

- Строга въглехидратна диета е назначена само при 1 болен. При болните няма назначаван еднократен прием очистително средство.

- Антихистаминовата терапия прилагана амбулаторно включва прием в най-голям процент от болните на nsH1 - в 20,6%, следван от прием на sH1 в 15%. В 26,7% болните не са уточнили кой е приеманият антихистамин, а 22,6% от болните не са приемали никакъв антихистамин за лечението на СУ (Фигура 31).
- В амбулаторни условия са прилагани системни кортикостероиди за лечение на СУ при 75,3% от болните (Фигура 32).



**Фигура 31.** Прием на антихистамини амбулаторно за лечение на СУ.



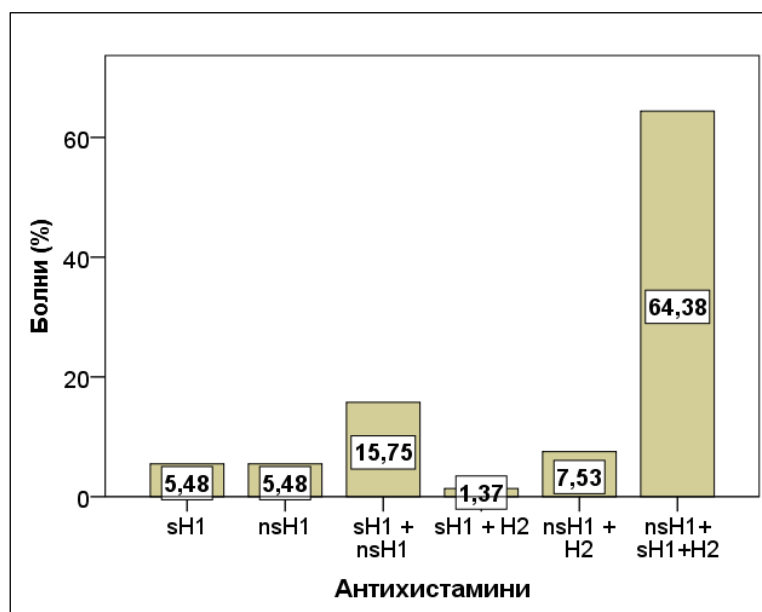
**Фигура 32.** Прием на кортикостероиди амбулаторно за лечение на СУ.

### Стационарно лечение на СУ suspectна за уртикариана НЛР.

- Като първа стъпка при всички болни 146 болни приемът на подозираните лекарство/лекарства като етиологичен агент/агенти са преустановени. При кардиологичната терапия спирането е осъществено след консултация с кардиолог. За лекарствените средства от групата „бета-блокери” смяната и заместването с друга лекарствена група е извършвано постепенно. При 44/146 болни има анамнеза за прием (постоянен или епизодичен) на лекарства от тези групи. На постоянна терапия са 36/44 и те представляват 24,6% от изследвания общ брой болни. За тях, при консултацията с кардиолог е предложена алтернативна терапия.
- Еднократен прием на очистително средство е назначен в 59,6 % (87/146), а 3 дневна чаена пауза с последваща строга въглехидратна диета за 7 дни в 92.5% (135/146) болни. Постепенното разширяване на диетата при тези болни е осъществявано след дехоспитализацията, като за да се минимализира приема на псевдоалергени им е даден списък с разрешените и забранените храни. (Приложение б).



- При всички болни са прилагани системни антихистамини. По отношение на лекарствената употреба на различните антихистамини (sH1, nsH1 и H2) са формирани 7 групи (Фигура 33) и разпределението на приема по групи е: 5,5% от болните са приемали само sH1; 5,5% са приемали само nsH1; 15,8% са приемали комбинация sH1+ nsH1; няма болен приемал само H2 блокер; 1,4% са приемали комбинация sH1+H2; 7,5% са приемали комбинацията nsH+H2; и 64,3% са приемали тройна комбинация sH1+nsH+H2.

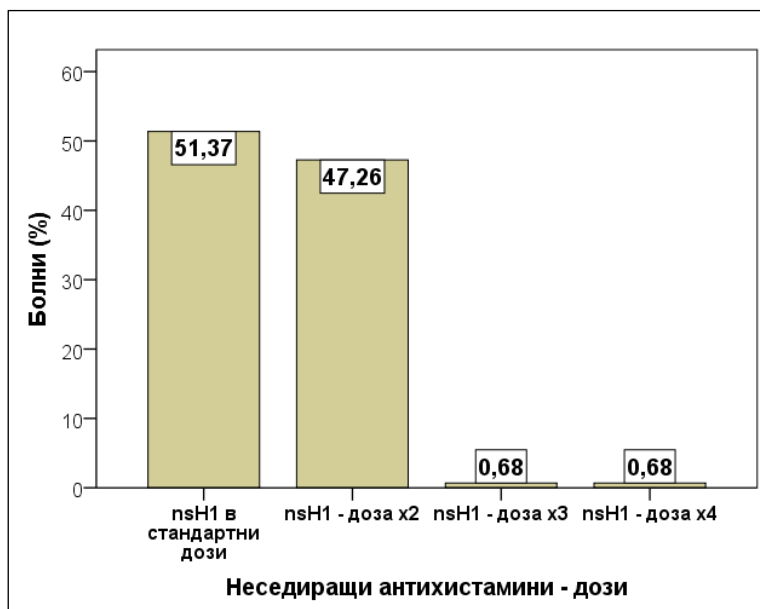


**Фигура 33.**

Стационарна терапия с антихистамини при СУ

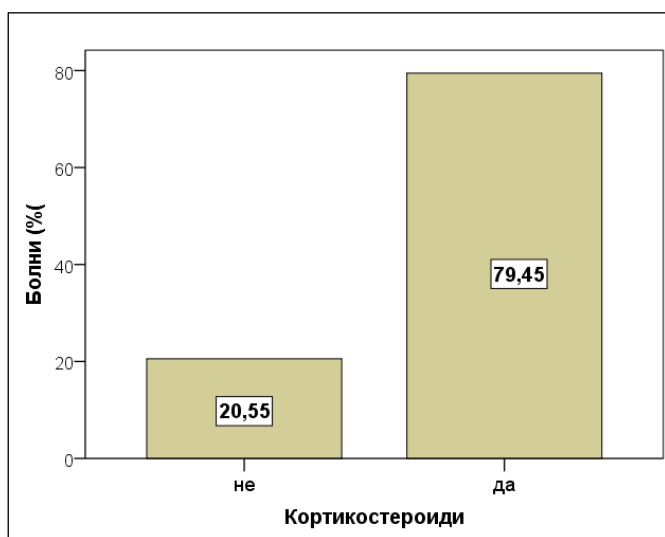
Системните nsH1 са прилагани в стандартни лицензирани дози в 51,4 %. При останалите 48,6% nsH1 са прилагани в завишени дози (off label, но според Европейския консенсус за лечение на хронична уртикария, 2021). В двойно по-високи дози nsAH1 са прилагани при 47,3% от болните, в тройно по-високи дози при 0,68%, и пак в същия процент 0,68% - в четворно по-високи дози (Фигура 34).

- Антихистамините са прилагани в комбинация със системни кортикостероиди в 79,5% (116/146) от болните (Фигура 35).

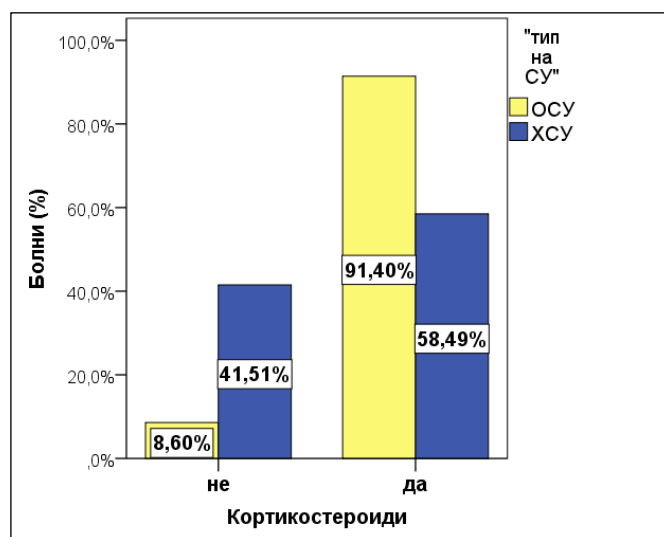


**Фигура 34.** Стационарна терапия на СУ с АН - дозиране

- Системните стероиди са прилагани инжекционно или перорално, като курсовете са еднократни и кратки - от 1 до 7 дни. Приложението на КС стационарно е при 91,4% от болните с ОСУ и при 58,5% от болните с ХСУ (фигура 36).



**Фигура 35.** Приложение на КС за стационарно лечение на болни със СУ



**Фигура 36.** Приложение на кортикостероиди при ОСУ и ХСУ

- Резултати по отношение на лекарствената употреба по групи:**

Освен антихистамини и кортикостероиди, в проучването е събрана информация относно прилаганите медикаменти за лечение на придружаващите заболявания - кардиологични, антибактериални, антимиотични и психофармакологични лекарства. Лекарствата за съдечно-съдовата система са приемани в 41,1% (от 60/146) от болните. Приложението на антибиотици е при 23,3% (34/146), на антимиотични -

при 5,5% (8/146) и е във връзка с установените инфекции (серологично или с микробиологични изследвания). Назначена е системна терапия при жените със СУ и диагностицирана бактериална вагиноза (9 болни) и вагинална кандидоза (7 болни). Ерадикация на инфекцията с *H.pylori* е стартирана при 10,3% от болните, при 14,4 % е отсрочена от консултанта гастроентеролог (Фигура 37) поради преценена необходимост от допълнителни (фиброгастроскопски) изследвания на гастроинтестиналния тракт. По повод на придружаващи психични заболявания, лекарства са приемали 13,7 % (20/146) от болните.



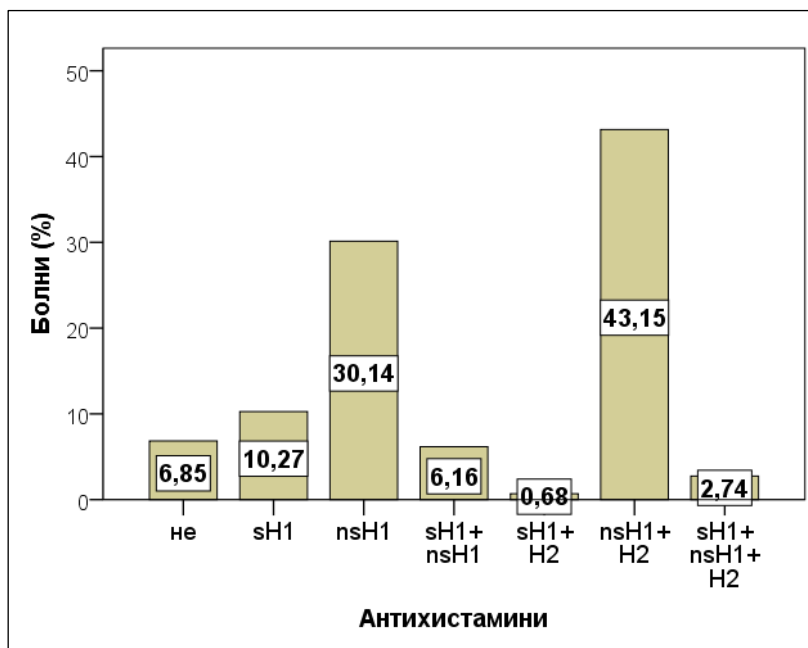
**Фигура 37.**

Ерадираща терапия за *H. pylori* при болни със СУ

### Терапия с антихистамини на СУ след дехоспитализацията

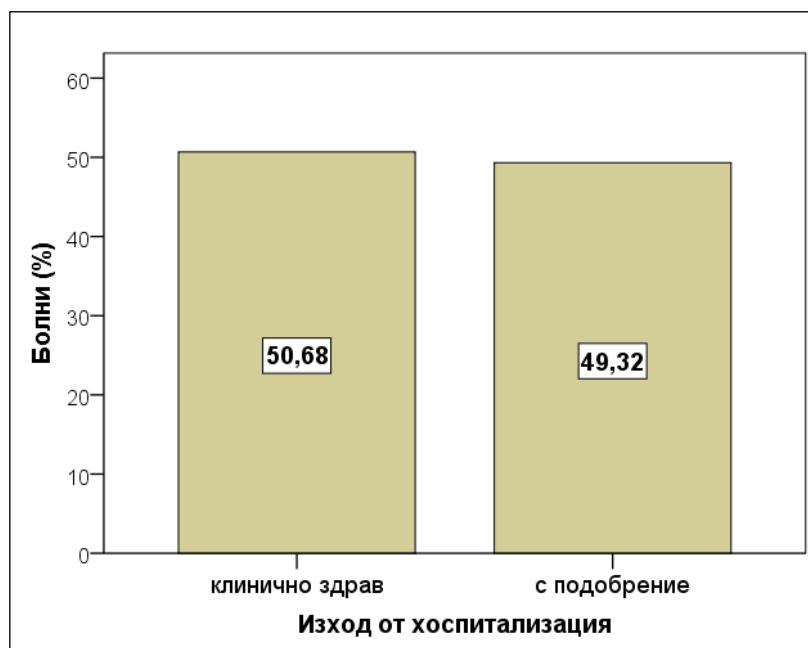
Приложение на антихистамини след дехоспитализацията има при 93,1% от болните. По отношение на лекарствената употреба на седиращи, неседиращи и H2 блокери (Фигура 38):

- 10,3% от болните са приемали само sH1
- 30,1% са приемали само nsH1
- 6,2% са приемали комбинация sH1+ nsH1
- няма болни приемали само H2 блокер
- 0,7% са приемали комбинация sH1+H2
- 43,2% са приемали комбинацията nsH +H2
- 2,7% са приемали тройна комбинация sH1+nsH1+H2.



**Фигура 38.** Терапия с антихистамини след дехоспитализацията.

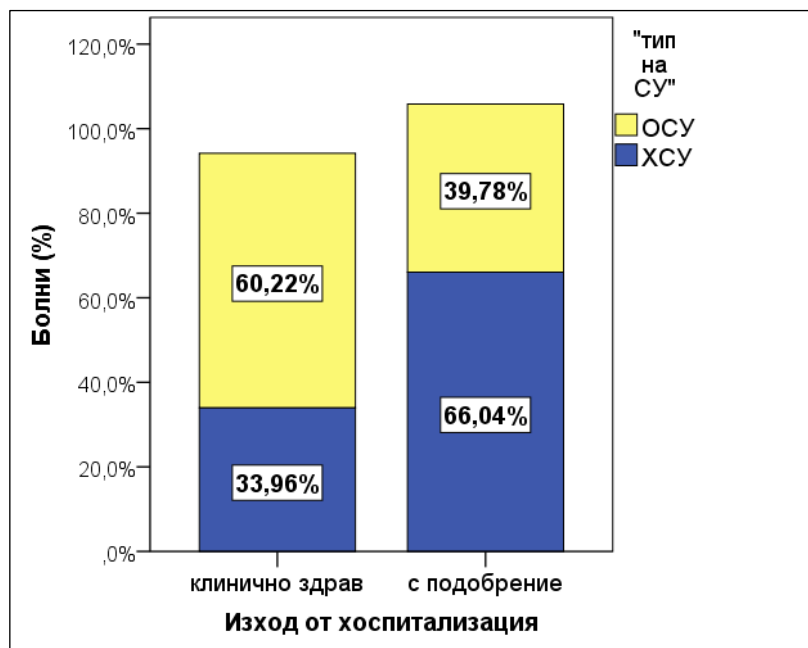
**Изход от хоспитализацията.** Болните изписани клинично здрави са 50,7%, а тези с подобрение са 49,3% (Фигура 39). Няма болни изписани без подобрение, както и такива с влошаване или починали.



**Фигура 39.** Изход от хоспитализацията на болни с уртикариална НЛР.

Болните с ОСУ изписани клинично здрави са 60,2 %, а с подобрение са 39,8%. Изписаните болни с ХСУ клинично здрави са 34%, а с подобрение 66% (Фигура 40).

Резултатите от стационарното лечение се дължат на стремеж към придържане към националните и международни актуалните алгоритми за диагностика и на лечение на СУ, но също така и на прилагането на индивидуален (персонализиран) подход.

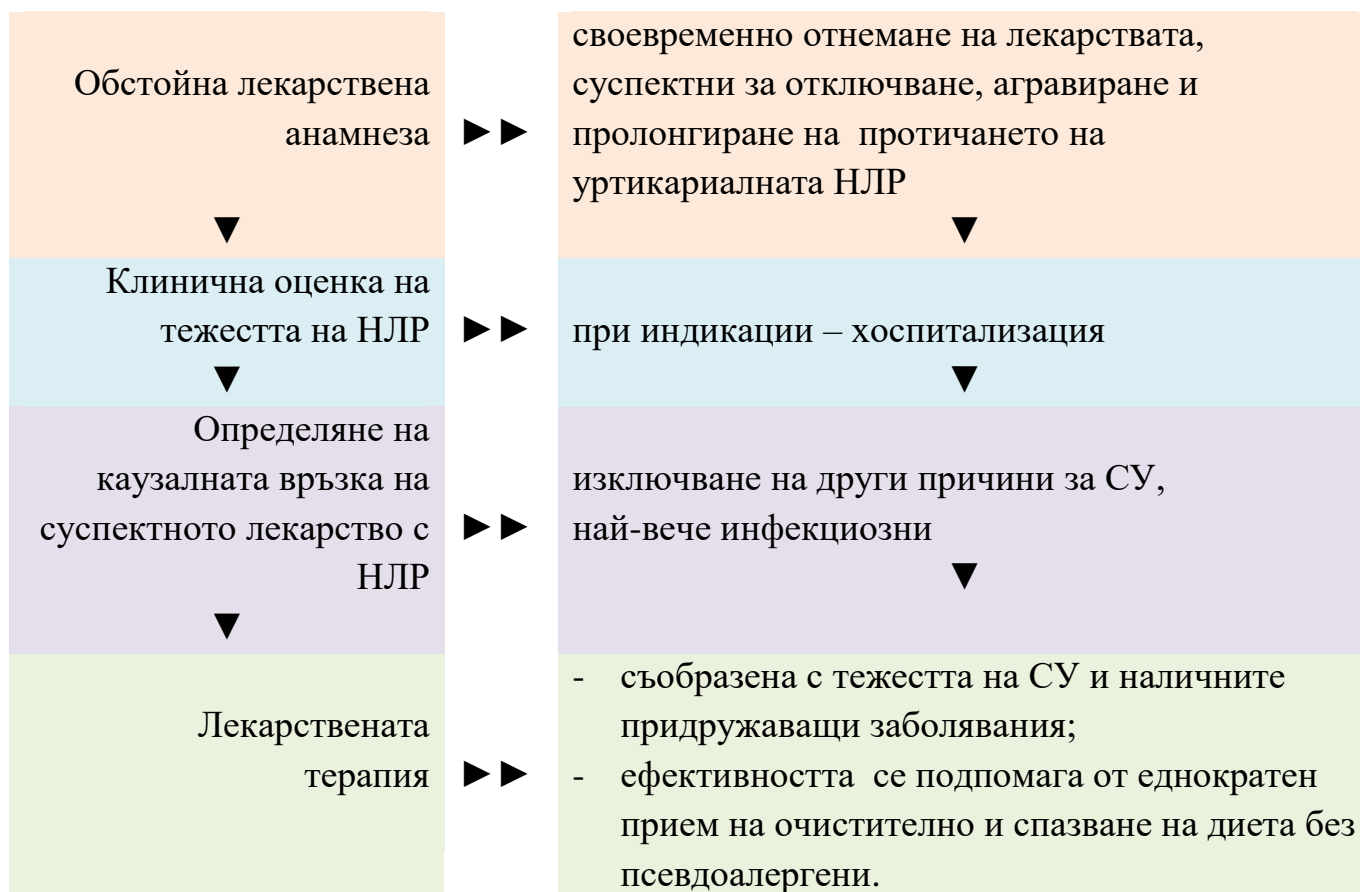


**Фигура 40.**

Изход от хоспитализация на болните с ОСУ и ХСУ

С оглед дизайна на проучването с фокус уртикариални НЛР, в алгоритъма на поведение се разграничават 4 ключови момента (Схема 1).

**Схема 1.** Алгоритъм за поведение при уртикариална НЛР



## **РЕЗУЛТАТИ ПО ЗАДАЧА 5: Сравнителен анализ на резултатите от дисертационният труд с данни от проведени научни дерматологични проучвания в България в периода от 1962 до 2021 година, относно епидемиология, етиологични фактори и терапевтично поведение при болни със СУ.**

За целите на сравнителния анализ е направена справка в специализираната българската дерматологична литература за периода от 1962 до 2021 година относно проведени в страната научни проучвания на етиологичните фактори и терапевтичното поведение при болни със спонтанна уртикария.

За този 60-годишен период в достъпната дерматологична литература установихме публикувани данни за проведени проучвания частично или основно на тема уртикария, в това число и относно етиологичните фактори и лечението на уртикария. Резултатите от тези проучвания са публикувани в:

- периодичните издания на списание „Дерматология и венерология“. В началото - през 1962 и 1963 година списание „Дерматология и венерология“ е специализиран раздел на списание „Съвременна медицина“, а от 1964 година насам е самостоятелно специализирано дерматологично списание.

- монографии:

“Уртикария“ (Толев, 1964), „Клинична дермато-алергология“ (Михайлов и Берова, 1980), „Уртикария“ (Пенев и Берова, 1984) и „Лекарствени дерматози“ (Берова и Цанков, 1984). През 2017 година Казанджиева и Герговска издават книжка със здравни препоръки за пациентите – „Уртикария и ангиоедем. Малка книжка за здраве“.

- Дисертационни трудове. По научна специалност „Дерматовенерология“ за този период не намерихме дисертационен труд на тема уртикария. По научна специалност „Имунопатология и алергология“ има 3 дисертации:

- „Трудна за лечение хронична уртикария: клинична характеристика, терапевтични възможности и качество на живот“ (Стаевска, 2013);
- „Ангиоедем и уртикария: класификация, имунологична и генетична характеристика“ (Валериева, 2018);
- „Ангионевротичен оток – епидемиология, етиология, патогенеза, форми, клинично протичане, диагностични и диференциално-диагностични критерии, терапевтични подходи“ (Дерменджиев, 2019).

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ:

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1: Хронична спонтанна уртикария с тепаревтично повлияване след ерадикация на *Helicobacter pylori*

**Анамнеза.** Жена на 34 години, с давност на оплакванията от 7 седмици. Съобщава за внезапна поява на силно подуване на лицето придружено от обилен силно сърбящ обрив описван от болната като червени петна, задържащи се часове, с ежедневна поява и сменяща се локализация. Симптомите се появяват 1 - 2 дни след самолечение с хлорпротиксен за „тревожност“ и парацетамол за „настинка“. Болната е преустановила приема на двете лекарства. Поради неповлияване от амбулаторно лечение с антихистамини и системни стероиди е насочена за хоспитализация. Придружаващи заболявания: обезитас. При насочено разпитване болната няма лична или фамилна анамнеза за повтарящ се ангиоедем на кожата и/или лигавиците.

**Дерматологичен статус:** Изразен едем на лицето и дисеминирани мултиплени уртики, вариращи значително по размер и форма. По трункуса уртиките са конфлуиращи в големи плаки (Фигура 41).



А.



Б.

Фигура 41. Уртикариален екзантем в областта на гърдите (А) и гърба (Б).

**Параклинични изследвания.** От хематологичните, биохимични и имунологични показатели са изследвани периферна и диференциална кръвна картина, кръвна захар, креатинин и трансаминази, като стойностите им са в референтни граници, а ANA са в титър 1:80 (граничен резултат). Серологията за сифилис, токсоплазмоза,

ехинококоза и AST е негативна. При микробиологично изследване на носогърлен секрет и копрокултура не се излира патогенна бактериална флора и кандиди. Копрологичното изследване за чревни паразити е негативно. Антигенният фекален тест за *H.pylori* е с позитивен резултат, както и серумните anti-*H.pylori* IgG Ab (ELISA) > 8 U/ml. При кожната биопсия се установява наличие на едем в горна и средна дерма и дилатация на венулите.

**Консултативни прегледи.** Болната е консултирана с оториноларинголог и заключението от прегледа е за липса на ларингеален едем. По повод позитивните резултати за *H. pylori* е осъществена консултация с гастроентеролог и е назначена ерадикараща терапия

**Диагноза и терапия:** На база клиничко-анамнестични данни и резултатите от проведените изследвания при болната е поставена диагноза: Хронична спонтанна уртикария и *H. pylori* - позитивен гастрит. Проведено е стационарно едноседмично лечение с метилпреднизолон (2 x 40 mg i.m.) с постепенно намаление и спиране. Назначен е и перорален прием на цетиризин (1 x 10 mg) и ранитидин (2 x 150 mg). Ерадикаращата терапия за *H. pylori* е започната стационарно и схемата включва перорална комбинирана терапия: амоксицилин (2 x 1000 mg за 10 дни), кларитромицин (2 x 500 mg за 10 дни) и езомепразол (2 x 20 mg за 10 дни, след което 1 x 20 mg за 20 дни). Болната е изписана с клинично подобрение - с единични несърбящи уртики. За амбулаторни условия е препоръчано да продължи приема на цетиризин 10 mg дневно и да завърши курса ерадикараща терапия. Болната е без екзантем и на двата контролни прегледа в рамките на месец след дехоспитализацията.



## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2: Остра уртикария и токсична нодозна струма

**Анамнеза.** Мъж на 34 години с давност на оплакванията от 7 дни. Съобщава за внезапен оток на дланите на ръцете и поява на много силно сърбящ обрив по тялото, описван като червени, леко надигнати петна, задържащи се часове, постепенно избледняващи и появяващи се отново, но на различни места. Симптомите започват 2 - 3 седмици след назначаване на лечение на новооткрита токсична нодозна струма с тиамазол, бизопролол, алпразолам и витамин А. След спиране на всички изброени лекарства и едноседмичното лечение със системни антихистамини и стероиди, поради недобро повлияване, болният е насочен за хоспитализация в ККВБ. При насочено разпитване е с негативна лична и фамилна анамнеза за ангиоедем на кожа и/или лигавици.

### Дерматологичен статус:

Наличие на изразен едем на дланите и дисеминиран по цялото тяло обилен уртикариален екзантем, като уртиките са с големи размери (Фигура 42.)



### Параклинични изследвания.

От направените хематологични, биохимични, микробиологични, паразитологични и хормонални изследвания се установява левкоцитоза, намалени нива на TSH и завишени на FT4 (Таблица 12), поради което болният е консултиран с ендокринолог.

Фигура 42. Уртикариален екзантем с локализация по трункуса.

**Таблица 12.** Резултати от параклинични изследвания при болния

| Изследване   | Показатели  | Резултат   |
|--|---|--|
| хематология  | ПКК и ДКК   | В норма с изключение на левкоцити - $20,5 \times 10^9/l$ |
| биохимия   | Кръвна захар,<br>Креатин, трансаминази                                    | В норма<br>В норма                                       |
| серология  | VDRL, ТРНА,<br>AST<br>Anti HCV Ab, HBsAg<br>Anti H. pylori IgG Ab (ELISA) | (-) отр.<br>(-) отр.<br>(-) отр.<br>(-) отр.             |
| Изследване на щитовидна жлеза  | TSH<br>FT4<br>Антитиреоидни антитела                                      | 0,007 $\mu$ IU/ml<br>32,99 pmol/l<br>Не са изследвани    |
| микробиология  | Носогърлен секрет, урокултура и копрокултура                              | Не се изолира патогенна флора и кандида                  |
| паразитологични  | Фецес за яйца и зрели паразити  | (-) отр.   |
| Хистопатология   | Кожна биопсия   | Едем в горна и средна дерма и дилатация на венулите.     |
| Легенда: Референтни стойности: левкоцити $3,5 - 10,5 \times 10^9/l$ ; TSH (тирео-стимулиращ хормон) 0,27 - 4,2 $\mu$ IU/ml; FT4 (свободен Т4 – активна част на тироксина) 12 - 22 pmol/l; (-) отр. – отрицателен резултат. |   |  |

**Диагноза и терапия.**

На база клинично-анамнестични данни и резултати от параклиничните изследвания е поставена окончателна диагноза: Остра уртикария и токсична нодозна струма. Започнато е лечение с метилпреднизолон (2 x 40 mg i.m.) заедно с перорален прием на цетиризин (1 x 10 mg) дневно и ранитидин (2 x 150 mg). В рамките на седмица стероидната доза постепенно е намалена и лекарството е спряно. За лечение на ендокринопатията по предложение на консултанта е включен пропилтиоурацил. В рамките на седем-дневната хоспитализация екзантемът отзвуча и болният е изписан клинично здрав по отношение на уртикарията. На двата контролни прегледа в рамките на месец след дехоспитализацията, болният е без екзантем.

## V. ДИСКУСИЯ

**По ЗАДАЧА 1: Епидемиологично проучване на болни със спонтанна уртикария (ОСУ и ХСУ), хоспитализирани за периода 2004 - 2005 година в ККВБ относно честотата на заболяването, демографските характеристики на болните, придружаващите заболявания и изход от хоспитализацията.**

В период А (2004 – 2005) обхващащ последните две години преди въвеждането на хоспитализация само по клинични пътеки, хоспитализираните болни със СУ са значителен процент - 12,8%. Установената честота се отличава от тази, и е по-висока от тази съобщавана в други проспективни национални и регионални епидемиологични проучвания проведени в страната (Таблица 13) или в чужбина.

В сравнителен план, в регионално проучване на Ив. Толев (1964) за периода от 1946 до 1960 година се установява, че в стационарни условия относителният дял на болните с уртикария е 1,8% от всички дерматози, като в края на периода нараства на 3,5%. През 1986 година на Толев и съавт. публикуват резултати от епидемиологично проучване, на база данни от ИЗ в стационара и амбулаторните журналы, като болните от уртикария през 1963, 1973 и 1983 година, са съответно 248 (2,21%), 439 (3,42%) и 495 (3,78%).

Първите национални епидемиологични проучвания върху структурата и динамиката на кожната заболеваемост са направени от Попхристов и сътр., като се съпоставя заболеваемостта за 1962 и 1969 година. Следващите проучвания са за периода 1968 - 1971 година (Михайлов и съавт., 1972), за 1989 година (Златков и съавт., 1991) и за 1995 година (Дурмишев и съавт., 1997).

В динамика относителният дял на уртикарията от всички дерматози, регистрирани в кабинетите на кожно-венерологичните заведения в страната за 1962, 1969, 1989 и 1995 година се променя, както следва: 3,3%, 4,0%, 4,1% и 4,6%. Отчита се, че уртикарията е с лека тенденция към увеличаване за цялата страна. Най-много случаи от уртикария през 1995 г. са отбелязани във Видин (2836), София-град (2100) и Пловдив (1363).

Болните насочени за хоспитализация в дерматологични клиники в Обединеното кралство с уртикария и ангиоедем са 1% до 3% (Kaplan, 2012). Възможно обяснение за тази разлика в честотата на уртикария е разработването и внедряването в годините след 2007 на нови терапевтични алгоритми за СУ с препоръки за употребата на неседиращи антихистамини в четирикратни по-високи дози (off-label), с които се постига в значим процент задоволителен контрол на СУ амбулаторно.

Болните със СУ на възраст под 18 години са 20,3%. Възрастните са 79,7% като средната възраст е 45,5 години, а медианата е 42 години и тези резултати съответстват на съобщаваните в литературата данни за възрастово разпределение.

Разпределението на болните включени в проучването по пол показва преобладаване на женския пол при СУ, като съотношението при ОСУ и при ХСУ е приблизително 3:1. По литературни данни ХСУ се среща по-често при жени, но съобщаваното съотношение мъже към жени варира между 1,5:1 до 2:1 (Balsal et al., 2019).

**Таблица 13.** Епидемиологични проучвания в България на кожната заболяемост от уртикария, публикувани в сп. „Дерматология и венерология“ от 1962 до 2021 г.

| Автор, година             | Национално, област (окръг) | Период    | Брой болни   | А, С | Болни с Уртикария |              |
|---------------------------|----------------------------|-----------|--|------|-------------------|--------------|
|                           |                            |           |  |      | N                 | (%)          |
| Коев, 1962                | Кулски край (Видинско)     | 1961      | 5 653  | А    | 233               | 4,12 %       |
| Танев, 1963               | Коларовград                | 1962      | 8 957  | А    | 180               | 2.0%         |
| Попхристов и съавт., 1966 | Национално                 | 1962      | 233 796  | А, С | 7 756             | 3,32%        |
| Ангелов, 1966             | Пловдив **                 | 1966      | 383  | А    | 4                 | 1.05%        |
| Чешмеджиев и съавт., 1970 | Габрово и Севлиево*        | 1968 - 69 | 163  | А    | 13                | 7,98%        |
| Григоров и съавт., 1970   | Варна**                    | 1965 - 66 | 3 304  | А    | 83                | 2,51%        |
| Попхристов и съавт., 1971 | Национално                 | 1969      | 367 371  | А    | 14 640            | 3,99%        |
| Чешмеджиев и съавт., 1975 | Габрово                    | 1973      | 18 153   | А    | 740               | 4,07%        |
| Казанджиев и съавт., 1977 | Ловеч                      | 1965      | 8 923  | А    | 362               | 4.06%        |
|                           |                            | 1975      | 15 005   | А    | 493               | 3.29%        |
| Добрев, 1977              | Хасково                    | 1965      | 10257  | А    | 324               | 3,0%         |
|                           |                            | 1974      | 21 616   | А    | 672               | 3,01%        |
|                           |                            | 1965 - 74 | 145 288  | А    | 4 801             | 2.3%         |
| Бакалов, 1983             | Пловдив                    | 1968 - 81 | разпространение и динамика на 1000 души население. |      |                   |              |
| Берова и съавт., 1983     | София                      | 1970 - 79 | 27 692   | А    | -                 | 20,2%        |
|                           |                            |           | 20 191   | Х    | ****              | ****         |
| Толев и съавт., 1986      | Пловдив                    | 1963      | 11 209   | А, С | 248               | 2,21%        |
|                           | Пловдив                    | 1973      | 12 814   | А, С | 439               | 3,42%        |
|                           | Пловдив                    | 1983      | 13 089   | А, С | 495               | 3,78%        |
| Златков и съавт., 1991    | Национално                 | 1989      | 639 511  | А    | 26 346            | 4,12%        |
|                           |                            | София     | 11 546   | А    | 913               | <b>7,91%</b> |
| Дурмишев и съавт., 1997   | Национално                 | 1989      | 638 858  | А    | 26 346            | 4,1%         |
|                           |                            | София     | 11 546   |      | 913               | 7,91%        |
| Дурмишев и съавт., 1997   | Национално                 | 1995      | 365 219  | А    | 16 831            | 4,6%         |
|                           |                            | София     | 9 261  | А    | 600               | 6,48%        |

\*профдерматози сред работниците от Габровски окръг; \*\* работници от Комбинат за цветни метали „Д. Благоев“; \*\*\*учащи се във Варна;\*\*\*\* зададено като относителен дял от НЛР;  
А – данни от амбулаторни прегледи; С – данни от стационарно лечение

В проведеното проучване съотношението на хоспитализираните случаи с ОСУ към тези с ХСУ е 1:2. Като причини за това съотношение могат да се обсъждат епизодите на екзацербация на хроничната уртикария, а също и недобрият контрол от дългосрочното амбулаторно лечение. По литературни данни съотношението на ОСУ към ОСУ е обратно - в 2/3 от случаите СУ е остра, а в 1/3 от случаите е хронична (Wedi, 2020). Това обаче са данни включващи случаите на СУ регистрирани амбулаторно и стационарно.

При болните със СУ на възраст  $\geq 18$  години са регистрирани разнообразни придружаващи заболявания принадлежащи към 13 групи: на първо място са болестите на органите на кръвообращението, следващите пет места заемат болестите на храносмилателната система, болестите на ендокринната система, разстройства на обмяната на веществата, психични и поведенчески разстройства, болестите на кожата и подкожната тъкан и инфекциозните и паразитни болести. Агравация от лекарства приемани епизодично или регулярно за придружаващите заболявания, псевдоалергени в храните или несанирани инфекции, могат да обяснят до известна степен преобладаващата честота на ХСУ при хоспитализираните болни. В сравнителен план в актуално проучване в Германия на Weller et al. (2022) относно епидемиология и съпътстващи заболявания и използваните здравни услуги при пациенти с хронична уртикария се установява, че сред най-често съобщаваните съпътстващи заболявания от особен интерес са хипертонична болест (43,5%), нарушения на метаболизма на липопротеините (32,1%) и афективни разстройства (26,0%), като процентите са по-високи спрямо общата популация и в сравнителен план са подобни на тези при пациенти с atopичен дерматит и псориазис

Средният болничен престой е 10,5 дни, медиана 9, IQR (4-15). Това са данни, които могат да се вземат в съображение, за определяне на минималния болничен престой за лечение на тежките форми на СУ по клинична пътека. Отчитането на възраст, пол, основна и вторични диагнози, усложнения и съпътстващи заболявания, както и на изход от лечението при болни със СУ са важни, тъй като тези данни за всяко заболяване стоят в основата на диагностично свързаните групи, които са предлаганата напоследък алтернативна форма на клиничните пътеки.

Спонтанната уртикария е заболяване, влощаващо качеството на живот и целта на лечението е пълното отзвучаване на симптомите и оздравяване. През 1964 Пенчев публикува резултатите от катамнезни проучвания върху 14 300 трудово-експертни протокола на Националната експертна лекарска комисия (към периода - наричана централна експертна лекарска комисия – ЦТЕЛК) на освидетелствувани болни за периода 1959 - 1961 година. Трайна нетрудоспособност е установена при 73 пациенти с кожни заболявания (0,17%), т. е. 17/10 000 освидетелствувани, като преобладават мъжете (64,4%). Разпределението по нозологични единици показва, че на първите три места са болните с екзема ( $n = 28$ ), пемфигус ( $n = 10$ ) и псориазис ( $n =$

7), а сред тези на последните места са болните с уртикария ( $n = 2$ ). До най-тежка инвалидност довеждат пемфигусът, лупусът и склеродермията, а до най-лека — еритемите, псориазисът, дерматитът и уртикарията. В настоящето проучване, за времето на хоспитализация на болните е издаван документ за временна нетрудоспособност, а по отношение на изхода от хоспитализация - процентът на изписаните клинично здрави и при двата клинични типа уртикария (ОСУ и ХСУ) е висок (61,5% и 46,3%). Болните с клинично подобрене са продължили антихистаминовото лечение след дехоспитализацията.

**По ЗАДАЧА 2: Епидемиологично проучване на СУ като проява на уртикариални НЛР довели до хоспитализация в ККВБ за периода 2013 – 2019 година.**

**2.1 Честота на уртикариалните НЛР и демографските характеристики на болните.** За седемгодишният период (Период Б) са включени 154 болни (8 деца и 146 възрастни) със СУ суспектна за уртикариална НЛР, които са 4,3% (154/3554) от общият брой хоспитализирани в ККВБ, като това е приблизително 3 пъти по-ниска честота в сравнение в Период А (12,8%). Разликата в честотите в двата периода може да се обясни най-вече с това, че в Период А са включени всичко случаи на СУ, а Период Б само тези с уртикариална НЛР.

Михайлов и съавт. през 1975 година публикуват резултати от проучване на разпространението на медикаментозните кожно-алергични реакции. Данните са събирани от ИЗ. Проучени са 2606 хоспитализирани болни (за 1974 – 1475 болни, а първите шест месеца на 1975 – 1131 болни), от които с НЛР са 5,02% (131 болни), а с уртикариална НЛР са 1,03% (27 болни). От регистрираните 131 НЛР уртикариалните са 29,6%, като с остра уртикария са 11,45%, а с хронична 9,93%.

При възрастните съотношението на хоспитализираните болни с ОСУ към тези с екзацербирала ХСУ е приблизително 2:1, и е точно обратното на това в Период А.

Преобладаването на ОСУ в сравнителен план с ХСУ съвпада в данните съобщавани в литературата (Михайлов и съавт., 1975; Wedi, 2020).

В проведеното проучване не се отчита тенденцията, съобщавана от някои автори за все по-малка разлика в разпределението по пол в последните години (Fricke et al., 2020). И в двата периода половата предилекция е с преобладаване на женския пол, като съотношението на жени към мъже е 3:1. Преобладаване на женския пол има и проучването на Михайлов от 1975 година. Жените са 63,36% (83), мъжете 36,64% (48) и съотношението клони към 2:1. Това разпределение обаче е за всички кожни НЛР, а не конкретно за уртикариалните.

При болните  $\geq 18$  години, разпределението на болните по възраст съобразно класификацията на СЗО, в най-голям процент са тези в групата от 18 до 44 (39,1%).

В сравнителен план с данните от проучването на Михайлов (1975) най-много се засяга активната възраст от 30 до 50 години. В другия вариант на класификация за разпределение във възрастови групи в най-голям процент (38,4%), са болните във възрастта от 45 до 64 години. Тези с ОСУ са 49,9%, докато с ХСУ са 34,4% от болните. Тази класификация е прилагана от Gaig et al. (2004) в популационно проучване в Испания, представляващо начална стъпка за актуализиране на епидемиологията на уртикария в интернационален план.

### 2.3 Лекарствени средства отключили или агравирали СУ

Лекарствената анамнеза, включва насочен разпит за приеманите медикаменти в последните три месеца. Оптималният вариант е да включва и по-голям времеви интервал, особено при случаите на ХСУ с голяма давност, но за съжаление е трудно осъщесвим. При прилагане в комбинация, етиологичните агенти не могат точно да бъдат идентифицирани (Ганева, 2008). В проучването наличие на едновременен прием на две и повече лекарства се установява в по-голямата част от болните, като приемалите четири и повече лекарства са 31,5 %, а максималния брой лекарства приеман от един болен е 9. В броя приемани лекарства не са включени тези, прилагани за лечение на СУ. В тази връзка следва да се отбележи, че има единични съобщения в литературата за уртикариални НЛР от антихистамини (De Olano et al., 2006). Например от приложение на cetirizine (Schröter et al., 2002; Ганева, 2008) и на fexofenadine (Lee et al., 2011). В тези случаи силно се компрометира и терапията на основното заболяване.

- По отношение на лекарствата суспектни за отключване/влошаване на СУ, съобразно АСТ класификацията, най-често прилаганите (58,2%) са от клас мускуло-скелетна (М) и Н-нервна система (N). Салицилатите и пиразолоновите производни спадат към група N, а НСПВС – към група М. Двете групи са отчетени заедно защото индикациите им обикновено се припокриват (болка и фебрилитет), а също така често има и вътрегрупова комбинирана употреба. Неопиоидните аналгетици, антипиретиците и НСПВС са едни от най-често съобщаваните в литературата лекарства, водещи до развитие на кожни НЛР, в това чисто и уртикариални. Вероятната патогенеза се свързва с дисбаланс в каскадата на арахидоновата киселина и повишено ниво на левкотриени и с този неимунологичен път би могло да се обясни терапевтичното повлияване макар и временно от кортикостероиди, докато от антихистамини не винаги (Цанков и съавт. 1986).
- На второ място в проучването (30,2%) са лекарствата за лечение на заболявания на сърдечно-съдовата система (С) - АСЕ инхибитори и бета блокери. АСЕ инхибиторите са лекарствена група с по-висока честота в индуцирането на тежки НЛР, патогенетично те водят до увеличение на плазмения брадикинин поради блокада на АСЕ и по тази причина са противопоказани при лица с анамнеза за

ангиоедем със или без уртикария (Powel et al., 2015). Терапията с бета-блокери може да доведе до кожни НЛР (Берова и съавт, 1982) и е рисков фактор за алергични реакции към лекарства (De Swarte, Patterson, 1997; Ganeva и сътр., 2008). Бета блокерите улесняват медиаторната либерация от мастоцитите и при развитие на анафилактични реакции, макар и редки, са тежки, протрахирани и резистентни на лечение.

- На трето място (13,7%) в данните от проучването като отключващ/агравиращ фактор за СУ е приложението на анти-инфекциозни средства (J). В случаите на тяхната употреба е особено трудно да се отдиференцира от клинициста дали те са причината за развитие на уртикариалната НЛР или причината е инфекциозното заболяване, за което са били приложени. В проучване на Михайлов и Берова (1972) на 457 случая с медикаментозна уртикария, антибиотиците са били най-честата етиологична причина (27,2%), както и в проучването на Радева проведено през 1980 година (23,1%). По литературни данни пеницилиновата уртикария може да бъде с клиниката на ОСУ, но също така и на ХСУ, и нерядко да се трансформира в хроничен дермографизъм (Берова и Цанков, 1984). В проучване на Тонкин (1964), с включени 584 болни с различни заболявания лекувани перорално със широкоспектърни антибиотици се установява ниска честота на алергични НЛР (в това число уртикариални) варираща от 0 до 1,2% (средно 0,6%). От 110 болни с неговококови бактериални уретрити, простатити и различни кокови и вирусни инфекции лекувани с хлороцид, поява на диспептични явления и уртикария има при 1 (0,90%) от болните. Отчита се, че процентът на алергичните реакции при перорална широкоспектърна антибиотична терапия е по-нисък в сравнение с процента при парентерално лечение с пеницилин (3,18%) и стрептомицин (1,40%), като не се установява съществена разлика в сенсibiliзиращите свойства на отделните широкоспектърни антибиотици. През 1965 година, Тонкин публикува резултати относно честота и вид на алергичните реакции при работа с антибиотици. При 3 медицински сестри с контактен дерматит (1 от пеницилин и 2 от стрептомицин) е наблюдавана тежка уртикариална реакция. Пристъпите са били свързани с нощно дежурство, по време на което медицинските сестри поставят по 20 - 30 инжекции с пеницилин и стрептомицин. След трудоустрояване уртикарията и дерматитът са отзвучали за 1 - 2 месеца.

В обзор на Крушков (1967) година, пеницилинът сравнително често предизвиква алергични кожни реакции в това число и уртикария. Честотата им е в зависимост от начина на прилагане: при орално приложение - 0,1%, при мускулно въвеждане - 8% от третиранияте, при депо-пеницилините 1-2%, при външно приложение от 5 до 20% (затова локалното приложение се избягва!). Ампицилинът в сравнение с другите пеницилини не дава по-често уртикариални НЛР (Цанков, 1979).



## 2.4 Латентен период, тип и тежест на уртикариалните НЛР.

**Латентен период (ЛП).** При ОСУ данни за ЛП има в една трета от случаите, като продължителността му варира от 1 ден до 10 дни. Данни за ЛП при пациентите с ХСУ не бяха установени. Причините за относително малкия брой случаи (28/146) с установен ЛП са свързани предимно с това, че началото на уртикариалната НЛР е било в амбулаторни условия и болният при снемането на анамнезата не е могъл да конкретизира точното начало на прием на лекарството суспектно за отключващ/агравиращ фактор на СУ и не предоставя медицинска документация (напр. рецепти, фишове от амбулаторни прегледи, епикризи, „алергологичен паспорт“). Вероятно поради тази причина при по-голямата част от болните в частта анамнеза на епикризите, като информация относно начало и продължителност на съпътстващото лечение вместо точен времеви период е посочен приблизителен: „от няколко дни“, „от няколко месеца“ или „от години“. Няма регистрирани уртикариални НЛР възникнали по време на хоспитализацията на болните.

По отношение на регистрираната давност при ОСУ минималната е 1 ден, а максималната 30 дни. При ХСУ в най-голям процент (34,8%) е давността в срок от 1 до 5 години. Това са болни, които, ако лечението им е било по алгоритъм и въпреки това са останали симптомни, биха имали индикация за лечение с омализумаб или друга биологична терапия.

- **Клинична проява на уртикариалните НЛР.**

Лекарствата могат да се разглеждат от една страна като отключващ фактор за СУ от друга страна те биха могли да се разглеждат и като агравиращ фактор, а също и пролонгиращ протичането на СУ. Клиничната оценка в деня на хоспитализация, по време на хоспитализацията в рамките на болничния престой е правена от дерматолог. Тази клинична оценка кореспондира в голяма степен с данните от инструмента, с който болните правят самооценка на активността на уртикарията амбулаторно – UAS. Наличието на паралел в оценката на лекаря за тежестта на СУ и самооценката на пациента е важно. Приложението на UAS7 има някои недостатъци. Тъй като се основава на самооценката на пациента и тъй като е с проспективен резултат, той не може да се използва по време на първия преглед на пациента от една страна и от друга оценката му е трудна, ако пациентът забрави да отбележи резултата върху някои от дни. При всички 146 болни заболяването е протичало анамнестично с уртики или с уртики и ангиоедем. В групата болни, не бе установено протичане на заболяването с ангиоедем без уртикариален обрив. Тъй като ангиоедемът е животозастрашаващо състояние, тези уртикариални НЛР са оценени като „тежки“ при 61%. Уртикариални НЛР, представени с генерализиран уртикариален обрив, придружен със сърбеж, се квалифицират като „умерено тежки“ и като „леки“ когато са с единични дисеминирани уртики.

- При оценката на каузалната връзка с прилагането на алгоритъма Naranjo, уртикариалните НЛР в 61% са оценени като „възможни“, като „вероятни“ в 35 % и в много по-малък процент като „сигурни“ - 2,7% или „съмнителни“ - 1,3%. При повечето проучвания с използването на алгоритъма на Naranjo за оценка на каузалната връзка, най-многобройни са групите НЛР, категоризирани като „вероятни“ и „възможни“, като по-голям е относителният дял на „вероятните“ НЛР (Pirmohamed и сътр., 2004). В проведеното проучване големият дял на „възможните“ реакции може да се отдаде на това, че при уртикариалните НЛР, както и всички кожни НЛР, установената каузална връзка е с по-ниска степен на сигурност, отколкото при НЛР с ангажиране на останалите органи и системи (Ганева, 2008).

**По Задача 3: Сравняване на уртикариалните НЛР протичащи като ОСУ или ХСУ и проучване на асоциации по отношение на демографски характеристики, тютюнопушене, консумация на алкохол, каузална връзка, клинична изява (уртики, ангиоедем или и двете), резултати от проведените лабораторни изследвания и регистрираните придружаващи заболявания.**

### 3.1. Демографски характеристики

- Данните относно честотата на ОСУ и ХСУ и демографски характеристики са дискутирани в задача 2. В сравнителен план групите на болните с ОСУ и ХСУ не се различават по полова предилекция и малко се различават по отношение на разпределението във възрастови групи ( $p > 0.05$ ).

- Болните с ОСУ употребяващи алкохол са 3,2 %, а пушачите 8,6 %. При болните с ХСУ тези проценти за почти два пъти по-високи (5,7% и 15,9% съответно), като няма данни за асоциация ( $p > 0.05$ ). Факторът тютюнопушене се среща рядко при проучвания на НЛР, а употребата на алкохол, се счита за важен рисков фактор при НЛР, проявени като хепатотоксичност. Редовната употреба на алкохол може да бъде свързана с повишен риск от НЛР, вероятно поради предизвикани от алкохола промени в резорбцията, разпределението и метаболизма на лекарствата (Onder и сътр., 2002) и вазодилатативен ефект. В проведеното проучване няма регистрирани данни за пациенти злоупотребяващи с лекарства или наркотици.

### 3.2 Каузална връзка.

Групите на болните с уртикариални НЛР, протичащи с ОСУ и ХСУ се различават помежду си по отношение лекарствена анамнеза за прием и брой лекарства (НСПВС, АСЕ инхибитори и/или Бета-блокери, антибиотици и др) и по тип НЛР (каузална връзка съобразно алгоритъма на Naranjo) като разликите са статистически значими само по отношение на типа НЛР, на база алгоритъм на Naranjo ( $p < 0,05$ ). При ОСУ уртикариалната НЛР е оценена като „вероятна“ в 43% и

„възможна“ в 52,7%, докато при ХСУ съответно са 21,5% и 75,5%. Наличието на асоциация между подтипа уртикария (ОСУ и ХСУ) и типа реакция на база алгоритъм на Naranjo е индикатор за значението на пълнотата на лекарствената анамнеза, на полипрагмазията в терапията на болните и на възможността да се изключи друга причина за реакцията. При ХСУ с оглед по-голямата давност лекарствената анамнезата обикновено е по-трудно събираема. „Сигурните“ НЛР са отчетени при много малък процент от болните (2,7%), като това случаи, при които болните са имали подобни реакции при предходно приложение на същите препарати, но фактът е бил игнориран.

**3.3 Клинична изява.** Установената асоциация по отношение типа на уртикария и тежестта на уртикариалният екзантем ( $p = 0.001$ ) е в съответствие с данните в литературата по отношение на характеристиката на клиничното протичане на ОСУ и ХСУ (Берова, 1997; Zuberbier et al., 2010), които се отнасят за всички типове СУ и са приложими и за уртикариалните НЛР в частност. По отношение на наличието на асоциация между подтипа СУ и отклоненията в стойностите на АКН ( $p = 0.032$ ), това до голяма степен кореспондира с тежестта на екзантема и свързаната с него периферна вазодилатация, вследствие на либерация на вазоактивните медиатори. Уртикарията е наричана обичайно в немедицинските среди „копривна треска“, но при болните от проучването болните със субфебрилитет са 8/146, а с фебрилитет 1/146.

**3.4 Резултати от проведените лабораторни изследвания и регистрираните придружаващи заболявания.** В проведеното проучване в сравнителен план при болните с ОСУ и ХСУ е търсена асоциация по отношение на препоръчаните по диагностичен алгоритъм за СУ хематологични изследвания на СУЕ, CRP, ПКК и ДКК. Подобен анализ е предприет и по отношение осъществените по индивидуални индикации при всеки конкретен случай биохимични, серологични, имунологични, паразитологични, микробиологични и микологични. Отчетена е асоциация по отношение на левкоцитоза в ПКК, неутрофилия в ДКК, отклонения в качествен анализ на урина и седимент, а и частност при жените – позитивни резултати от микробиологично и микологично изследване на вагинален и цервикален ексудат. По отношение на отклоненията установени при лабораторните изследвания е много важна клиничната им интерпретация при всеки конкретен болен с оглед диагностична оценка и терапия. СУ може да бъде първоначалната клинична презентация на редица различни заболявания, но въпреки това, трудно може да се установи причинно-следствената връзка с подлежаща или отключваща заболяването инфекция (Dionigi et al., 2016).

## Хематология

- Завишеният брой на левкоцитите може да се интерпретира като НЛР от провежданата преди хоспитализацията системна стероидна терапия, като индикатор за налично придружаващо инфекциозно заболяване или като маркер за автоинфламаторен уртикалиален синдром. Златков и съавт. (1965) правят обзор и представят резултати от собствени проучвания на промените в левкограмата при различни дерматози. При изследване на ДКК на 30 болни с уртикария, левкоцитоза има в 47% от болните. При остра уртикария (изследвани 150 болни), еозинофилия е установена в 12% от изследваните болни, в 36% от случаите е налице анеозинофилия, а останалите 52% еозинофилиите са с нормални стойности. Почти идентични са резултатите и при хронична уртикария (150 болни), с еозинофилия са 11% от случаите, а анеозинофилия са 24 %. Базофилия, заедно с дегранулацията на протоплазмата се счита за проява на лекарствената алергия. По отношение на лабораторните резултати при провеждани до момента проучвания за наличие на асоциации по отношение ХСУ, има установени сигнификантно завишени нива на базофили ( $p < 0.0001$ ) и еозинофили ( $p = 0.0027$ ), а също така са съобщавани завишени стойности на алкална фосфатаза ( $p = 0.0384$ ) и тотален IgE ( $p = 0.0155$ ) и ниска нива на серумно желязо ( $p = 0.0264$ ), но няма различие в позитивността на ASST и в терапевтичния отговор (Curto-Barredo et al., 2019).

## Биохимия

- кръвна захар е изследвана при 80,1% (117/146), като стойностите са завишена при 29 от болните и при тях са предприети консултации с ендокринолог. Тези болни са имали ПЗ захарен диабет - новооткрит или наличен (възможно недобре медикаментозно контролиран или влошен - поради прием на кортикостероиди или неспазване на хранителната диета 9).
- креатинин е изследван при 78,6% (115/146), с отклонения при 15 болни, от които 12 са с ОСУ и 3 са с ХСУ ( $p = 0,253$ ). Проявите на азотна задръжка са в контекста на придружаващите кардиологични и нефрологични заболявания при болните, като стойностите са съобразявани при необходимост от допълнително лечение най-вече с антибиотици.
- От трансaminaзите АСАТ е изследван при 82.2% (120/146), а АЛАТ при 81,5% (119/148). Завишени стойности на АСАТ има при 8, а на АЛАТ при 9 от болните. С проведените серологични изследвания за изключени хроничните хепатити като ПЗ.
- Анализ на урина (качествено, седимент) е проведен при 63% (92/146), с отклонения са 18 болни, от които 18 са с ОСУ и 2 с ХСУ ( $p < 0,05$ ). При отклонения е предприето разширяване към качествен анализ, урокултура, по

преценка и ехографско изследване на отделителна система, а също така и изследвания в насока инфекции на половата система.

### **Имунология и хормонални изследвания:**

Имунологични изследвания са предприети при сравнително малък брой болни.

От антиреоидните антитела, TGAb (TAT) са изследвани при 4,8% (7/146), а TPO-Ab (MAT)) при 4,1% (6/146) от болните. От тиреоидни хормони, TSH е изследван при 8,9%(13/146), а FT4 – при 7,53% (11/146). Непредприемането на препоръчаните по диагностичен алгоритъм изследвания на щитовидна жлеза е донякъде поради факта, че 15,8% (23/146) от болните са имали уточнена тиреопатия амбулаторно.

Клиничен случай на уртикария с хипертиреидизъм е описан в дисертационния труд, като такава асоциация е рядно съобщавана в литературата (Bansal et al., 2009; Ruggeri et al., 2013; Dreskin et al.,2015), а честите асоциации са с автоимунен тиреоидит (Gonzalez-Diaz et al., 2020).

Антинуклеарни антитела (ANA) са назначени при 15,8% от болните, при 4,1% (6/146) има позитивен резултат (при 2 болни с ОСУ, и при 4 с ХСУ). Фракциите С3 и С4 на комплемента са изследвани при 6,16% (9/146) като резултатите са в референтни стойности. Поради малкият брой болни с позитивен резултат за ANA не е правен сравнителен анализ при ОСУ и ХСУ за наличие на асоциация. В проучване на Михайлов и Наумова (1962), с включени 131 болни с уртикария, се установява наличие автоантитела при 9,9% от болните с хронична уртикария.

### **Серологични, микробиологични, микологични и паразитологични изследвания.**

Целта на тези допълнителни изследвания е при клинични симптоми да се докаже имунен отговор към инфекциозен агент, а при липса на такива, но с отклонения в хематология или биохимия да се верифицира латентна или хронична инфекция, която би могла да е ко-фактор при уртикариалната НЛР. Серологичните резултати са част от лабораторния панел, с който може да се докаже инфекциозен агент, затова в случаите, в които има и културелен метод резултатите се обсъждат обобщено.

- Серологично изследване на AST има 24% (35/146) от болните, от които с позитивен резултат са четирима болни (трима са с ОСУ и един с ХСУ). В проучване на Михайлов и Наумова (1962) на AST при 131 болни с уртикария, повишени стойности AST се установяват в 29% от болните с хроничната уртикария. Общият брой болни в проучването е 754, като освен болните с уртикария са включени и болни с други дерматози (еризипел, еритема нодозум, колагенози, дермохиподермити, екзема, псориазис и др.). Авторите отчитат, че AST има важно диагностично и прогностично значение при много кожни заболявания, свързани със стрептококова сенсibiliзация, и се препоръчва изследването да бъде внедрено по-широко в практиката.

- Направените изследвания на носогърлен секрет са при почти двойно повече болни - 46,6% (68/146). С изолирана патогенна бактериална флора са 15/68, с кандида - 3/68, а бактерии и кандида - 1/68. Наличието назофарингеална фокална инфекция, като етиологичен агент за СУ е едно от най-често съобщаваните в литературата. Михайлов и Берова (1968) предлагат диагнозата стрептостафилококова алергия да се приема при следните условия: 1) положителна кожна проба с бактериалния алерген с диаметър над 1 см от смесен или късен тип; 2) обективни данни за фокална инфекция в организма; 3) екзацербация на основното заболяване във връзка с положителната кожна проба 4) терапевтичен ефект от специфична хипосенсибилизация със съответния бактериален алерген.
- Серологично изследване за хепатитни вируси е направено при 10% от болните, като няма такова с позитивен резултат. Ролята в етиопатогенезата на СУ на вируса на хепатит В е обсъждана най-вече в контекста на ОСУ. Острата уртикария може да се наблюдава в продромалната фаза на хепатит В (Imbalzano et al., 2016), но по отношение на хроничната уртикария няма точно прецизиране (Тонев, 1991). В проучване на Malik et al. (2008) се установява статистически значима връзка между хепатит С и остра или хронична уртикария, затова се препоръчва скрининг за хепатит С.
- Серологично изследване за *H. pylori* е предприето в сравнителен план при по-голям брой болни - 53,42% (78/146), като с позитивен резултат са 35 болни с ОСУ и 21 болни с ХСУ. Фекален антиген тест за *H. pylori* е назначен при 8,2%, и е с позитивност при двама болни с ХСУ. Предпочетен е серологичният тест, тъй като е по-информативен по отношение на имунологичния отговор на организма към *H. Pylori*, така както например с изследването на АСТ насочено се търси такъв при стрептококовите инфекции поради имунологични компликации (гломерулонефрити, миокардити, артрити) или хламидийни антители при серонегативни артрити и др. В годините след откриване на причинителя в гастралната мукоза са провеждани много проучвания с цел установяване на ролята на *H. pylori* в етиопатогенезата на много заболявания, в това число и кожни (Khan, Solensky, 2010). По отношение на участието в патогенезата на СУ се счита, че протеинови компоненти на *H. pylori* с молекулно тегло 21 и 35 Kd, могат да активират мастоцитите *in vitro*, причинявайки освобождаване на хистамин, TNF-алфа, IL-3, IFN-гама и LTB4 (Tan et al 2016). При болните с позитивна серология след консултация с гастроентеролог е предприета ерадикараща терапия при 10,27%, а при 14,38% терапията е отложена поради необходимост от допълнителни изследвания за диагностично уточняване (напр. фиброгастроскопски, ехографски).
- С позитивна урокултура за бактериална флора са 6 болни, за кандида 2, а смесена бактериална флора има при 4 болни. При жените 11,7% (9/77) са с бактериална вагиноза и 9,1% (7/77) с кандидоза. Наличието на инфекция на генито-

уринарната система може да се разглежда като ко-етиологичен фактор за при болните със СУ суспектна за уртикариална НЛР. Установяване на асоциация по отношение на бактериаланата вагиноза, може да бъде едно от възможните обяснения на половата предилекция на СУ, но за потвърждение на това предположения са необходими допълнителни проучвания. При бактериалната вагиноза, поради метаболитната активност на микробната асоциация има повишено ниво на амини, и това би могло да има отношение в етиопатогенетичен план на СУ.

- При болните в настоящето проучване не е провеждано кожно тестване за микотична алергия. Данни от проучвания на Антонов и Дъскарев (1970) върху микотичната алергия показват, че от всички 140 кожно болни включени в проучването 117 (83,5%) са дали положителни резултати при тестването, които при всички видове заболявания позитивните резултати са били над 50%. От 21 болни с хронична уртикария, с позитивен резултат са 19 (епидермофитон - 11, трихофитон - 12, руброфитон - 11, кандидин - 11, групов фунгиален - 3). Положителни резултати от изследване за мицели в интердигиталните гънки и по-специално от IV междупръстие на ходилата е имало само в единични случаи.. Положителните резултати от тестването авторите тълкуват като проява на неизвестни и неоткрити огнища (напр. храносмилателния тракт за кандида) или като неспецифични реакции. Като основен критерий за потвърждаване на неспецифично положителния характер на дадена кожно-алергична проба се приема нейното негативиране при ретест след интервал от 3 до 6 месеца (Берова, 1990).

- Паразитологични изследвания при болните са проведени серологично при 2/146, а фекални проби при 28/146 болни. Позитивен резултат за IgG антитела към *Toxoplasma hominis* има регистрирани при двама болни (1,36%). През 1973 година Берова описва клиничен случай на хронична уртикария при болен от токсоплазмоза, като обобщава и данни от литературата. Положителни реакции за токсоплазмоза има 27% от населението, и 35 % от лицата, които имат контакт с животни. Тези позитивни реакции невинаги са специфични, случаите невинаги могат да бъдат епидемиологично изяснени, поради което е дискутабилнен проблем доколко са израз на активна инфекция, имунни или автоимунни процеси. Преобладава становището, че кожните обриви не се дължат на директното присъствие на паразита, а са алергични или в резултат на имунни и съдови увреждания. В настоящето проучване има 1 болен с позитивна фекална проба за *Lambia intestinalis* и 1 болен с позитивна фекална проба за *Blastocystis hominis*. Счита се, че паразитозите са честа причина на етиологично неизяснени кожни ерупции, етикетирани най-общо като алергични, включително и случаите на хронична уртикария, поради което системното търсене на паразитоза би подобрило значително качеството на диагностика и ефективността на прилаганата терапия (Берова, 1973).

### Придружаващи заболявания:

- **На I<sup>во</sup> място** от ПЗ са болестите на органите на кръвообращението - в 50%. Това най-вероятно се дължи на факта, че в значим процент от болните са със суспектна уртикариална НЛР от лекарства за лечение на сърдечно-съдовата система.
- **На II<sup>ро</sup> място** по честота са болестите на ендокринната система и разстройства на обмяната на веществата - в 32,2%. В тази група са болестите на щитовидната жлеза, които са най-често съобщаваната в литературата коморбидност на СУ (Nuzzo et al., 2011; Kasumagic-Halilovic et al., 2017). Резултатите от проучване на Дъскарев и съавт. (1970) в периода от 1965 до 1969 година на 299 кожно болни с различни дерматози (от които 8 с хронична уртикария) показват, че няма регистриран предиабет при нито един кожно болен под 35 години. Авторите установяват статистически значима ( $p < 0,01$ ) разлика в честотата на предиабета в две възрастови групи (под 35 и над 35 години), но поради недостатъчния брой случаи не може да направят статистически достоверни изводи за честотата на предиабета при отделните кожни заболявания.
- **На III<sup>то</sup> място** са болестите на храносмилателната система - в 25,3%. При болните от проучването е установена серопозитивност за *H. pylori*, както при болните с ОСУ (35/93), така и при тези с ХСУ (21/53), което поставя въпроса и за предприемане на терапия. В мета-анализ на Gu et al. 2015 се установява, че инфекцията с *H. pylori* е сигнификантно, макар и слабо, свързана с повишен риск от хронична уртикария. Резултатите от проучване на Михайлов и Берова (1970) на гастро-интестиналните нарушения при болни с уртикария показват, че от различните видове гастро-интестинални нарушения функционалните смущения (хипо-, респ. анацидитет), както и възпалителните процеси (гастрити и колити) заемат първо място.
- **На IV<sup>то</sup> място** са психични и поведенчески разстройства - в 13,7%. В обзорна статия Димитров през 1970 година за психосоматичните възгледи в дерматологията се посочва, че личностовата структура на болните с уртикария се характеризира със склонност към пасивност, чувство на несигурност и подчертана анксиозност. По литературни данни пациентите с ХСУ имат високи нива на тревожност, депресия (Huang et al., 2020 и соматоморфни разстройства като фибромиалгия като половината от субектите с ХСУ са засегнати от поне едно от изброените (Staubach et al., 2011; Torresani et al., 2009). Психиатрични заболявания като коморбидност значително влошават качеството на живот на болните с уртикария (Staubach et al., 2006).
- **На V<sup>то</sup> място** са болестите на дихателната система в 11 %. Връзката между уртикарията и инфекциозните заболявания се обсъжда от повече от 100 години (Minciullo et al., 2014) и все още са необходими са повече изследвания за да може да



се направят окончателни препоръки относно ролята на инфекциите в етиопатогенезата на уртикария. Значението на инфекции на ушите, носа и гърлото или на зъбни инфекции също варира в различните групи пациенти (Dionigi, 2016; Minciullo, 2014; Curth, 2015; Rasooly, 2015).

- **на VI<sup>то</sup> място** са болести на генито-уринарната система - в 8,2%. Поради наличието на асоциация на типа на ОСУ и ХСУ с отклонения в седимента на урината и позитивни микологични и микробиологични резултати при изследване на вагинален и цервикален секрет (анаеробна микробна асоциация или кандида) при един по интензивен скрининг, този процент би могъл да се окаже и по-висок. Данните от проучването оставят отворен въпроса - дали тези генитални инфекции при жените, не са в основата на по-голямата честота на СУ при женския пол при възрастните.

**По ЗАДАЧА 4: Създаване на алгоритъм за терапевтично поведение при болни със СУ (ОСУ и ХСУ) в реалната клинична практика и анализиране на възможностите за оптимално терапевтично повлияване и излекуване.**

Рандомизираните клинични проучвания са златният стандарт за оценка на всяка терапевтична интервенция. А следващата значима стъпка са проучвания в реалния живот за потвърждения на предоставените резултати. Подпомагащи провеждането им са изградените национални или интернационална мрежа, с референтни центрове, разполагащи с голяма единна база данни на пациентите чрез стандартизирани споделени инструменти за събиране на данни и осигурен достъп до тях всички включили се лекари с възможност и за мултидисциплинарна експертиза. Има такава интернационална мрежа и за уртикария, но данните от настоящото проучване не са въведени в нея.

Поредната задача на проучването е анализ на възможностите за оптимално терапевтично повлияване и излекуване, като се оцени до каква степен провежданата терапия на СУ в условията на доболничната и болничната медицинска помощ е в съответствие с препоръките от актуалните национални и интернационални консенсуси.

**Основните стратегии в актуалните алгоритми за лечение на СУ са две:**

**Превенция:** отстраняване, избягване или минимализиране на факторите, които могат да индуцират или да агравират заболяването. Предотвратимостта на НЛР в това число на уртикариалните е много важна за клиничната практика. Тъй като уртикариалните НЛР са тип В - те са “непредотвратими” в случай на първа изява, „възможно предотвратими“ когато лекарството е към агравиращите протичането на заболяването фактори, и “сигурно предотвратими”, когато болните са имали

подобна реакция към лекарството или химично сродна група в миналото, но този факт е бил игнориран или забравен от болния. Общоприето е, че диагностиката на НЛР тип В е трудна и в голямата си част е диагноза на изключването. При необходимост лекарството да бъде заменено, алтернативната терапия следва да е без риск от кръстосана чувствителност, броят на лекарствата да е минималният възможен, а въвеждането им да се извършва по възможност поетапно - един по един. Уртикариалната НЛР се регистрира задължително в документите на болния (Станева, 2001) и той се предупреждава да не приема повторно лекарството или химично сходни с него други лекарства.

**Терапия:** инхибиране на мастоцитната активация и дегрануляция, на медиаторите и на рецепторите в таргетния орган и редуциране на антителата. За следване на тази стратегия е много важно лекарствата да са налични и разрешени за употреба от регулаторните органи, а за скъпоструващите да има механизми за реимбурсация от здравноосигурителните каси.

#### **Амбулаторно лечение до хоспитализацията**

**Превенция.** В 14 % от амбулаторно лекуваните болни приемът на суспектното за уртикариална НЛР е бил преустановен, което е точно придържане към препоръките, Това са все случаи, в които суспектното лекарство е антибиотик. Приложението на лекарства, индуциращи или влошаващи СУ, не е било прекратявано амбулаторно при 86 % от болните. Не е бил преустановен периодичният прием на антипиретици, аналгетици и НСПВС. За болните, които са били на постоянно лечение за ПЗ на сърдечно-съдовата система (30,5%) - с АСЕ инхибитор, бета блокер или и двата, не е предприета консултация с кардиолог за спиране на лекарството(та) от тези групи и включване на алтернативна терапия. Само при един от болните е прилагана 3 дневна строга въглехидратна и последваща разширена без псевдоалергени. При болните не е назначавано еднократно очистително средство с оглед за по-бързата елиминация на суспектното лекарство(та) от гастро-интестиналния тракт.

**Терапия.** В 20,6% от амбулаторно лекуваните болни има включен nsH, което е точно придържане към препоръките. Възможно е този процент да е по-голям, защото при 26,7% от болните няма уточнено в анамнезата името/поколението на приемания антихистамин. Приемалите sH1 са 15,7%, а 22% от болните не са приемали антихистамин, но са били на системни стероиди поради тежестта на заболяването. От данните на проучването не може да се направи заключение за причините в случаите на несъблюдаване на превенцията и терапията на СУ в амбулаторни условия. Възможно е те да са от страна на лекаря или от страна на болния - неспазване на лекарско назначение или самолечение. По данни за Maurer et al. (2019) от проучване в Германия провеждано като част от глобалното AWARE (A Worldwide Antihistamine-Refractory Chronic Urticaria), в рамките на 1 година има

непридържане в 17,4% към актуалният към тази година интернационален терапевтичен алгоритъм. В нашето проучване системни кортикостероиди са прилагани при 75,3% от болните. В случаите на тежка остра и обострена хронична СУ, когато кортикостероидите са прилагани краткосрочно в допълнение на nsН1 може да се отчита, че препоръките са спазени.

### **Стационарно лечение на СУ суспектна за уртикариална НЛР.**

**Превенция.** При всички 146 болни е преустановен приемът на подозираното лекарство/лекарства като етиологичен агент/агенти, което е точно придържане към препоръките. При кардиологичната терапия спирането е осъществено след консултация с кардиолог, а по негова преценка е включена алтернативна терапия. Еднократен прием на очистително средство е назначен в 59,6 % (87/146), а в 92.5% (135/146) от болните са били на три-дневна чаена пауза с последваща до седем-дневна строга въглехидратна диета и с препоръка за постепенно разширяване и спазване на диета бедна на псевдоалергени. Има издадена информационна книжка за здраве на тема Уртикария и ангиоедем (Казанджиева и Герговска, 2017). Препоръчително е на болните да се дават разпечатани информационни материали относно диетата и заболяването им. При насочената анамнеза суспекция за хранителна провокация/агравирание има при 18,5% (27/146) от болните, като посочените от болните храни съвпадат с тези, съобщавани в литературата. Хранителните продукти, които най-често водят до алергия са свинското месо и приготвени от него колбаси, други консервирани меса, риба (особено солена и пушена), бобови храни (боб, грах, леща), ядкови плодове (фъстъци, орехи, лешници, бадеми), яйчен белтък, шоколад, мед, прясно мляко, цитрусови плодове, праскови, ягоди и др. (Златков, 1992). Най-голямо значение при възрастни и при деца имат хранителните алергени от белтъчен произход (Михайлова, 1980), а сравнително високият процент положителни проби към комплексния зеленчуков алерген (бобови храни, коприва, бакла) се обяснява с високото съдържание на растителни белтъчини като феномен на параалергия спрямо белтъчни алергени. През 1997 година Берова и Цанкова описват клиничен случай на Birds-Eggs-Syndrom при млада 23-годишна жена, с хронична рецидивираща уртикария, комбинирана с ангионевротичен оток и понякога с дихателна недостатъчност. Синдромът е описан от за първи път от Mandalaz и съавт. (1988) и се интерпретира като поява на групова алергия спрямо общ протеинен антиген, намиращ се в левитиновата фракция на жълтъка, белтъка, пилешкото месо и перата от птици. По данни на Magerl et al. (2010) диетата без псевдоалергени е полезна за всеки трети пациент с ХСУ, като е безопасна, здравословна и безплатна терапевтична мярка. В обзор на Podder et al. от 2021 се разглеждат нивото на препоръка по отношение на диетата: степен А касае елиминиране на хранителни добавки (изкуствени псевдоалергени), персонализирани

диети, добавки с витамин D, добавки с диаминооксидаза и пробиотици (при деца); препоръка от степен B е за елиминиране от диетата на червено месо, риба и техните продукти, естествени псевдоалергени (плодове, зеленчуци и подправки) и диета с ниско съдържание на хистамин; а препоръка степен C е за диетичното елиминиране на глутен (със съпътстваща цьолиакия). По-специално, елиминационните диети трябва да продължат поне 3 последователни седмици, за да се оцени тяхната ефективност.

**Терапия.** Приложението на nsH1 е златен стандарт в терапията на СУ, тъй като по-голямата част от симптомите при СУ се медираат от H1R на ендотелните клетки на съдовете и нервни влакна (Vestergaard, Deleuran et al., 2015). Счита се, че sgH1 в лицензирани дози облекчават ефективно симптомите в малко под 50% от пациентите с ХСУ (Maurer et al., 2011). При всички болни са прилагани системни антихистамини. Не бе възможно да се направи заключение относно мотивите за избора на конкретен антихистамин, а само могат се анализират резултатите относно лекарствената употреба по време на стационарното лечение. По отношение на лекарствената употреба на различните антихистамини (sH1, nsH1 и H2) са формирани групи с възможните комбинации. Най-често регистрирано е комбинираното приложение на антихистамини “nsH2 + sH1+ H2”. Приложение на монотерапия с nsH1 антихистамин има при 5,5% от болните, а в много по-голям процент - 85,3% е комбинираната им употреба, като:

- nsH1 + H2-блокери са 15,5%
- nsH1 + sH1 + H2 блокери са 64,3%

Приложението nsH1 като монотерапия е част от съвременните алгоритми за лечение на СУ в амбулаторни условия. В данните от проучването има комбинирана употребата на nsH1 със sH1, което може да се отдаде на това, че приложението на инжекционен антихистамин е налична опция в задължителните терапевтичните процедури на Клинична пътека 95 (Диагностика и лечение на остро възникнали и тежко протичащи еритродермии с генерализиран екзантем), към която са отнесени генерализираните обриви от лекарства - кожните НЛР. Инжекционните антихистамини (алергозан, антиалерзин) са от групата на sH1. Приложението sH1 е било в кратък курс (1 до седем дни). Приложението на комбинирана употреба на H1-АН и H2-блокери при болните от проучването е както за повлияване на симптомите на уртикария, така и за превенция на НЛР от страна на гастроинтестиналния тракт при необходимост от системно приложение на стероиди в случаите на остра или обострена хронична. Активирани H2-рецептори в кръвоносни съдове на кожата водят до вазодилатация, клинично проявена с флаш и еритем (Grossmann et al., 1999). През 1988 година Борова и съавт. публикуват резултати от проучване с терапевтична схема H1+ H2 блокери (Allergosan + Biomet) при 36 болни с хронична уртикария от двата пола на възраст от 15 до 55 години, с давност на заболяването

над 2 години. При 32/36 от болните е отчетен много добър терапевтичен резултат: изчезване на уртиките и субективните оплаквания до 25 ден. При 27/36 не е наблюдаван рецидив до 20 ден след спиране на лечението. Добрите терапевтични резултати и липсата на тежки странични явления са основание авторите да считат, че е уместно такава комбинация да се включва в арсенала от средства за лечение на хроничната уртикария. Дъскарев и съавт. през 1989 в обзор за приложението на циметидин в дерматологията включват H2 блокерите в схемата на лечение на уртикария. Kayiran и Akdeniz (2018) считат, че комбинацията от H1-АН и H2 антихистамини може да бъде по-ефективна при остра уртикария, отколкото H1-АН самостоятелно.

При преглед на съществуващите данни извлечени предимно от няколко стари и с малък брой болни проучвания относно терапевтичната роля на H2 антихистамини при СУ (Fedorowicz et al., 1996, Simons et al., 1995), доказателствата за ефективността им са оценени като слаби (Fedorowicz et al., 2012; Maurer et al., 2016). В коментар на действащите препоръки да не се прилагат комбинация от антихистамини, Wood et al. 2018 изказват мнението, че в клиничната практика такава комбинация е чест терапевтичен подход сред алерголози и имунолози в САЩ и изразяват несъгласие с обезкуражаването на тази практика. Освен това считат, че е по-подходящо комбинацията от H1 и H2 антихистамини за лечение на хронична уртикария и както и прилагането на монтелукаст да е със слаба препоръка, вместо с липса на такава.

- Антихистамините са комбинирани със системни кортикостероиди в 79,5% (116/146). Кортикостеридите са прилагани предимно инжекционно в курс от 1 до 7 дни. Приложението е предимно при ОСУ (91.4%) в сравнение ХСУ (58,5%), като вероятната причина е асоциацията между тип на СУ и тежест на СУ при уртикариалните НЛР.
- В групата болни от проучването няма прилагани омализумаб, циклоспорин, левкотриенови ангагонисти.

Освен антихистамини и кортикостероиди, в проучването е събрана информация относно прилаганите медикаменти за лечение на придружаващите заболявания. Подредени по регистрираната честота на лекарствената употреба те са: кардиологични (41.1%), антибактериални (23,3%), психофармакологични лекарства (13,7%) и антимикотични (5,5%). Лечението на придружаващите инфекции е осъществено при болните с клинични и лабораторни данни и е част от стратегията по превенция и лечение на СУ. Попхристов и съав. през 1962 година на база на собствени проучвания в статия посветена на невротропната терапия дерматологията, подчертават, че тя е показана предимно при хроничните сърбящи дерматози извън периодите на екзацербация. Авторите отчитат, че от терапия с белергамин, много

добре се повлияват тези болни, при които изследванията на вегетативната нервна система показват паралелно хиперсимпатикотония и хиперпарасимпатикотония.

В международните и националните консенсуси за лечение на уртикария няма препоръки за идеалния момент за започване на психотерапия на ХСУ.

Придържане към националните и международни актуалните алгоритми за диагностика и на лечение на СУ и успоредно с това индивидуален (персонализиран) подход са двата ключови момента за успеха на лечението. С оглед дизайна на проучването с фокус уртикариални НЛР, в алгоритъма се разграничават 4 ключови момента:

- (1) Обстойна лекарствена анамнеза. Комбинираната лекарствена употреба е фактор, изключително затрудняващ идентификацията на лекарството, причинило уртикариалната НЛР.
- (2) Клинична оценка на тежестта (Приложение 5). Морфологичните критерии за степента на ангажираност на кожата и лигавиците, както и възможността от въвлечане и на други органи, обуславя необходимостта от хоспитализация на болните с „умерено тежки” или „тежки” на уртикариални НЛР. Индикациите за хоспитализацията са били тежестта на дерматозата и резистентността ѝ към терапевтичните схеми, прилагани амбулаторно, в редица случаи и поради недооценяване на ролята на лекарствата като възможни етиологични агенти и въздържане от отнемането им.
- (3) Определяне на каузалната връзка на suspectното лекарство с НЛР, при което е необходимо изключване на други причини за СУ, най-вече инфекциозни. В зависимост от данните от анамнезата и физикалния преглед и рутинните параклинични изследвания, при индикации и то предимно при ХСУ, основният пакет параклинични изследвания може да се разшири към оптимален индивидуален с оглед идентификация на отключващи фактори и подлежащи причини или за изключване на заболявания, разглеждани в конкретния случай в диференциално диагностичен план. За тази цел е необходимо разширяване на препоръчителния по алгоритъм минимален обем базисни параклинични изследвания с качествен анализ и седимент на урина, както и скрининг за инфекция (одонтогенна, назо-фарингеална, на стомашно-чревния тракт и на генито-уринарната система).
- (4) Лекарствената терапия при всеки болен със СУ suspectна за уртикариална НЛР съобразена с тежестта на СУ и ефективността и подпомогната от еднократен прием на очистително, лечение придружаващите заболявания и спазване на диета без псевдоалергени.

#### **Изход от хоспитализацията.**

- Главната цел да терапията на СУ е контрол на симптомите и излекуване. Клинично здрави са изписани 50,7% от болните. От тях болните с ОСУ 60,2 %, а тези с ХСУ –

са 34%, което е приблизително дава пъти по-малко в сравнителен план. Сложните взаимоотношения между лекарствата, инфекциозните агенти, храните и конституционални фактори могат значително да затруднят идентифицирането на причините за развитието на уртикарилани НЛР от една страна, а от друга страна комплексността в терапевтичното поведение в тези случаи и непредсказуемият флукуиращ клиничен ход на СУ, затрудняват определяването на относителния дял на отделните терапевтични компоненти за успеха от лечението. Потенциалът на съществуващите лечения за предизвикване на ремисия на ХСУ не е напълно уточнен, както и оценката на предикторите на отговора, прогностичните фактори и патомеханизмите, поради което това са важни области на бъдещи изследвания, (Maurer et al., 2016).

- С подобрене са изписани 49,3% (ОСУ - 39,8%; ХСУ – 66%). Лечението на тези болни след дехоспитализацията също цели пълен контрол и липса на признаци и симптоми на заболяването, като това се постига при повечето пациенти чрез по-продължително „профилактично“ лечение до настъпване на спонтанна ремисия (Mauer et al., 2022). Идеята за дългосрочно лечение с антихистамини на хронична уртикария е възприета и има дълги традиции в българската дерматологична школа. Михайлов и Берова (1980) препоръчват едномесечен курс, а в алгоритъма за лечение на уртикария на БДД от 2015 година препоръчителния курс е не по-малък от три месеца (Казанджиева и съавт. 2015). Единствените лицензирани лекарства включени в актуалния интернационален алгоритъм за лечение на ХСУ от 2021 са стандартно дозирани sgH1 и омализумаб. Покачване на дозите на sgH1 до четири пъти е следващата възможна опция при персистиране на симптомите, но е off-label. Стъпковият подход по интернационални и национални консенсуси включва добавянето на омализумаб. Омализумаб може да се назначава по индикация на болни със СУ от лекари дерматолози и алерголози от специализираната медицинска помощ в страната, но е скъпоструващо лекарство, което все още не се реимбурсира от НЗОК.

**По ЗАДАЧА 5: Сравнителен анализ на резултатите от дисертационният труд с данни от проведени дерматологични проучвания в България датиращи от 1962 до 2021 година относно епидемиология, етиологични фактори и терапевтично поведение при болни със спонтанна уртикария.**

Сравнителният анализ на резултатите от дисертационния труд с данни от проведени проучвания на български дерматолози за 60 годишен период е направен поетапно в дискусиата към всяка една от предходните четири задачи.

## VI. ИЗВОДИ

1. Установена е висока честота на спонтанна уртикария при хоспитализираните болни в ККВБ, Стара Загора – 5,3%. Разликата между период А (2004 - 2005) - 12,8% и период Б (2013 – 2019) - 4,3% може да се обясни с въвеждането на клиничните пътеки.
2. В двата периода на изследването има превалиране в еднаква степен на женския пол (жени към мъже = 3:1). Средната възраст на изследвания контингент е 49,1 години.
3. Едновременен прием на четири и повече лекарства за системно приложение се установява в значителна част от болните (31,5%).
4. От лекарствата суспектни за отключване/агравирание на спонтанна уртикария на първо място са тези от клас М (мускулно-скелетна система) и клас N (нервна система) – 58,2%, следвани от клас С (сърдечно-съдова система) - 30,2% и клас J (антиинфекциозни средства за системно приложение) - 13.7%.
5. При разглеждане в сравнителен план на уртикариалните НЛР протичащи като ОСУ или ХСУ, асоциацията по отношение на левкоцитоза, неутрофилия, тежест на клинична картина и тип НЛР по алгоритъма на Naranjo, е статистически значима при ОСУ ( $p < 0,05$ ), което е в подкрепа за фенотипни и ендотипни различия при СУ. Изследването на ПКК с ДКК при болни с уртикария е част от съществените диагностични процедури в актуалните национални и интернационални консенсуси.
6. Наличието на инфекция на гастро-интестиналния тракт с *H. pylori* е установено серологично при 37,6% от болните с ОСУ и в 39,6% с ХСУ. Тези близки по стойност резултати, биха могли да рефлектират равномерното разпространение на инфекцията в популацията, или да са в подкрепа на хипотезата за ролята на инфекцията с *H. pylori* като фактор, допринасящ за отключване и хронифициране на СУ.
7. При болни с ОСУ или ХСУ, асоциацията с инфекция на гениталната система при жените (бактериална вагиноза и кандидиаза), поради установените статистически значими резултати ( $p < 0,05$ ) може да се разглежда като ко-етиологичен фактор при болните и изисква предприемане на етиологично лечение.



8. Уртикариалните НЛР с придружаващи заболявания, изискват интердисциплинарен подход с оглед скрининг за асоциирани заболявания на щитовидната жлеза, назначаване на алтернативна кардиологична терапия или етиологична терапия при екстракутанни инфекции.
9. Уртикариалните НЛР изискват приложение на системна терапия, независимо от спиране на лекарството.
10. Необходимостта от системна лекарствена терапия, а в тежките случаи на ОСУ или екзацербирана ХСУ и на хоспитализация за парентерално приложение на кортикостероиди са част от факторите, допринасящи за общата социално-икономическа тежест на НЛР и в частност уртикариалните.
11. Клинично оздравяване има при 50,7% от болните (ОСУ - 60,2 %, ХСУ - 34%), а клинично подобрене при 49.3% (ОСУ - 39,8%; ХСУ – 66%). Дългосрочното лечение с антихистамини е необходимост, тъй като към момента в страната няма възможност при индикации да се премине към следваща стъпка на интернационалните ръководни правила - лечение с биологични лекарства.

## **VII. ПРИНОСИ**

### **A. Научно-теоретични**

#### **1. Оригинални:**

- 1.1 За първи път в България е проведено сравнително неинтервенционално епидемиологично проучване на острата и хронична спонтанна уртикария по отношение на демографските характеристики на болните, тютюнопушене, консумация на алкохол, каузална връзка с лекарството(а), клинична изява (уртики, ангиоедем или и двете), резултати от проведените лабораторни изследвания и придружаващи заболявания.
- 1.2 За първи път в страната се прави сравнителен анализ на честотата на спонтанна уртикария (остра и хронична) при хоспитализирани пациенти в Период А (2005 - 2006) – преди въвеждането на клинична пътека и Период Б (2013 - 2019) – след въвеждане на клинична пътека, включваща и лечение на тежки кожни НЛР.
- 1.3 За първи път в страната се прави анализ на придържането към актуалните национални и международни ръководни правила (гайдлайни) за превенция и лечение на болни със спонтанна уртикария (остра и хронична) в амбулаторни и в стационарни условия

#### **2. Потвърдителни**

- 2.1 Потвърждава се наличието на асоциация между подтипа на спонтанна уртикария (остра и хронична) и клиничната тежест на заболяването.
- 2.2 Потвърждава се преобладаването на уртикариални НЛР, оценени като „вероятни“ и „възможни“ по алгоритъма на Naranjo, което е характерно за кожните НЛР.
- 2.3 Потвърдителни са данните относно най-често съобщаваните групи лекарства, отключили или агравирали спонтанна уртикария, както и най-често регистрираните класове придружаващи заболявания по МКБ-10.

### **B. Научно-приложни**

1. Създаден е алгоритъм за диагностика и лечение на болните с уртикариална НЛР.
2. Установената в проучването статистически значима асоциация по отношение на подтипа спонтанна уртикария и отклонения в лабораторен анализ на урина (качествено и седимент), а при жените и на вагинален и цервикален ексудат (микробиологично и микологично), е предпоставка тези изследвания да се добавят към минималния пакет препоръчвани изследвания при спонтанна уртикария.

## VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## Международна класификация на болестите (МКБ-10)

|              |         |   |
|--------------|---------|---|
| Раздел I     | A00-B99 | Инфекциозни и паразитни болести   |
| Раздел II    | C00-D48 | Новообразувания   |
| Раздел III   | D50-D89 | Болести на кръвта, кръвотворните органи и отделни нарушения, включващи имунния механизъм                            |
| Раздел IV    | E00-E90 | Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата                              |
| Раздел V     | F00-F99 | Психични и поведенчески разстройства  |
| Раздел VI    | G00-G99 | Болести на нервната система   |
| Раздел VII   | H00-H59 | Болести на окото и придатъците му   |
| Раздел VIII  | H60-H95 | Болести на ухото и мастоидния израстък  |
| Раздел IX    | I00-I99 | Болести на органите на кръвообращението   |
| Раздел X     | J00-J99 | Болести на дихателната система  |
| Раздел XI    | K00-K93 | Болести на храносмилателната система  |
| Раздел XII   | L00-L99 | Болести на кожата и подкожната тъкан  |
| Раздел XIII  | M00-M99 | Болести на костно-мускулната система и на съединителната тъкан  |
| Раздел XIV   | N00-N99 | Болести на пикочо-половата система  |
| Раздел XV    | O00-O99 | Бременност, раждане и послеродов период   |
| Раздел XVI   | P00-P96 | Някои състояния, възникващи в перинаталния период   |
| Раздел XVII  | Q00-Q99 | Вродени аномалии, деформации и хромозомни аберации  |
| Раздел XVIII | R00-R99 | Симптоми, признаци и отклонения от нормата, открити при клинични и лабораторни изследвания, неklasифицирани другаде |
| Раздел XIX   | S00-T98 | Травми, отравяния и някои други последици от въздействието на външни причини  |
| Раздел XX    | V01-Y98 | Външни причини за заболяемост и смъртност   |
| Раздел XXI   | Z00-Z99 | Фактори, влияещи върху здравното състояние на населението и контакта със здравните служби                           |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**Класовете по органи и системи (System Organ Class – SOC) според терминологията на НЛР на СЗО (WHO-ART Adverse Reaction Terminology)**

|   |
|---|
| Заболявания на кожата и придатъците   |
| Заболявания на костно-мускулната система  |
| Колагенози  |
| Заболявания на централната и периферна нервна система                             |
| Заболявания на автономната нервна система   |
| Очни заболявания  |
| Заболявания на слуха и вестибуларния апарат                                       |
| Разстройства на други сетивни анализатори   |
| Психични заболявания  |
| Гастроинтестинални заболявания  |
| Заболявания на черния дроб и жлъчните пътища                                      |
| Разстройства в метаболизма и храненето  |
| Ендокринни заболявания  |
| Сърдечно съдови заболявания, общи   |
| Мио-, ендо-, перикардни и клапни заболявания                                      |
| Разстройства в сърдечната честота и ритъм   |
| Васкуларни (екстракардиални) смущения   |
| Дихателни заболявания   |
| Заболявания на червения кръвен ред  |
| Заболявания на белия кръвен ред и РЕС (ретикуло-ендотелна система)                |
| Нарушения във функцията на тромбоцитите и кръвосъсирването, хеморагични състояния |
| Разстройства на отделителната система   |
| Репродуктивни разстройства у мъжа   |
| Репродуктивни разстройства у жената   |
| Вродени аномалии  |
| Заболявания в неонаталния период и ранното детство                                |
| Новообразувания   |
| Общи разстройства   |
| Смущения на мястото на приложение   |
| Смущения в механизмите на резистентност   |
| Вторични термини  |
| Термини, свързани с интоксикации  |

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

#### Анатомо-терапевтично химичната класификация (АТС) на СЗО.

- A** Храносмилателна система и метаболизъм
- B** Кръв и кръвотворни органи
- C** Сърдечно-съдова система
- D** Дерматологични средства
- G** Пикочо-полова система и полови хормони
- H** Хормонални препарати за системно приложение, с изключение на полови хормони и инсулини
- J** Антиинфекциозни средства за системно приложение
- L** Антинеопластични и имуномодулиращи средства
- M** Мускулно-скелетна система
- N** Нервна система
- P** Антипаразитни продукти, инсектициди и репеленти
- R** Дихателна система
- S** Сензорни органи
- V** Разни

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Критерии на СЗО за оценка на каузалната връзка на НЛР (UMC Causality Categories)

([https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf))

|                  |  |
|------------------|--|
| Сигурна          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• събитие или лабораторна аномалия с възможна връзка във времето с приема на лекарството;</li> <li>• не може да бъде обяснено със заболяване или с други лекарства</li> <li>• възможен положителен отговор при спиране на лекарството</li> <li>• явлението със сигурност е фармакологично или феноменологично (т.е. обективно или специфично медицинско смущение или известно фармакологично явление)</li> <li>• положителна провокация, ако е необходимо.</li> </ul> |
| Вероятна         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• събитие или лабораторна аномалия с приемлива връзка във времето с приема на лекарството,</li> <li>• не е вероятно да се дължи на заболяване или други лекарства,</li> <li>• при спиране на лекарството отговорът е клинично приемлив,</li> <li>• провокация не се изисква</li> </ul>  |
| Възможна         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• събитие или лабораторна аномалия с приемлива връзка във времето с приема на лекарството,</li> <li>• би могло да бъде обяснено със заболяване или с др. лекарства,</li> <li>• има неясна или липсваща информация за състоянието при спиране на лекарството</li> </ul>  |
| Невероятна       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• събитие или лабораторна аномалия с малко вероятна, но не и невъзможна връзка във времето с приема на лекарството</li> <li>• заболявания или други лекарства могат да дадат приемливо обяснение за събитието</li> </ul>  |
| Условна          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• събитие или лабораторна аномалия</li> <li>• за оценка на събитието са необходими още данни или</li> <li>• допълнителни данни се намират в ход на изследване</li> </ul>  |
| Некласифицируема | <ul style="list-style-type: none"> <li>• съобщението предполага нежелана реакция</li> <li>• не може да се даде преценка поради недостатъчна или противоречива информация, данните не могат да бъдат потвърдени или да се допълнят с нови</li> </ul>  |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

### Критерии за тежестта на НЛР

| НЛР           | Общо състояние и Системни прояви  |
|---------------|---|
| тежки         | животозастрашаващи,<br>състояния със значителна или трайна органна дисфункция,<br>или водещи до инвалидизация |
| умерено тежки | запазено общо състояние<br>с преходна органна дисфункция  |
| леки          | добро общо състояние<br>без органна дисфункция или с незначителна такава                                      |

### Критерии за тежестта на кожни НЛР

| НЛР              | Общо състояние | Кожни прояви  | Лигавични прояви | Системни Прояви  |
|------------------|----------------|---|------------------|--|
| тежки            | Увредено       | Еритродермия<br>или ерозии и/или<br>були, заемащи<br>площ повече от<br>10% от кожната<br>повърхност | Да               | Тежко нарушение на<br>виталните функции/<br>значителна органна<br>дисфункция |
| умерено<br>тежки | Задоволително  | Дисеминиран<br>екзантем   | Да/Не            | Преходна органна<br>дисфункция   |
| леки             | Добро          | Циркумскриптен<br>екзантем  | Липсват          | Липсват  |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

### Препоръчителна диета без псевдоалергени (Казанджиева, Герговска, 2017)

| <b>Храни</b>                 | <b>Разрешени</b>  | <b>Забранени</b>                                    |
|------------------------------|---|---|
| Базисни продукти             | Хляб без консерванти, картофи, ориз, пшеничена паста без яйца                                   | Всички други  |
| Мазнини                      | Масло, студено или пресовано  | Всички други, вкл. маргарин, майонеза               |
| Млечни продукти              | Прясно мляко, сметана без стабилизатори, бяло сирене, прясно сирене, гауда (в малки количества) | Всички други  |
| Храни от животински произход | Прясно месо   | Всички други, вкл. яйца, морски храни, пушено месо  |
| Зеленчуци                    | Салата, моркови, тиквички, зеле, броколи, аспержи   | Артишок, грах, гъби, спанак, домати, маслини, чушки |
| Билки, подправки             | Сол, захар, лук   | Всички останали, вкл. чесън                         |
| Сладки                       | няма  | Всички, вкл. Дъвки                                  |
| Напитки                      | Мляко, минерална вода, кафе, черен чай  | Бира, вино, спиртни напитки, билков чай             |



**ПРИЛОЖЕНИЕ 7  
ФОРМУЛЯР 1А**

Име:.....Година:.....

Адрес:.....телефон:.....

|     |             |            |               |   |
|-----|-------------|------------|---------------|---|
| И.З | Постъпил на | Изписан на | Пролежани дни | 7 |
|-----|-------------|------------|---------------|---|

**Окончателна диагноза:**.....

**Придружаващи заболявания:**.....

**Анамнеза:** Давност на оплакванията.....

Проведени изследвания:

Провеждано локално лечение:.....

Провеждано системно лечение:.....

Придружаващи заболявания и терапия:.....

Фамилна анамнеза: .....

Рискови фактори: .....

|                            |     |      |       |        |           |               |
|----------------------------|-----|------|-------|--------|-----------|---------------|
| <b>Обективно състояние</b> | АКН | пулс | Темп. | Уртики | Ангиоедем | Друг екзантем |
|----------------------------|-----|------|-------|--------|-----------|---------------|

**Изследвания:** Хематология

|      |     |    |    |    |     |   |    |    |    |    |    |    |     |
|------|-----|----|----|----|-----|---|----|----|----|----|----|----|-----|
| дата | CYE | Hb | Er | Ht | Leu | L | St | Sg | Eo | Ba | Ly | Mo | PLT |
|      |     |    |    |    |     |   |    |    |    |    |    |    |     |

Биохимия

|      |     |      |       |      |      |  |  |  |  |
|------|-----|------|-------|------|------|--|--|--|--|
| Дата | CRP | Gluc | Creat | ASAT | ALAT |  |  |  |  |
|      |     |      |       |      |      |  |  |  |  |

Урина

|              |    |    |     |    |     |     |     |     |     |
|--------------|----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Дата10.10.15 | pH | SG | PRO | GL | KET | BIL | UBG | BLD | SED |
|              |    |    |     |    |     |     |     | )   |     |

Микробиологични/микологични/паразитологични

|                                |                  |
|--------------------------------|------------------|
| Носогърлен секрет              |                  |
| Урокултура                     | Копрокултура     |
| Вагинален и цервикален ексудат | Чревни паразити: |
| Мицели:                        |                  |

Серология .....Имунология:.....

Други:.....

**Терапия:**.....

**Консултативни прегледи/терапия**

**Изход от заболяването:** .....**Препоръки и назначения:** Диета.....

**Терапия:** .....

**ФОРМУЛЯР 1Б**

|   |  |
|---|--|
| <b>Пациент:</b> ..... <b>Възраст:</b> ..... <b>Пол:</b> М / Ж<br><b>Адрес:</b> ..... <b>Тел:</b> .....<br><b>ИЗ № (Амб. №):</b> .....<br>Постъпил на ..... Изписан на..... <b>Общ престой:</b> .....дни | Изход от хоспитализацията<br>1. клинично здрав<br>2. с подобрени<br>3. с влощаване<br>4. неизвестен<br>5. починал/дата |
| <b>НЛР. Диагноза:</b> ..... ..СУ<br>Придружаващи заболявания: .....<br>.....  |  |

**Анамнеза**

|   |   |  |   |                                       |                                       |                                       |
|---|---|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Давност:</b>                         | <b>Уртики</b> <input type="checkbox"/>    | <b>Сърбеж</b> <input type="checkbox"/> | <b>Ангиоедем</b> <input type="checkbox"/> | <b>Темп</b> <input type="checkbox"/>  | <b>АКН</b> <input type="checkbox"/>   | <b>Други</b> <input type="checkbox"/> |
| <b>Алергия</b> <input type="checkbox"/> | <b>Наркотици</b> <input type="checkbox"/> | <b>Цигари</b> <input type="checkbox"/> | <b>Алкохол</b> <input type="checkbox"/>   | <b>Храни</b> <input type="checkbox"/> | <b>Други</b> <input type="checkbox"/> | <b>бременност</b>                     |

**Лекарствена анамнеза (лекарства, приемани в последните 3 месеца):**

| Подозирано лекарство средство   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Начин на въвеждане  |   |   |   |   |   |   |
| доза  |   |   |   |   |   |   |
| начало  |   |   |   |   |   |   |
| край  |   |   |   |   |   |   |
| Индикация   |   |   |   |   |   |   |
| Латентен период   |   |   |   |   |   |   |
| Предишна употреба на подозираното лекарство   | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно |
| Съобщава ли за реакции към същото лекарство   | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно |
| Съобщава ли за предишни реакции към друго лекарство (име)   | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно | <input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> Не<br><input type="checkbox"/> Неизвестно |
| N алгоритъм - точки<br>„сигурна” ≥ 9<br>„вероятна” от 5 до 8<br>„възможна” от 1 до 4<br>„съмнителна” - ≤0 |   |   |   |   |   |   |
| Лечение – ЛС е<br>спряно:<br>заменено с:  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  |
| <input type="checkbox"/> MgSo4 30g.,po  | <input type="checkbox"/> Диета  | <input type="checkbox"/> nsH1   | <input type="checkbox"/> sH1  | <input type="checkbox"/> H2   | <input type="checkbox"/> КС   | <input type="checkbox"/> Друго  |

Допълнителна информация:

Лекар: .....

## XI. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### Публикации по темата на дисертацията

1. Руканова Р, **Ганчева Т**, Христатијева Е. Етиологична роля на *Yersinia enterocolitica* в кожната патология. Годишник на ВМИ – Стара Загора, 1996;(6): 33-34.
2. **Ганчева Т**, Ганева М, Лазарова Р, Гърдев П. Приложение на Окситомид (Тинсет) при алергордерматози. IX<sup>та</sup> Асамблея на ИМАБ – Варна, България. Годишен сборник ИМАБ, 1999; том 5, (1):21-23.
3. Ганева М, Лазарова Р, **Ганчева Т**. Нежелани лекарствени реакции с кожни прояви при приложението на неопиоидни аналгетици и нестероидни противовъзпалителни средства. Съюз на учените - Стара Загора, Научна конференция с международно участие "Стара Загора - 2003", 5-6 юни 2003, Сборник с доклади, том 3:152-156.
4. Ganeva M, **Gancheva T**, Lazarova R, Hristakieva E. Advers drugs reactions to cardiovascular drugs. Trakia journal of Sciences, 2005; 3(1):107-110.
5. Ganeva M, **Gancheva T**, Lazarova R, Baldaranov I, Troeva J, Hristakieva E. Adverse drug reactions induced by antibacterials for systemic use. Trakia Journal of Sciences, 2008, vol.6, (2), suppl.2:160-163.
6. Ganeva M, **Gancheva T**, Baldaranov I, Troeva J, Hristakieva E. Treatment of adverse drug reactions in a dermatology department. Central European Journal of Medicine 2011, 6 (1):37-44. (IF=0.312)
7. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Николова А, и съавт... Е.Христатијева Е, Ганчева Д., **Ганчева Т**, Цанков Н. Алгоритъм за терапевтично поведение при уртикария. Дерматология и венерология. 2015;1:64-69.
8. **Ганчева Т**, Ганева М, Христатијева Е. Уртикария - номенклатура и класификация. Сп. Медик Арт, Алергология дерматология. 2017;7:54-56.
9. **Ганчева Т**, Ганева М, Христатијева Е. Уртикария – дефиниция, номенклатура и класификация. Дерматология и венерология. 2022;2:8-14.

## Участия в научни форуми по темата на дисертационния труд

1. **Ганчева Т**, Ганева М, Лазарова Р, Гърдев П. Приложение на Оксатомид (Тинсет) при алергодерматози. IX Асамблея на Интернационална медицинска Асоциация "България" (ИМАБ), Варна, 25-27 май 1999, терапевтична секция А25 - Постер. Резюме и публикация в пълен текст в годишен сборник ИМАБ 1999; том 5(1):21-23.
2. **Ганчева Т**, Ганева М. Urticaria. VI-та Регионална конференция на БДД с международно участие, 1 - 4 октомври 2015, Старозагорски минерални бани. (доклад)
3. Христатиева Е, Балдаранов И, Чукалова Т, **Ганчева Т**, Ганева М. Сравними ли са антихистамините при лечението на уртикария? Втора регионална Научно-практическа конференция - Предизвикателствата пред дерматологията в България през 2006 година. 13 - 14 януари 2006, Казанлък. (доклад)
4. Ганева М, **Ганчева Т**, Лазарова Р, Христатиева Е. Нежелани лекарствени реакции към кардиоваскуларни средства в дерматологичната практика. Втора регионална Научно-практическа конференция - Предизвикателствата пред дерматологията в България през 2006 година. 13-14 януари 2006, Казанлък. (доклад)
5. Чакърва Б, Христатиева Е, Балдаранов И, **Ганчева Т**, Лазарова Р, Въшина Г, Радев Ст. Опаразитеност с ентеропаразити при пациенти с дерматологични симптоми и заболявания. Втора регионална Научно-практическа конференция - Предизвикателствата пред дерматологията в България през 2006 година. 13 - 14 януари 2006, Казанлък (доклад)
6. Ганева М, **Ганчева Т**, Лазарова Р, Балдаранов И, Троева Ж, Христатиева Е. Нежелани лекарствени реакции към антибактериални средства за системно приложение. 25 години Медицински факултет, Тракийски Университет, Стара Загора. Юбилейна научна конференция 27 - 29 септември 2007, Стара Загора. Секция Вътрешни болести. Микробиология №6. Програма стр.20. (доклад)
7. **Gancheva T**, Baldaranov I, Hristakieva E, Ganeva M. Drug induced angioedema. 4th Munich International Summer Academy ISA 2015 of Practical Dermatology, 28 July-1 August 2015. (doclad)
8. **Ганчева Т**. Диференциални диагнози на уртикария. Второ лятно училище по дерматоалергология „Магията на дерматоалергологията“, 24 - 26 юни 2022, Пловдив.

### Постери:

9. Ганева М., Лазарова Р, **Ганчева Т**. Нежелани лекарствени реакции с кожни прояви при приложението на неопиоидни аналгетици и нестероидни противовъзпалителни средства. Научна конференция с международно участие

- ”Стара Загора - 2003”, 5-6 юни 2003, Секция хуманна медицина, Програма стр.29. (постер)
10. Ганева М., **Ганчева Т**, Лазарова Р, Пеева П. Нежелани лекарствени реакции при хоспитализирани болни - оценка на предразполагащите фактори. Съюз на учените - Стара Загора, Научна конференция с международно участие”, 2-3 юни 2005, постер програма №1.
  11. Ganeva M., **Gancheva T**, Lazarova R, Peeva K, Hristakieva E. A prospective study of adverse drug reaction in a dermatology department. 3<sup>rd</sup> Spring Symposium, Sofia, Bulgaria, 19-22 may 2005, poster-16.4, abstract p.107
  12. Ganeva M, **Gancheva T**, Baldaranov I, Troeva J, Hristakieva E. Treatment of adverse drug reactions leading to hospitalization in a dermatology department (drug utilization perspective). VI национален конгрес по фармакология. 1 - 4 октомври 2009, к.к. Златни пясъци. (постер)
  13. **Gancheva T**, Baldaranov Iv, Hristakieva E, Ganeva M. Drug-induced angioedema – a case report. Юбилейна Научна Конференция С Международно Участие 20 Години Тракийски Университет 19 - 20 Май 2015 г. Стара Загора Секция „Медицина“ (Poster)
  14. **Gancheva T**, Ganeva M, Velev V, Hristakieva E. Chronic spontaneous urticaria successfully treated with eradication of Helicobacter pylori infection. 25<sup>th</sup> EADV Congress, 25 sept – 02 oct 2016, Vienna, Austria. (poster)
  15. **Gancheva T**, Ganeva M, Troeva Z, Velev V, Hristakieva E. Acute urticaria with angioedema and toxic nodular goiter – a case report. 26th EADV congress 13-17 Sept., 2017, Geneva, Switzerland, E-poster P2191

#### **Участия в лекционни и практически курсове във връзка с темата на дисерт. труд**

1. Лекционен и практичен курс: Хистология. 16-20.04.2001, МФ, София (сертификат).
2. Лекционен и практичен курс: Имунология в дерматологията. 05-09.11.2001, МФ, София. (сертификат)
3. Интензивен курс – работна среща: “Медицина основана на доказателствата – приложение в медицински проучвания и лекарската практика” – 12.04.2003, ТрУ, МФ. (сертификат)
4. Лекционен и Практически курс: Дерматоалергология. VI-та Регионална конференция на БДД с международно участие 1 - 4 октомври 2015, Старозагорски минерални бани. (сертификат)

#### **Участие в научни проекти**

1. Участие в Общоуниверситетски научни проекти - Проект ”BG05IPO001-4.304-0026 Развитие на електронните форми на дистанционно обучение в Тракийски Университет, 2014.

## X. SUMMARY/Abstract

### Study of etiological factors and therapy of spontaneous urticaria

**Introduction:** Urticaria can affect all age groups and is one of the most common diseases in the specialized practice of dermatologists, allergologists and pediatricians, as well as general practitioners and emergency physicians. Spontaneous urticaria (SU) is characterized by extreme variability of activity, duration of the disease and response to conventional therapy. Bulgarian dermatological literature addressing the period after the start of the health reform contains little data on the frequency, etiological factors and clinical course of spontaneous urticaria in out- and inpatients, as well as the contribution of urticarial adverse drug reactions (ADRs) as a cause of hospitalization.

**Objective:** To establish the etiological factors of SU and the opportunities arising from their differentiation for optimal therapeutic response of patients hospitalized in the Clinic of Skin and Venereal Diseases at UMHAT "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" AD, Stara Zagora.

**Tasks:** (1) To conduct an epidemiological study of patients with SU (acute and chronic) hospitalized in the Clinic for the period 2004 - 2005 on frequency of the disease, demographic characteristics of patients, concomitant diseases, response to treatment; (2) To conduct an epidemiological study of SU as a manifestation of urticarial ADRs that led to hospitalization in the Clinic for the period 2013 - 2019 on: the incidence of urticarial ADRs; demographic characteristics of patients; the drugs induced or aggravated SU; latent period, type and severity of urticarial ADRs; (3) To compare urticarial ADRs such as acute or chronic SU and study associations in terms of demographic characteristics, smoking, alcohol consumption, clinical manifestations (urticaria, angioedema or both), of laboratory results and registered comorbidities; (4) To create an algorithm for therapeutic management in patients with SU (acute and chronic) in real clinical practice and analyze the possibilities for optimal therapeutic response and cure; (5) To perform a comparative analysis of data from dermatological studies in Bulgaria dating from the 60<sup>s</sup> of last century to the present on the etiological factors and therapeutic management in patients with SU with the results from the dissertation.

**Material and methods:** An open retro- and prospective observational non-invasive study was performed, based on a review of data from medical records (history of illness and/or epicrisis) of patients with SU hospitalized in Clinic of Skin and Venereal Diseases, UMHAT, Stara Zagora. The study included 213 patients, out of a total of 4016 hospitalized patients. In accordance with the dynamic changes in the hospital care system (in terms of hospitalization without or under clinical pathways) two periods were defined: (1) From 2004 to 2005 (period A): the study group included 59 patients with SU from a total of 462 hospitalized patients; (2) From 2013 to 2019 (period B): the study group

included 154 patients with SU (Generalized drug rash - urticarial ADR) out of a total of 3554 hospitalized patients.

### **Results and conclusions:**

- (1) A high frequency of SU was found in the study population – 5,3%. The difference between period A (2004 - 2005) - 12.8% and period B (2013 - 2019) – 4,3% can be explained by the introduction of clinical pathways.
- (2) In both periods of the study there is equal prevalence of females (women to men = 3:1). The average age of the studied contingent is 49,1 years.
- (3) Simultaneous use of four or more drugs for systemic use is found in a significant proportion of patients – 31,5%.
- (4) The most common drugs suspected of triggering/aggravating SU are those of class M (musculoskeletal system) and class N (nervous system) – 58,2%, followed by class C (cardiovascular system) – 30,2% and class J (anti-infectives for systemic use) – 13,7%.
- (5) When comparing urticarial ADRs such as acute or chronic SU, the association with regard to leukocytosis, neutrophilia, clinical severity and type of ADR according to the Naranjo algorithm is statistically significant in acute SU ( $p < 0,05$ ), which is in favor of phenotypic and endotypic differences in SU.
- (6) The presence of infection of the gastrointestinal tract with *H. pylori* was detected serologically in 37,6% of patients with acute SU and in 39.6% with chronic SU. These close results could reflect the steady spread of infection in the population, or support the hypothesis of the role of *H. pylori* infection as a contributing factor to the onset and chronicity of SU.
- (7) In patients with acute or chronic SU, the association with genital infection in women (bacterial vaginosis and candidiasis), is statistically significant ( $p < 0,05$ ) and can be considered as a co-etiological factor requiring etiological treatment.
- (8) Patients with urticarial ADRs and concomitant diseases require an interdisciplinary approach with regard to the screening for associated thyroid disease, prescribing alternative cardiac therapy or etiological therapy for extracutaneous infections.
- (9) Urticarial ADRs require systemic therapy regardless of drug discontinuation.
- (10) The need for drug therapy and hospitalization in severe cases of acute SU or exacerbated chronic SU are some of the factors contributing to the overall socio-economic burden of ADRs including urticaria.
- (11) There is clinical recovery in 50,7% of the patients (acute SU – 60,2%, chronic SU - 34%), and clinical improvement in 49,3% (acute SU – 39,8%; chronic SU - 66%). Long-term treatment with antihistamines is recommended, since for the time being, treatment with biologicals - the next step of the international guidelines is not possible.

**Key words:** spontaneous urticaria, adverse drug reactions, antihistamines