

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА**

Ръководител: проф. д-р ХРИСТИНА МИХАЙЛОВА, доктор

Д-р Евгени Ивайлов Станев

Термовизиография при кожно-алергична диагностика

Научна специалност:

„Терапевтична дентална медицина“

ДИСЕРТАЦИЯ

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

Научен ръководител:

доц. д-р Мария Стоянова Денчева, доктор

София, 2020 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	
ВЪВЕДЕНИЕ.....	
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	
1. Исторически преглед на приложението на термовизиографията	
2. Приложения на термовизионната диагностика.....	
3. Инфрачервено лъчение.....	
4. Характеристика на термалните сензори	
5. Характеристики на кожата, свързани с термовизионната диагностика	
6. Фактори, влияещи върху термовизионната диагностика.....	
7. Условия за термовизионно изследване	
8. Видове термовизиография	
9. Обработване на образа.....	
10. Приложение на термовизиографията в медицина	
11. Приложение на термовизиографията в денталната медицина	
12. Приложение на термовизиографията при кожно-алергични тестове	
13. Обобщение и нерешени проблеми, предпоставки за разработване на дисертационния труд	
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	
МАТЕРИАЛ	
Материал по задача 1	
Материал по задача 2	
Материал по задача 3	
МЕТОДИ.....	
Методи по задача 1	
Методи по задача 2	
Методи по задача 3	
Статистически методи	
РЕЗУЛТАТИ.....	
1. Резултати по задача 1	
2. Резултати по задача 2.....	
2.1. Резултати по подзадача 2.1.....	
2.2. Резултати по подзадача 2.2.....	
2. Резултати по задача 3.....	

ОБСЪЖДАНЕ	
1. Обсъждане по задача 1	
2. Обсъждане по задача 2	
3. Обсъждане по задача 3	
4. Общо обсъждане	
ИЗВОДИ	
ПРИНОСИ	
БИБЛИОГРАФИЯ	
ПРИЛОЖЕНИЯ	

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Ап	– най-голям диаметър на папулата
Ае	– еритема
Дп	– среден размер на папулата
Де	– среден размер на еритема
КАП	– кожно-алергична проба
КОД	– кожно-алергична диагностика
НЦЗПБ	– Национален център по заразни и паразитни болести
Ar (area)	– мястото, където е поставен локалният анестетик
Av (average temperature)	– средна температура за дадената област
BMI	– body mass index
d	– разлика между две числа
IgE	– имуноглобулин от група Е
Max (maximal temperature)	– максимална температура за дадената област
Neg (negative control)	– отрицателната контрола
NETD	
(Noise Equivalent Temperature Difference)	– термочувствителност
Pos (positive control)	– положителна контрола
SD	– стандартно отклонение

ВЪВЕДЕНИЕ

Кожно-алергичните тестове са важен инструмент при диагностицирането на много алергични заболявания. Prick тестът и интрадермалните проби все още са крайъгълният камък в диагнозата на IgE медирана (тип 1) алергия. И двата са често прилагани, защото са лесни за изпълнение, евтини, позволяват бързо отчитане и са идеално средство за диагностика дори при трудно подвижни пациенти. Интрадермалният тест е с по-висока чувствителност и позволява чрез титриране на различни концентрации на алергени много точна оценка на нивото на сенсibiliзация. Той е класическият диагностичен метод за изследване на сенсibiliзацията към инхалаторни алергени като домашен прах, акари, домашни любимци, хранителни алергени, пчелна отрова и други. Епикутантните тестове се използват при пациенти със съмнение за алергия от тип 4 по класификацията на Coombs и Gell. Те се прилагат за изследване на хаптени, които са в състава на денталните материали [51].

В денталната клинична алергология Prick тест се използва за определяне на сенсibiliзацията към локални анестетици. Интрадермалният тест се прилага в общата алергология.

Въпреки многото предимства на тези три теста, съществуват недостатъци, свързани с тяхното отчитане. Това е субективен процес. При Prick и интрадермалните тестове окомерно се отчита размерът на папулата и еритема в милиметри. При епикутантните проби се отчита наличието на еритем, папула и везикули. Необходимо е клиницистът да има познания и натрупан практически опит, за да може да отчете правилно кожните реакции. Ето защо методи, които подпомагат това стандартно отчитане, в практиката са много полезни. Такъв съвременен метод е и термовизиографията. Тя намира широко приложение в различни сфери на живота – строителство, военно дело, сигурност, здравеопазване и дентална медицина.

Термовизиографията отчита температурни изменения с различен произход, включително настъпили вследствие на алергично възпаление. Отчитането на алергичните реакции с термовизиографско заснемане може да подпомогне диагностичния процес, като даде повече информация за температурата в зоната на кожата, където е извършен тестът. Това би обективизирало разчитането на реакциите и би подпомогнало клинициста в ежедневната му практика. Методът е бърз, неинвазивен и може да съпровожда стандартното отчитане на кожно-алергичните реакции.

Все още няма достатъчно изследвания, които да дават информация за температурата на кожата и промяната ѝ при различни по сила позитивни кожно-алергични реакции. Недостатъчните знания по темата са повод за разработване на настоящия дисертационен труд с надеждата, че така ще се допринесе за изясняване на ползите от приложението на термовизиография при отчитането на кожно-алергични проби.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Термовизиографията е метод за визуализиране на измененията в температурата на повърхността на изследвания обект.

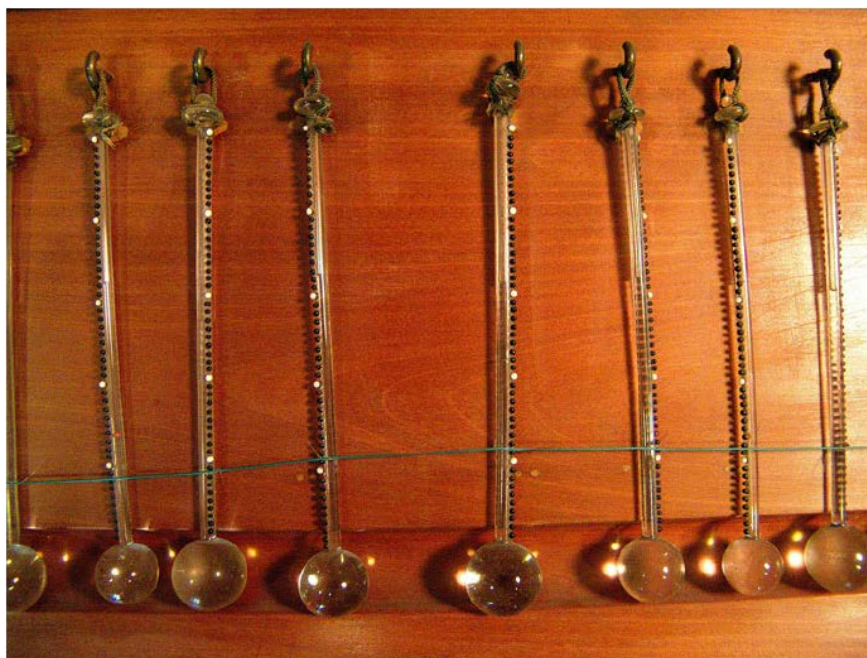
Запазването на постоянна телесна температура в човешкото тяло е важен елемент на хомеостазата. В този процес участват различни механизми като: издишването на топъл въздух, треперенето на тялото и изпарението на потта от кожата. Науката, която се занимава с биотермичните процеси, се нарича термология. Тя изучава възможностите за оценка на здравето или за наличието на даден вид заболяване чрез изучаване на промяната в температурата [25].

През годините са използвани различни уреди за измерване на температурата – живачни и дигитални термометри, термодвойки и системи с течен кристал. Ако дадено заболяване причинява промяна на температурата и тази промяна е достатъчна, за да се отрази и на температурата на кожата на пациента, то тя може да бъде отчетена с термовизионна камера. Методът е известен с различни имена: термография, термовизиография, термовизия. Състои се в измерване на инфрачервеното излъчване от повърхността на кожата. Информацията се обработва с помощта на специализиран софтуер, на базата на който се получава двумерен цветнокодиран образ по определена скала. Всеки цвят съответства на даден температурен диапазон. Всеки пиксел на изображението съответства на температурата в дадена точка от заснетата повърхност. Анализът на образа показва, дали повърхностната температура е в норма или има отклонения, които са причинени от патологичен процес [156].

1. Исторически преглед на приложението на термовизиографията

Още Хипократ забелязва връзката между здравето и температурата. Върху кожата на болния се поставяла кал и се изчаквало тя да изсъхне. Колкото по-бързо изсъхне – толкова по-висока е температурата в даденото място. Този субективен метод се прилага чак до 16-и век, когато Галилей създава своя термоскоп. Това е стъклена тръбичка, пълна с живак, която за разлика от термометъра не е разградена.

След Галилей развитието на термометрите е слабо. Стъкларите във Флоренция създават разнообразни форми на стъклени термометри, които могат да бъдат прикрепяни към тялото на пациента – фиг. 1.



Фиг. 1. Старинни термометри от Флоренция [25]

Huygens, Roemer и Fahrenheit отчитат нуждата от калибриране на скалите за отчитане на температурата в края на 17-и и началото на 18-и век. Celsius предлага скала, която използва температурата на замръзване и температурата на завиране на водата. Интересно е, че той предлага температурата на замръзване да се счита за 100, а температурата на завиране на водата – за 0 градуса. Едва през 1750 г. датският биолог Linnaeus предлага обратния вариант, който прилагаме и до днес.

Температурата не може да бъде измерена непосредствено. Измерването ѝ се осъществява по метода на сравнението на нагриването на две тела (напр. пациент и термометър), при което се използва определено физично свойство, зависещо от температурата.

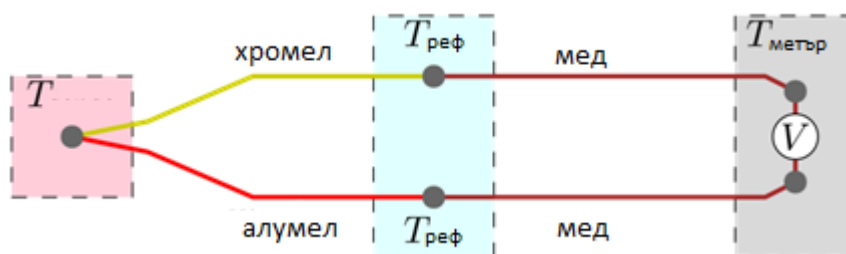
Веществото, което се избира за измерване на температурата, се нарича термометрично вещество, а неговите параметри, по промените на които се съди за изменението на температурата – термометрични величини.

В днешно време се прилагат три основни физични принципа за измерване на температурата. При първия метод се измерва топлинното излъчване на нагретите тела. При втория се определя температурата на средата чрез измерване на някои, зависещи от нея, физични характеристики. При третия метод се използва свойството топлообмен на телата. Допълнително методите за измерване на температура се разделят на две основни групи: контактни и безконтактни. При контактните методи обмяната на енергия между средата и термометричното вещество се базира на топлопроводимостта,

а при безконтактните – на топлинно или друг вид излъчване. Контактен метод е измерването на някои, зависещи от температурата, физични характеристики на термометричните тела, поставени в средата и приемащи нейната температура посредством топлообмен, и изисква контакт между обекта и сензора. Безконтактен метод е измерването на топлинното излъчване на нагретите тела, т.е. отчитане на инфрачервеното лъчение, което достига до сензора [54]. Нагретите тела излъчват лъчиста енергия във вид на електромагнитни вълни с различна дължина. При сравнително ниски температури, до 500°C , основно се излъчва електромагнитно лъчение от инфрачервения спектър.

Термометърът, който е използван в клиничната практика и до днес, е създаден от Carl Wunderlich през 1868 година. Той е с ограничена скала, в средата на която е средната човешка температура – 37° по Целзий или $98,4^{\circ}$ по Фаренхайт. Неговата дисертация относно човешката температура при болен и здрав пациент се счита за шедевър, постигнат след много години упорит труд. Той прави ежедневни измервания на всички свои пациенти, а понякога и два, и три пъти дневно. Значимостта на телесната температура се базира на факта, че хората са хомотермни организми (способни са да поддържат постоянна телесна температура, различна от околната). Това е изключително важно за поддържане на вътрешната хомеостаза, независимо от условията на околната среда. Промяна в температурата с няколко градуса нагоре или надолу е недвусмислен индикатор за нарушение в нормалните физиологични процеси. Това може да доведе и до промяна в биохимичните процеси в организма [168].

Днес употребата на стъклени термометри е намаляла заради навлизането на по-съвременни методи за отчитане на температурата. Един от тях е измерване с термодвойки. При тях се свързва верига от няколко метала и волт-метър, както е представено на фиг. 2.



Фиг. 2. Схема на термодвойка (хромел – сплав от 90% никел и 10% хром; алумел – сплав 95% никел, 2% манган, 2% алуминий; 1% силиций). Измереният волтаж

(V) се използва за изчисляване на температурата на обекта (T), като се използва известната температура на друг обект (Треф.)

Сензорите за отчитане на температурата с течен кристал навлизат през 60-те години на миналия век. Първоначално кожата се е покривала с черна боя, а кристалната субстанция се е поставяла направо върху нея. При тази практика могат да се видят три-четири цвята. Впоследствие се изработват пластични листове с холестеринови естери, разположени вътре, и се поставят върху кожата на пациента. По-късно тези листове се монтират върху мека латексова база. Навлизането на цветната фотография спомага за документиране на отчетените резултати. Тази система е подходяща за многократна употреба и не е скъпа, въпреки че след 1-2 години чувствителността намалява. – фиг. 3.



Фиг. 3. Снимка на поставена плака върху чаша с топла вода

При отчитането на температурата на телата се измерва количеството топлина, което те излъчват. През 1698 г. John Della Porta установява, че когато една свещ е запалена и поставена пред сребърен съд в църквата, той усеща топлината с лицето си. Ако обаче сребърният съд бъде преместен – усещането за топлина се променя. Това предполага, че освен топлина, свещта е източник и на лъчи, които се отразяват от сребърната повърхност.

Инфрарчервеното излъчване е открито доста по-късно – през 1800 година, от сър William Herschel. В серия от няколко прецизно изпълнени експеримента той установява, че съществува „тъмна топлина“, която обаче има свойства, подобни на тези на видимата светлина при определени условия. Неговият син – John Herschel, повтаря опитите на баща си след неговата смърт и успява да създаде образ, което нарича „термограма“. Термин, използван и до днес, при получаване на образ от инфрарчервени

лъчи. С помощта на леща той насочва слънчевата светлина към алкохолна суспензия с въглеродни частици, за да получи образ [137].

Първото инфрачервено излъчване от човешко тяло, което е заснето, става през 1929 г. от Czerny [46]. През 1940 г. е създаден първият електронен сензор за инфрачервено лъчение, а през 1945 г. за нуждите на военните е създадено устройство с индиев антимионид. За работата е бил нужен течен азот, затова вместо за военни цели е изпратено в болниците: Мидълсекс в Лондон, в Кралската национална болница и в Бат – за диагностициране на ревматоиден артрит. Наречено е Pyroscan. По време на войната във Виетнам е създаден Pyroscan 2, който навлиза в медицината през 1962 година. При него се използва механично сканиране на образа и след 2-5 минути се получава образът.

В Германия Schwamm и Reeh създават единичен инфрачервен детектор за последователно измерване на топлината в различни части на тялото. Те са основатели на Германското дружество за термография и регулационна медицина (Deutsche Gesellschaft für Thermographie и Regulationsmedizin) [147].

През 70-те години на 20 в. американските военни финансират създаването на детектор с множество елементи, изготвящи масив от информация и впоследствие – образ в реално време. Това води до създаване на системата Forward Looking InfraRed (FLIR), която можела да засича топли обекти през дим и мъгла.

Със системата AGA тип 665 Berry и Yemm изследват лицето на пациенти с мандибуларна дисфункция. Системата представлява първоначален вариант на инфрачервената камера [36].

През 1976 г. Gautherie и Gros изследват възможностите на инфрачервената термография при диагностика и лечение на карцином на гърдата. Изследвани са над 58 000 жени [67].

2. Приложения на термовизионната диагностика

Термовизионните изследвания намират голямо приложение в различни области, които са разгледани в следващите няколко раздела. Температурата на обект във външна среда се измерва с мобилни термовизионни камери (фиг. 4, 5).



Фиг. 4. Термовизионна камера [89]



Фиг. 5. Термовизионна камера [84]

Термовизионните камери могат да бъдат част от летателни апарати като дронове (фиг. 6).



Фиг. 6. Дрон с термовизионна камера [88]

Съществуват и модели, съвместими с мобилни апарати (фиг. 7).



Фиг. 7. Термовизионна камера, съвместима с мобилен апарат [85]

2.1. Приложение в строителството и индустрията

Термовизиографията се прилага за откриване на проблеми с термоизолацията на сгради. Може да се използва за откриване на термити в стари постройки. Използва се и при съмнения за изтичане на газ. Термовизионният образ е студена зона, подобна на облак около мястото на теча.

В индустрията с помощта на термокамера се проследява работата на машините. Местата, където температурата е повишена, са проблемни и изискват преглед и ремонт, преди да се стигне до счупване на съоръжението. По този начин се предотвратяват инциденти и повреди – фиг. 8 [64].



Фиг. 8. Детекция на изтичане на газ с термокамера

2.2. Приложение в сферата на сигурността

Термокамерите се използват за откриване на хора. Те не се нуждаят от видима светлина, което е предимство пред стандартните камери. Освен фиксирането на лицата, се установява и тяхната дейност. Някои камери имат специализиран софтуер, с който определят бройката на хората, които са заснети, както и скоростта на движението им. По време на екстремни ситуации с помощта на инфрачервени камери се установява и наличието на паднали хора сред тълпа, което помага да им се окаже навременна помощ. Структурата на тялото в зоната на термографското заснемане се разпознава от специализирания софтуер и се подава информация за мястото на падналия човек [54].

Роботи с монтирани термовизионни камери се използват при търсене на хора след природни катаклизми или терористични актове през нощта. Термокамери, монтирани към автомобили, се използват за засичане на пешеходци както през деня, така и през нощта, с което се намалява броят на пътните инциденти [54].

Термокамерите могат да засичат изстрел с оръжие. Могат да бъдат използвани за откриването на заложені мини. Мината променя температурата на повърхността и това може да бъде отчетено от термокамерата [54].

2.3. Приложение във ветеринарната медицина

Топлокръвните животни, подобно на хората, се стремят към запазване на постоянна телесна температура. Това ги прави видими при термографско заснемане. Превръщайки храната в енергия, те произвеждат необходимата топлина. Улавянето на температурата от термокамера зависи от наличието на косина, косми, пера или други образувания по повърхността на кожата. Температурното разпределение зависи от циркулацията на кръвта.

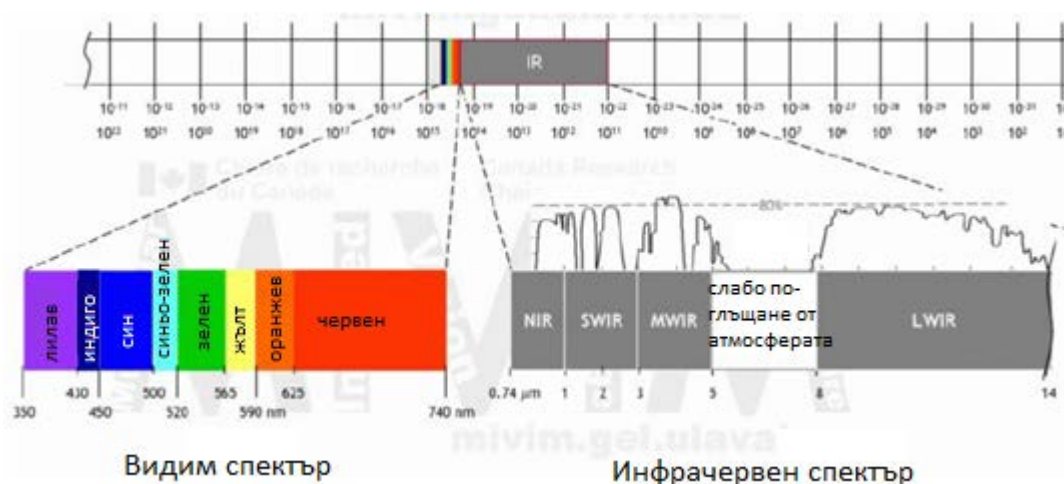
При изследване на диви животни, с помощта на термокамера могат да се правят изводи за здравето им, тяхната терморегулация, поведението им и други характеристики. Заболяванията са свързани с нарушения на терморегулацията. При наранявания възникват възпаления, при които локалната температура се повишава.

С помощта на термовизия могат да се определят нивата на стрес при животните. Това е важно за качеството на месото им. Warriss и колектив изследват температурата на ушите на прасета и доказват връзката между нея и нивата на кортизол [164].

Диагностиката и проследяването на лечението във ветеринарните клиники може да бъде правено с термовизионно заснемане. В изследване на Robert и колектив се доказва успешното диференциране на котки с хипертиреоидизъм от здрави контроли [163]. Infernuso и колектив използват метода за откриване на някои ставни заболявания при кучета [90].

3. Инфрачервено лъчение

Инфрачервеното лъчение е характерно за всички обекти с температура, висока от абсолютната нула. То е част от електромагнитния спектър и се разполага между видимия спектър и областта на микровълните, както е показано на фиг. 9.

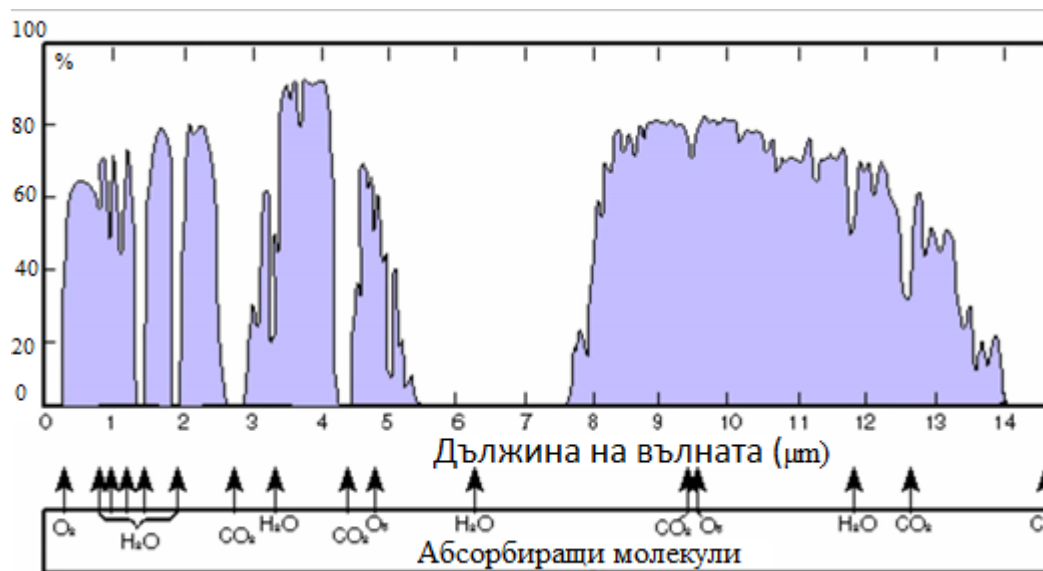


Фиг. 9. Видим и инфрачервен спектър

Инфрачервеният спектър може да бъде разделен на няколко области в зависимост от дължината на вълната:

- Близка инфрачервена област: Near infrared (NIR) 0.7-1.4 μm
- Късовълнова инфрачервена област: Short-wavelength infrared (SWIR) 1.4-3 μm
- Средновълнова инфрачервена област: Mid-wavelength infrared (MWIR) 3-8 μm
- Дълговълнова инфрачервена област: Long-wavelength infrared (LWIR) 8-15 μm
- Много дълговълнова инфрачервена област: Far-infrared (FIR) 15-1000 μm

Част от инфрачервеното излъчване се поглъща от молекулите на атмосферата, най-вече от молекулите на водата и въглеродния диоксид. На фиг. 10 се вижда кои вълни от кои молекули се поглъщат. Когато инфрачервените лъчи бъдат поглънати, те не достигат до детектора на инфрачервената камера и не могат да бъдат отчетени. Това води до неточни резултати и е причина да се изследват вълни с друга дължина, които не се поглъщат и безпрепятствено достигат сензорите на камерата.



Фиг. 10. Поглъщане на инфрачервеното излъчване от молекули в атмосферата

Заради абсорбцията (поглъщането) на лъчи между 5 и 8 μm и над 14 μm е излишно камерите да имат детектори за вълни с такава дължина. Целта е да се уловят лъчи с друга дължина на вълната: SWIR (0.7-1.4 μm), MWIR (3-5 μm) LWIR(8-14 μm) [64].

През 1899 г. Макс Планк изказва твърдението, че енергията се излъчва на порции. Той описва качествата на абсолютно черно тяло и неговото излъчване. За изследванията си получава Нобелова награда за физика през 1918 г. Планк установява връзката между излъчваната енергия, температурата и честотата на вълната. На него е назована основната константа, използвана в изчисленията му [106].

Топлинното излъчване на електромагнитни вълни за сметка на вътрешната енергия на веществото има непрекъснат спектър с максимум, чието положение се определя от температурата (T) на излъчващото вещество. Топлинното излъчване е присъщо на всички тела с $T > 0$ Келвин.

При равновесно излъчване разпределението на енергията в спектъра зависи само от T и се определя от закона на Планк:

$$I(\nu) = \frac{2h\nu^3}{c^2} \frac{1}{\exp\left(\frac{h\nu}{kT}\right) - 1}$$

Където:

$I(\nu)$ е енергията за единица време на единица повърхност на единица пространствен ъгъл на единица честота.

Единиците са $[W m^{-2} Hz^{-1} sr^{-1}]$;

ν е честотата

T е температурата на абсолютно черното тяло

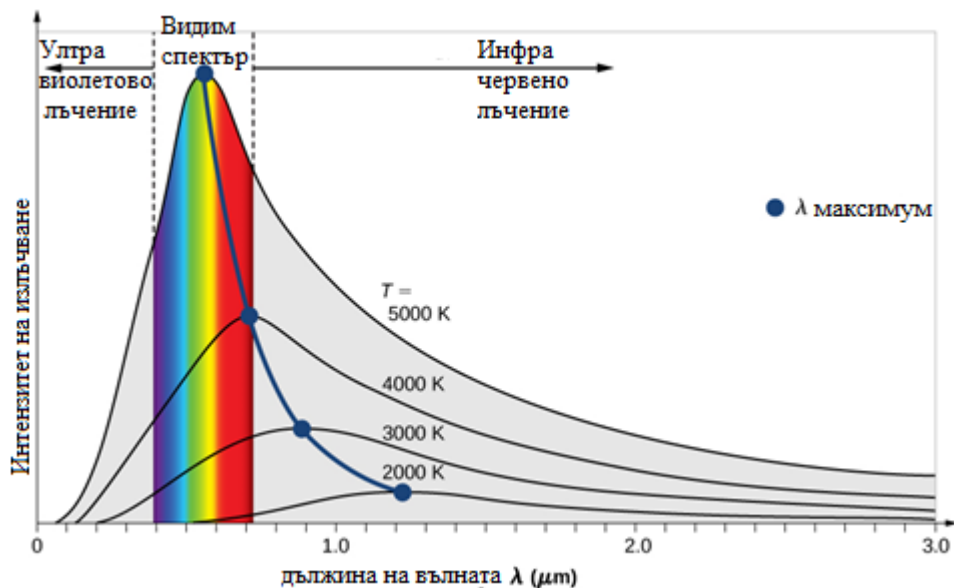
h е константа на Планк:

$$h = 6.626\ 068\ 96(33) \times 10^{-34}$$

c е скоростта на светлината

k е константа на Болцман.

Излъчването, което се получава при дадена температура, се описва със закона на Планк, определящ разпределението на енергията, излъчвана от абсолютно черно тяло (равновесно излъчване) по дължини на вълните в спектъра – фиг. 11. При изключително топли предмети, например силно нагорещено желязо, излъчването навлиза във видимия спектър – фиг. 12 [64].



Фиг. 11. Графично представяне на закона на Планк за излъчване на абсолютно черно тяло



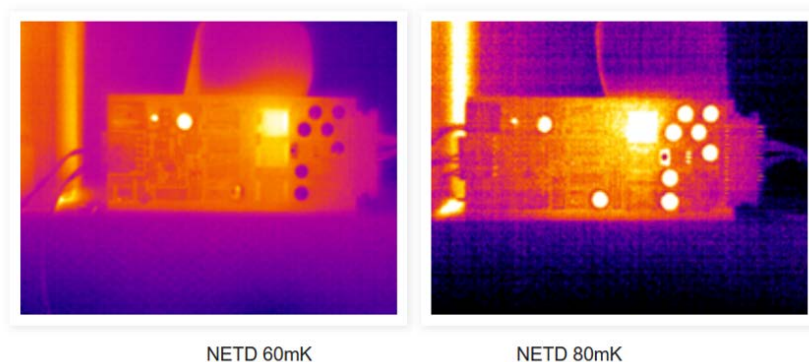
Фиг. 12. Нагорещено желязо, излъчващо в областта на видимия спектър

4. Характеристика на термалните сензори

За регистрацията на инфрачервените лъчи се използват два основни типа сензори: първите са калибрирани за измервания в областта на средния инфрачервен спектър, т.е. 3-5 μm дължина на вълната, а вторите – в областта на дългите вълни от инфрачервения спектър 8-12 μm . И двата типа сензори са еднакво подходящи за целите на медицината. Първите са по-често прилагани, защото имат по-добра разделителна способност, спрямо вторите. Друго тяхно качество е, че са чувствителни и към част от вълните, с дължини в областта на видимия спектър. По този причина има изискване при заснемане пациентът да не бъде изложен на пряка слънчева светлина или на светлината на крушка с нажежаема жичка.

Трите най-важни параметъра за термичните сензори са чувствителност, разделителна способност и термочувствителност.

Чувствителността се мери в градуси по Целзий, като средната чувствителност е около една десета от градуса. За целите на медицината средната чувствителност е достатъчна. Патологичните промени изменят температурата с повече от 0,1 градус. **Разделителната способност** се определя от броя на пикселите. Параметърът е подобен на термина разделителна способност, използван в дигиталната фотография. Както 4 мегапикселовата камера, която може да прави по-детайлни снимки от 2 мегапиксела, така и камерите с по-голяма разделителна способност дават по-детайлни снимки. **Термочувствителност** – NETD (Noise Equivalent Temperature Difference), е показател за това какви минимални разлики в топлинното излъчване могат да бъдат регистрирани. Обикновено се измерва в миликелвини (mK) – фиг. 13 [86].



Фиг. 13. Образи на метална пластина, направени с термовизионни камери с различна термочувствителност

5. Характеристики на кожата

Кожата е анатомичен орган на тялото при гръбначните животни. Основните функции са защита от механични въздействия, патогени, загуба на течности, топлоизолация и терморегулация, както и рецептор за част от сетивата.

Структурата на кожата има 3 слоя: епидермис, дерма и подкожна тъкан. Епидермисът е с дебелина от 0,5 до 1,5 mm. Той е най-външният слой. Изграден е от многослоен плосък вроговяващ епител. Дебелината му варира, но средно е около 50 μm . Най-дебел е в областта на стъпалата – около 1,4 mm. Има плътност на клетките около 50 000 кл./ mm^2 . Те са различни видове: кератиноцити (около 95%), меланоцити, лангерхансови клетки, меркелови клетки и недиференцирани дендритни клетки. Въз основа на различията в броя, големината, формата и морфологията на кератиноцитите се различават няколко основни слоя: stratum basale; stratum spinosum; stratum

granulosum; stratum lucidum; stratum corneum. Stratum basale е образуван от клетки, които непрекъснато се делят и избутват старите в по-горните слоеве. В него се срещат клетки (меланоцити), които произвеждат тъмния пигмент меланин. Той поглъща вредните ултравиолетови лъчи от слънчевата светлина и така предпазва клетките в по-дълбоките слоеве на кожата. При продължително излагане на такъв тип лъчение количеството на меланина се увеличава [7, 12].

Дермата е около 15–20% от общата маса на цялото тяло. Разположена е под епидермиса и е изградена предимно от съединителна тъкан. Тя определя здравината на кожата и доставя хранителни вещества към епидермиса. Дебелината ѝ варира около 1 mm, като е най-дебела в областта на гърба и най-тънка – в областта на клепачите. В дермата се намират около 10% от общия кръвен поток. Това има голямо значение за терморегулаторната функция на кожата, както и за ролята ѝ като кръвно депо. През нея кръвта минава значително по-бавно, отколкото през останалите тъкани. Непосредствено под епидермиса дермата образува изпъквания, наречени папили. Те са най-силно изразени по дланите и пръстите и образуват строго индивидуален рисунък. Тази особеност се използва в съдебната медицина и криминалистиката. В различните части на дермата са разположени потните и мастните клетки, както и придатъците на кожата. Дермата се състои от два слоя: папиларен и мрежест.

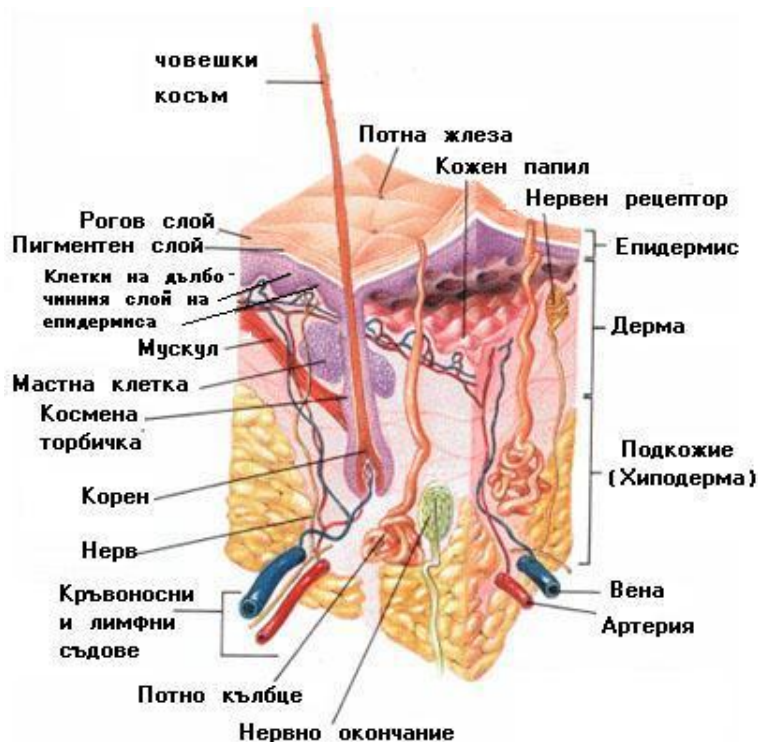
- **Stratum papillare** се разполага в основата на епидермиса и образува към него конусовидни издувания с различна височина – папили. Той е изграден от хлабава влакнеста съединителна тъкан. Тук се разполагат кръвоносни съдове, нерви и чувствителни телца. В този слой има гладкомускулни клетки, които формират мускулите на космите.

- **Stratum reticulare** се състои от уплътнена съединителна тъкан. Клетките са малко на брой и включват фиброцити, мастоцити, хистиоцити, лимфоцити и плазматични клетки.

Придатъците на кожата са космите и ноктите. Те са рогови образувания на епидермиса. Космите покриват цялото тяло с изключение на дланите, ходилата, пръстите и устните. Състоят се от корен, който е разположен в дермата, и ствол, който излиза над повърхността на кожата. Коренът на косъма се намира в космена торбичка, където става нарастването и смазването му.

В подкожието се разполага мрежа от колаген, мастни клетки и през него преминават капилярите, за да достигнат до дермата. Има изолационни свойства и

предпазва организма от загуба на топлина (фиг. 14) [7, 12]. Ето защо изследваните с термовизиография кожни области, не бива да бъдат с гъста космена покривка.



Фиг. 14. Структура на кожата

Дължината на вълната на излъчваното от човешката кожа инфрачервено лъчение е 2-20 μm с пик около 10 μm , независимо от нейния цвят – табл. 1.

Кожа	Излъчване $\epsilon(\lambda)$
Черна кожа (3–12 μm)	0.98 \pm 0.01
Бяла кожа (3–14 μm)	0.97 \pm 0.02
Кожа след изгаряне (3–14 μm)	0.97 \pm 0.02

Табл. 1. Инфрачервено излъчване на различни човешки тъкани при 40⁰ [108]

Въпреки общата структура, кожата при мъжете и жените има различна реактивност, затова при анализ е необходимо да се вземе под внимание полът на пациента [57].

6. Фактори, влияещи върху термовизионната диагностика

Размер на помещението: Минималните размери на помещението трябва да са поне 2 x 3 метра, но за предпочитане е по-голяма стая [135]. Също така трябва да се

избягват помещения с висок таван, защото при тях е трудно да се постигне постоянна температура на въздуха.

Температура на въздуха: Изискването за температура е да бъде в интервала 18-25° C, защото е възможно пациентът да изпита студ при по-ниска температура и да започне да трепери. При по-висока температура е възможно да започне да се поти. Трябва да се избягва задействането на механизмите на терморегулация у пациента, защото те променят температурата му [96]. Bagavathiappan, Saravanan и съавт. препоръчват температурата да е по-висока (22-24° C) при изследване на крайниците, защото тяхната температура е по-ниска. От друга страна, процесите на възпаление са по-ясно различни при по-студена среда (под 20° C) [30]. Garagiola и Gianì определят като най-добра температурата от 21° C [66]. Връзката между температурата на кожата и околната температура е представена чрез математически модели и изследвания, които могат да помогнат при създаването на инструкции за термовизионна диагностика [52, 71, 123].

Период на аклиматизация: Според различните литературни източници периодът на аклиматизация трябва да е с различна продължителност, като варира от 5 до 20 минути. Chudecka и Lubkowska в статия от 2015 г. препоръчват пациентът да престои 20 минути в помещението, преди да бъде направено заснемането му [41]. Roy препоръчва аклиматизацията да бъде 8 минути, последвана от максимум 8 минути на термовизионно заснемане [142]. В проучване от 2014 г. Bouzas Marins, Gomes Moreira и кол. посочват, че нуждата от аклиматизация е различна при мъжете и жените, но тя трябва да бъде поне 10 минути [38].

Влажност: Сравнително малко са източниците, отразяващи влиянието на влажността при термовизионно изследване. IAST препоръчват влажността да е контролирана [96]. Amalu уточнява, че влажността трябва да е така контролирана, че да не предизвиква треперене и изпотяване у пациента [20], но в нито един от двата източника не се посочва конкретна стойност. В литературата повечето автори приемат оптимална влажност в интервала 40–70% [58]. Влажността влияе по два различни начина върху пациента при провеждането на изследването. От една страна, водните частици имат минимална способност да излъчват лъчение от инфрачервения спектър, от друга – имат директен ефект върху влажността на кожата. Съществуват математически модели, показващи влиянието на влажността върху изследването [52]. Atmаса и Yigit считат, че влиянието на влажността не е толкова голямо [29], въпреки че е известна силната връзка между влага и температура [123].

Атмосферно налягане: В повечето изследвания не се обръща внимание на атмосферното налягане. Gómez Carmona определя влиянието на трите фактора – температура, влажност и атмосферно налягане, върху температурата на кожата. Като най-важен фактор той посочва температурата на въздуха ($r = 0.96$), на второ място – атмосферното налягане ($r = 0.54$) и едва на трето място – влажността ($r = 0.05$) [71].

Източници на лъчение: Различните ръководства съветват източниците на инфрачервено лъчение да бъдат изолирани – такива са източници на светлина, климатици, отоплителни уреди, тръби, пренасящи топла вода. Не бива също така да има предмети, отразяващи инфрачервените лъчи, като огледала.

Индивидуални фактори: За разлика от факторите на околната среда, които могат да бъдат контролирани в голяма степен, това е невъзможно по отношение на индивидуалните фактори. Важно е обаче те да бъдат вземани под внимание при анализа на термовизиографията.

Добре е при всяко проучване да се изготви индивидуална анкетна карта в зависимост от това кои от тях оказват влияние върху температурата на изследвания участък [58].

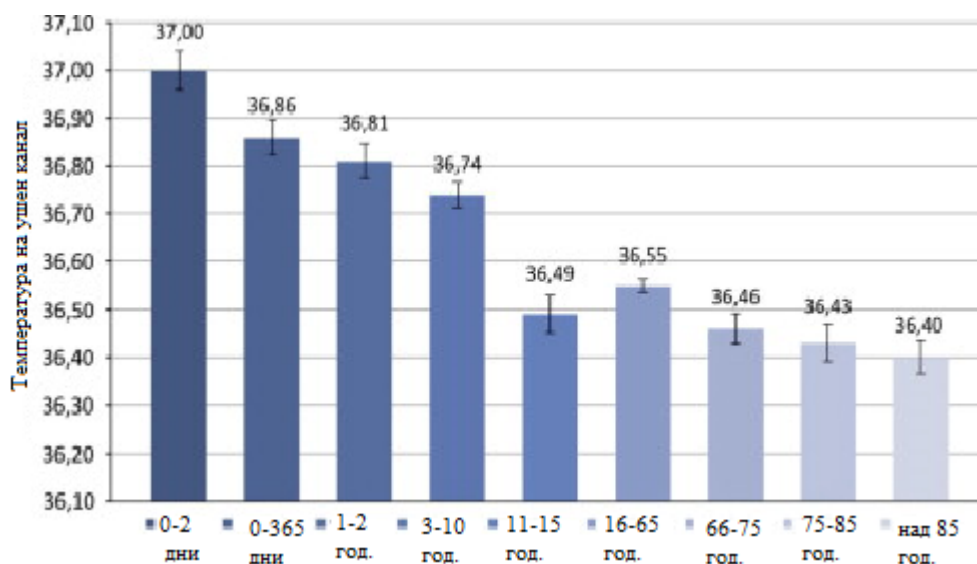
Вътрешни индивидуални фактори: Свързани са с основни биологични и анатомични характеристики на пациента. Данните по отношение на тези фактори са недостатъчни и е необходимо да се направят допълнителни проучвания [79].

Пол: Данните на Hashiguchi, Feng и Tochihara, потвърдени през 2015 г. и от Chudecka и Lubkowska, показват, че температурата на жените е по-висока от тази на мъжете [41, 76]. Това се отнася за температурата, измерена в областта на слепоочията, ректалната температура и температурата на ръцете. Причините не са все още напълно изяснени [34]. Счита се, че това може да се дължи на менструалния цикъл, подкожните мазнини и метаболизма. По време на фоликуларната фаза температурата е с половин градус по-ниска [34]. Не е намерена корелация между BMI и температурата на кожата [40]. В проучване от 2013 г. Fournet установява, че разликата между мъже и жени се дължи в по-голяма степен в разликата в метаболизма спрямо разликата в подкожната мастна тъкан [61].

Друга разлика при половете е, че температурата при мъжете се възстановява по-бързо, отколкото при жените, след температурна стимулация. Naas доказва това, като използва термокамера, с която проследява възстановяването на температурата на ръцете при мъже и жени след охлаждане [73].

През 2012 г. Zaproudina обаче не открива съществено значение на пола спрямо температурата на кожата, изследвана с термовизиография [171].

Възраст: Известна е връзката между възрастта и температурата, но не е ясно, колко силна е тя. Chamberlain изследва 2447 пациенти от различни възрастови групи и установява, че с възрастта температурата се понижава – фиг. 15 [39].



Фиг. 15. Връзка между температурата и възрастта. Като причина се изтъква промяната в метаболизма, а Weinert отбелязва и промените, свързани с циркадния ритъм [165].

Изследването на температурата през неонаталния период с детектори на инфрачервени лъчи може да бъде полезно, за да се установи адаптацията на организма към заобикалящата го среда. Това важи в най-голям степен в периода след раждане според наблюденията на Knobel, Guenther и кол. [102]

При изследване на Zaproudina през 2012 г. на пациенти между 18 и 28 години е отчетено, че възрастовата разлика в този диапазон не е фактор по отношение на температурата [171].

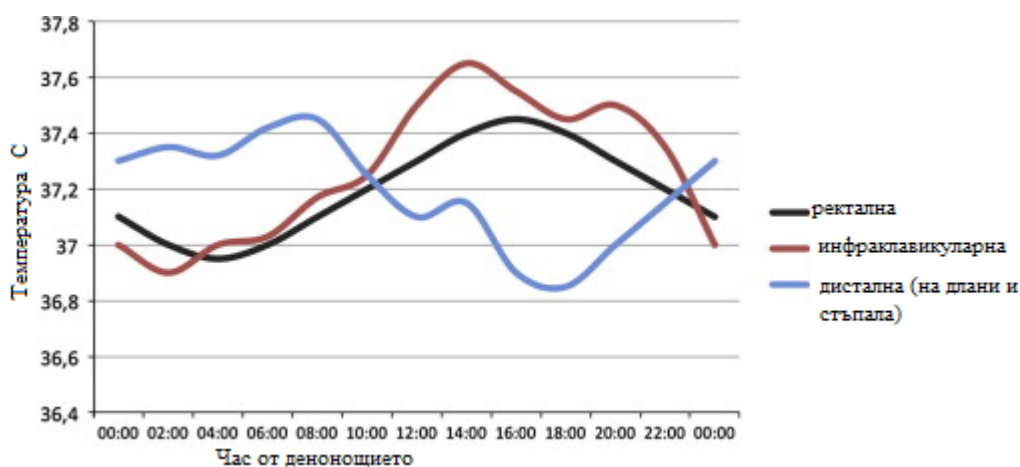
Rasmussen и Mercer изследват през 2004 година връзката между възрастта и бързината на възстановяване на телесната температура след охлаждане. Процесът е по-бавен при възрастни, отколкото при младежи [132].

Антропометрични особености: Индивидуалните анатомични характеристики имат значение за температурата, която тялото излъчва.

Ръст: Известно е, че загубата на температура е пропорционална на площта на кожата. Когато площта е голяма, температурният обмен между кожата и околната среда е по-интензивен [58].

Телесна маса: Високата телесна маса често се дължи на високи нива на телесни мазнини. Glickman-Weiss, Hearo и кол. изследват нейните изолационни свойства [69].

Циркаден ритъм: Интересно е проучването Krauchi и Wirz-Justice, които измерват температурата на три различни области от тялото в различни моменти от денонощието – инфраклавикуларна (T_{гдох}), ректална (T_{ге}) и температура на дланите и стъпалата (T_{дист}). При първите две се наблюдава корелация между температурните промени, докато третата има тъкмо противоположното разпределение в денонощния ритъм – фиг.16. [107]



Фиг. 16. Промени в температурата през различните части на денонощието

Окосменост: Окосмените области са с по-ниска температура, защото камерата отчита температурата на космите, а не на подлежащата под тях кожа. Косъмът е неваскуларизирана структура и на термокамерата се отчита като студен обект. Abate, Di Carlo и кол. препоръчват да се премахне окосмяването на изследваната област 5-6 дни преди термовизиографското изследване [18].

Кожно излъчване: Кожата може да излъчва различни нива на топлина. Цветът на кожата има влияние, но то е малко.

Медицинска история на пациента: Кожата е естествена защитна бариера на човешкия организъм. През живота тя бива изложена на влиянието на различни фактори (слънчеви лъчи, механични и химични травми). Всички те оставят своя отпечатък върху кожата и могат да повлияят на интерпретацията на термовизионната снимка. Хипертермични са зони на кожата, при които се наблюдава възпаление или друг процес, водещ до нарастване на кръвообращението [94]. Хипотермия на кожни зони наблюдаваме при дегенеративни заболявания, тромбози, феномен на Рейно, образуване на неваскуларизирана тъкан на рани [95].

Метаболизъм: Метаболизмът е важен за хомеостазата на организма, но труден за изучаване, обхваща различни реакции, протичащи успоредно. При карцином метаболизмът на тумора е значително по-интензивен от този на околните тъкани. Това позволява да бъде ясно отчетен при термовизионно изследване. При диабет настъпват промени в метаболизма, което води до промяна в температурата на крайниците. Според изследвания на Sivanandam, Anburajan и кол. термовизията е подходящ метод за изследване на диабет тип 2 [108, 149]. При пациенти с висока физическа активност температурата на кожата е по-висока дори 14 часа след тренировка.

Кръвоснабдяване на кожата: Вазоконстрикцията и вазодилатацията се контролират от вегетативна нервна система. Този механизъм на влияние върху кожната температура може да е причина за вариации при различни изследвания.

Генетични фактори: Еволюцията на човека е свързана с генетични промени, които да помогнат за приспособяването му към различни условия на живот. Въпреки разликите в климата в различните области, човешкото тяло се стреми към запазване на хомеостазата. Описани са над 50 гена, свързани с реакции към високите температури, и над 20, свързани с реакции към ниските температури.

Емоционално състояние: Legrand изследва температурата на бузите при приятни и неприятни емоционални състояния [111]. Описани са термовизионните промени при различни емоции, например чувството за вина [56, 92, 93].

Прием на медикаменти: Повечето термовизионни изследвания изискват пациентът да не е приемал медикаменти в дните преди изследването. Доказано е влиянието на стероидните и нестероидните противовъзпалителни средства, медикаментите, влияещи върху кръвното налягане, хормоните, контрацептивите и други.

Алкохол: Mannara, Salvatori и кол. изследват кожната температура с помощта на термовизия след прием на етилов алкохол. Приемът на алкохол се свързва с повишаване на температурата на кожата поради вазодилатация на кръвоносните съдове [115].

Тютюневи изделия: Никотинът има действие на вазоконстриктор, което води до намаляване на температурата на кожата. Той влияе и върху сърдечния ритъм и кръвното налягане. Различните автори съобщават за намаляване на температурата от 0,5 до 3,0 градуса 15 до 30 минути след пушене.

Стимуланти: Кофеинът води до повишаване на температурата на кожата. Проучванията показват повишаване на температурата с 1,7 градуса 15 минути след

прием на кофеин и възвръщане на нормалната температура един час по-късно. Изследванията за влиянието на приема на чай все още са недостатъчни, за да се определи неговото въздействие.

Хранене: Приемът на храна е свързан с повишаване на телесната температура. Тя се възстановява след около 2 часа. Пикът настъпва между 60-ата и 90-ата минута. От значение са количеството и видът на приеманата храна, защото приемът на храна променя метаболизма на организма.

Хидратация: Определени напитки, като газирана вода, шампанско и други, могат да повлияят върху телесната температура. През 2003 г. Ammer, Melnizky и кол. изследват влиянието на шампанското и газираната вода върху температурата на кожата и установяват ролята на консумацията на различни напитки преди термовизионно изследване [22].

Козметични продукти: Редица проучвания препоръчват да не се използват кремове, масла, дезодоранти, антиперспиранти и грим преди термовизионно изследване. Изследванията на Hug, Schmidts и кол. показват охлаждащия ефект на някои медикаменти, които се аплицират върху кожата [81]. Villaseñor-Mora, Sanchez-Marin и кол. установяват, че апликацията на някои продукти може да бъде използвана за по-добро визуализиране на подкожните кръвоносни съдове при термовизионно изследване [162].

Спа процедури: Студените и топлите душеве трябва да се избягват поне няколко часа преди термовизионно заснемане. Същото се отнася до сауната, парната баня и други процедури, които целят промяна в температурата на организма.

Слънчева светлина: Слънцето е източник на светлина и топлина и преките му лъчи трябва да бъдат избягвани при термовизия. Още през 1977 г. Clark, Goff и кол. установяват, че излагането на слънчева светлина за 20 минути повишава температурата на кожата с до 5 градуса [42].

Терапевтични методи: Електротерапията, ултразвуковата терапия, масажът, акупунктурата и акупресурата могат да променят кожната температура, въздействайки по разнообразни механизми. При загряващите терапевтични методи и криотерапията има пряко загряване и охлаждане на кожата [144].

Физическа форма: Инфрачервените камери са добър метод за регистриране на физическата активност и качеството на тренировките. През 2015 г. Priego Quesada, Carpes и кол. установяват, че при продължителна равномерна аеробна тренировка се наблюдава повишаване на температурата на кожата [130]. От друга страна, кратки

тренировки с максимално или минимално натоварване могат да понижат температурата [110].

Големината на мускулите също може да повлияе на регистрираната чрез термовизия температура. През 2015 г. Neves, Bandeira и кол. установяват при изследване, че при мускулестите хора кожата над бицепса и трицепса се затопля в по-голяма степен, отколкото при хората със слабо развита мускулна тъкан [120].

Изпотяване: Течностите могат да повлияят на излъчваната от кожата топлина. Изпотяването е терморегулаторен процес, целящ охлаждане на кожата чрез изпарение на потта. При изпотяване на кожата резултатите от термовизиография могат да бъдат компрометирани.

Технически характеристики: Свързани са с особеностите на термокамерата. През последните десетилетия инфрачервените камери се усъвършенстват, така че резултатите, получени от тях, да са възможно най-точни и да съответстват на температурата на кожата. Разстоянието до камерата и нейният фокус са от значение при изследването и трябва да бъдат документирани.

7. Условия за термовизионно изследване

За термовизионното изследване са важни условията, в които се провежда. Температурата, влажността и движението на въздуха трябва да бъдат с определени параметри. У нас е прието изследването да става при температура 20-24° C, влажност – до 40% , движение на въздуха до 1 m/s, да няма източници на топлина, върху пациента и термовизионната система да не попадат преки слънчеви лъчи или лъчи от силно изкуствено осветление. Други източници препоръчват температурата да е 19-23,5° C [98]. Пациентите не трябва да пушат, да приемат тежки мазни храни и да използват дезодоранти преди изследването [9]. Пациентът трябва да се аклиматизира 10-20 минути в стаята, в която ще се проведе изследването, като дрехите, които покриват областта от кожата, която ще се изследва, трябва да бъдат премахнати.

Fernández-Cuevas и кол. разделят факторите, които влияят на изследването, на три основни групи:

1. Фактори на околната среда: размер на помещението на изследване, температура на въздуха, влажност, атмосферно налягане и източници на лъчение
2. Фактори, свързани с индивида:

2.1. Вътрешни фактори: пол, възраст, антропометрични особености, циркаден ритъм, окосмяване, характеристики на кожата, медицинска история, метаболитни процеси в изследваната зона, кръвоснабдяване, генетични фактори, психологични фактори.

2.2. Външни фактори: прием на храни и лекарства, физическа активност

3. Технически фактори: валидност на изследването, достоверност на изследването, протокол на изследването, характеристики на камерата и софтуера, статистически анализ [58].

В дисертацията на тема „Термодиагностика на фокалната инфекция в лицево-челюстната област“ на Рая Грозданова са определени условията, на които трябва да отговарят пациентите преди термовизионно заснемане [1]:

1. Да не са приемали:

1.1. болкоуспокояващи медикаменти – поне 3 дни;

1.2. противовъзпалителни медикаменти – поне 3 дни;

1.3. антибиотици – поне 7 дни;

1.4. противоалергични медикаменти – поне 5 дни за антихистамини и 15 дни за кортикостероиди;

1.5. сънотворни и невролептици – поне 24 часа.

При условие че доскоро са приемали някои от споменатите медикаменти, тестът се провежда след прекратяване на лечението и период на изчакване поне толкова дни, колкото е продължил приемът им, с цел изчерпване на техния депо ефект.

1. В деня на изследването пациентите да не консумират кафе, черен чай, алкохол, цигари или богати на мазнини храни, които оказват значително влияние върху кръвообращението и терморегулацията.

2. Да са без козметични средства в кожния участък, който ще бъде изследван.

3. Кожата да не бъде бръсната в деня на изследването поради възможност от възникване на микролезии, които могат да доведат до фалшивопозитивни резултати.

4. Мъжете да не са се бръснали в деня на изследването.

5. Да носят актуална ортопантомография, необходима за правилната интерпретация на резултатите.

При термовизиографско изследване на кожно-алергични реакции протоколът се ограничава до т. 3.

7.1. Протоколи за термовизиография

През 2002 г. IACT публикува „Standards and Protocols in Clinical Thermographic Imaging“. В него са включени основните изисквания за термовизионно заснемане в клинична обстановка.

През 2004 г. International Organisation for Standardisation (ISO) публикува стандарт ISO 9886, фокусиран върху измерването на някои физиологични параметри, в това число и температурата на кожата [91].

През 2006 г. Schwarts създава цялостен наръчник, изготвен от членове на американската академия по термология – American Academy of Thermology (AAT).

През 2015 г. Fernández-Cuevas и кол. правят обзор на факторите, които трябва да бъдат взети под внимание при термовизиографска диагностика [58].

Европейската академия по термология – European Association of Thermology (EAT), също има голям принос с множество публикации, целящи да изяснят техническите фактори и да намалят грешките при термовизиография чрез създаване на ясен протокол за работа. Това води до създаване на Glamorgan Protocol [24].

Съществуват и програми като Thermotracker® и ThermoHuman, създадени в Техническият университет – Мадрид, които автоматично очертават и измерват температурите (максимална, минимална, средна и стандартно отклонение) на дадени области.

8. Видове термовизиография

При термовизионен анализ се отчита разпределението на температурата. Тя е неравномерно разпределена, но между лявата и дясната половина на тялото съществува симетрия, защото човешкото тяло е с билатерална симетрия. Изключение правят някои физиологични асиметрии, като при черния дроб. *Температурният градиент* е разликата в температурите на два елемента на изследвания обект. Когато температурният градиент на два симетрични участъка е над 0,4 градуса, температурното разпределение се приема за аномално. Тази стойност е прагът и стойностите над него се приемат за патология. Установен е от Gratt и Sickles през 1995 г. при изследване на клинично здрави пациенти и пациенти с различни лицеви болкови синдроми. Тази стойност за физиологична асиметрия е използвана и от Рая Грозданова в нейната докторска дисертация и е приета от Катедрата по образна и орална диагностика към Факултета по дентална медицина – София [1, 9].

През 1989 г. Pogrel, Yen и кол. оценяват високите диагностични възможности на термовизиографията, но отбелязват големите разлики в температурата при различни здрави контроли. По тази причина стандартизацията на метода се оказва изключително трудна [126, 127].

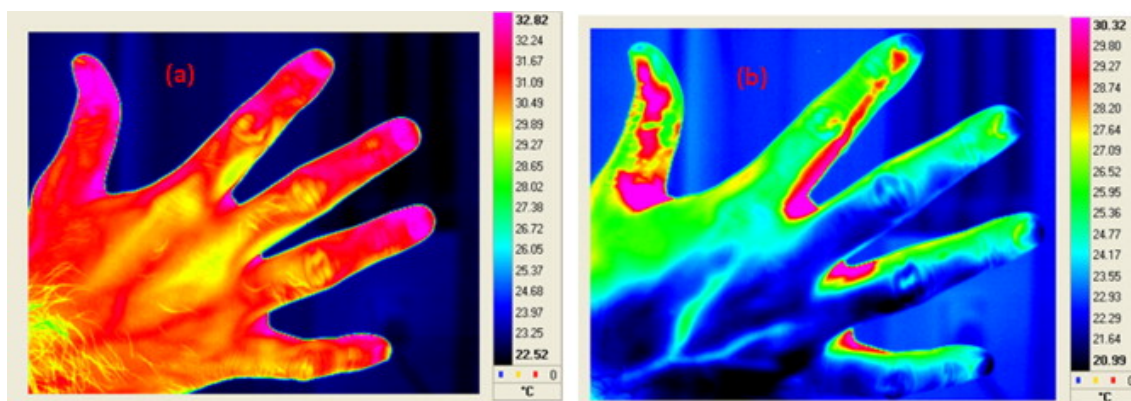
8.1. Пасивна термовизиография

При пасивната термовизиография обектът може да се заснеме в спокойно състояние или след предварителна подготовка в зависимост от целта на изследването. В дадени случаи пациентът трябва да направи дадено упражнение преди заснемането или да бъде заснет по време на тренировка [98].

8.2. Динамична термовизиография

Анализирането на термовизиографски заснемания на един и същ обект през определен период от време се нарича динамична термография. Тя дава представа не само за статуса в даден момент, но и за развитието на процесите в изследваната област. Бива активна (когато се прилагат външни въздействия върху изследвания обект) и пасивна (когато няма външни въздействия) [98].

Динамична телетермография е описана за пръв път от Anbar през 1994 година. За нея има показания при изучаването на физиологията и патофизиологията на сърдечно-съдовата система – фиг. 17 [98].



Фиг. 17. Термографско заснемане на дясна ръка преди и след охлаждане за 1 минута в хладка вода (динамична активна термовизиография) [108]

При активната динамична термография се прави анализ на температурната асиметрия след изстудяване или затопляне на изследваната зона. Заснемането с

термокамера става през определени интервали от време. Този анализ показва скоростта, с която организмът възстановява температурата в изследваната зона. Тук също могат бъдат сравнявани симетрични области и да се установи дали възстановяването протича по различен начин [146,136].

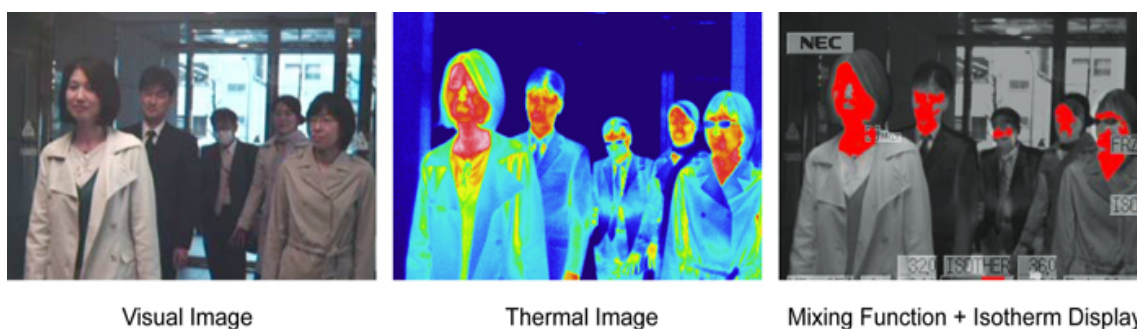
Този тип изследвания може да бъде приложен в реконструктивната хирургия, където често се налага отпрепарирание на ламбо. С помощта на термографията се наблюдава степента на кръвоснабдяване на ламбото както по време на операцията, така и постоперативно [103].

9. Обработване на образа

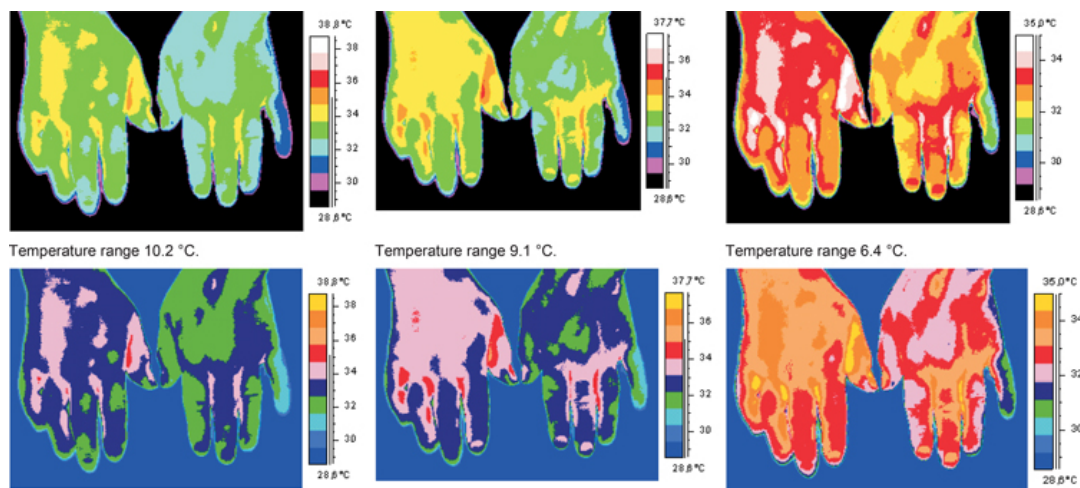
При обработката на образа се избира температурният диапазон, който представлява интерес. За целите на медицината това е температура около 37° C. Избират се максимална и минимална температура, в рамките на които се визуализират изследваните температурни обекти. Колкото по-малка е разликата между двете, толкова по-малки разлики в температурата ще бъдат видими. Това спомага да се отчете дали преходът между студените и топлите зони е плавен или рязък.

С **изотермия** се обозначават зони, в които различните елементи на образа имат сходна температура. При **хипотермия** се наблюдава елемент с ниска температура, а при **хипертермия** – елемент от образа е с повишена температура.

Изотермата е температурен диапазон, разположен между максималната и минималната температура, използван при обработката на образа. Тя се избира, когато се изисква показване на всички полета, които спадат към този диапазон, ясно отграничени спрямо останалия образ. Изотермата може да е с различна ширина. Ако обхваща по-голям температурен диапазон, изотермата обхваща по-голяма част от изображението –фиг. 18, 19.



Фиг. 18. Видим образ; термовизионен образ; хибриден образ с изотерма



Фиг. 19. Различни термовизионни скали

Анализът включва и характеристика на даден обект от човешкото тяло, за който се очаква да бъде с равномерно разпределена температура. Когато в рамките на обекта се очертае зона с намалена температура, тя се означава като хипотермична, ако е с повишена температура – хипертермична. Хипотермията и хипертермията са умерени (температурен градиент до 1 градус), изразени (температурен градиент 1-2 градуса) и силно изразени (температурен градиент над 2 градуса). Когато температурата на обекта е еднаква във всички негови зони, се говори за изотермия [9]. Анализът на термовизионния образ може да бъде допълнен с изследвания като рентгенови снимки в различни центражи, компютърна томография, ехография и други [98].

10. Приложение на термовизиографията в медицината

Американският физиолог J. Hardy доказва, че човешката кожа, независимо от цвета, е високоефективен радиатор с емисивност около 0,98, което е близо до перфектното черно тяло. Нормалната температура на кожата е около 20-30° C и произвежда инфрачервени лъчи с малък интензитет. Те са били трудни за откриване с технологиите, с които са разполагали преди време. K. Lloid Williams доказва през 1961 г., че много от раковите образувания са топли и колкото по-топли са, толкова по-лоша е прогнозата за пациента [166].

Едно от първите приложения на медицинската диагностика е от 1975 г. от R. Lowson, Монреал, Канада. Той забелязва, че температурата на кожата над тумор на гърдата е по-висока от нормалната. Въпреки това навлизането на метода в медицината се забавя заради високата цена на инфрачервените камери [62, 98].

Първоначалните изследвания върху метода започват в Европа, а след това и в САЩ и Япония [68]. През 60-те години на 20 в. темата за термовизията е разисквана на различни конференции, вкл. на New York Academy of Science и Royal National Hospital's conference в Страсбург. През 70-те са публикувани статии, свързани със стандартизацията на метода, а през 1972 г. е основана European Association of Thermography. През 1977 г. е стандартизиран протокол за интерпретиране на образите при пациенти с рак на гърдата [54]. Ammer също създава протокол за термовизиографски изследвания при хора [23] – Приложение 4.

Между 1998 г. и 2002 г. IEEE EMB Magazine (IEEE Engineering in Medicine and Biology) публикува три специални издания, посветени на термографското заснемане. Въпреки тези данни, през 2012 г. здравните власти на Канада заявяват, че методът има недостатъчна клинична стойност при откриването на рак на гърдата и препоръчват мамографията. Има съмнения, че методът може да пропусне някои от болните [157].

В *педиатрията* термовизионното изследване се използва за откриване на фрактури на предмишницата. Зарастването след фрактура протича в три фази, които се асоциират с определена кожна температура. Термовизионното заснемане позволява лечебният процес да бъде проследен [45].

В *онкологията* – за диагностика на кожни тумори и рак на гърдата. Със специален софтуер могат да бъдат създадени и 3D модели на рака на гърдата. По този начин по-лесно могат да се определят точните размери и разположението на тумора [172]. Освен това при химиотерапия може да се установи екстравазация при вливанията [116].

В *съдовата хирургия* термовизията може да бъде използвана за оценка и прогноза на заболявания като системна склероза. В проучване от 2016 г. са изследвани пациенти със системна склероза, заболяване, протичащо с болки, чиято патофизиология все още не е добре изучена. Освен термовизия е използван и методът Doppler imaging (LDI), за да се установят исхемичните компоненти на улцерите по върховете на пръстите и по екстензорната им повърхност. Този тип улцери са свързани с исхемия на кожата вследствие намаленото кръвоснабдяване. Резултатите показват, че термовизията е надежден метод при изследването на кръвоснабдяването на кожата и отчитането на исхемичните участъци [118]. Използва се и за откриване на венозни тромбози и проследяване на хода на кръвоносни съдове.

При изследване на синдром на Рейно термовизионно се отчита по-ниската температура в засегнатите области [21, 47].

В изследване на *метаболитните нарушения* термовизията се използва, за да се оцени наличието на кафява мастна тъкан. Мастната тъкан е изградена основно от мастни клетки, но съдържа и преадипоцити, фибробласти, клетки на васкуларния ендотел, макрофаги. Там се съхранява енергия под формата на липиди, но се осъществяват термоизолационна функция и производство на някои хормони и цитокини като тумор-некротизиращ фактор-алфа. Съществуват два типа мастна тъкан – бяла и кафява. Първата съхранява енергия, докато втората отговаря за телесната температура. Това е важно при борбата със затлъстяването. Изследва се цервикалната супраклавикуларна област, където се намират основни запаси от кафява мастна тъкан, след стимулация с охлаждане. При високи нива на кафявата мастна тъкан се наблюдават значителен разход на енергия, процеси на оксидация и отделяне на топлина, която се регистрира от термокамерата. На база на тези резултати и на факта, че методът е неинвазивен, термовизията се определя като обещаващ метод при изследването на кафявата мастна тъкан [27]. Термовизията отчита всички процеси, свързани с отделяне на топлина, и е достатъчно чувствителна, за да отрази не само процесите в кожата, но и в подкожните пластове. С термовизия може да бъде определен процентът на телесна мазнина и разпределението ѝ. Изследвани са талията, горните и долните крайници на млади жени. Установено е, че температурата на кожата е зависима от процента мазнини във всяка отделна част на тялото [143].

В *пулмологията* термовизията се използва за изследване на температурата на издишания въздух за нуждата на клиничната практика [128].

В *дерматологията* – изследва нарушения на кожата, свързани с изгаряния [21], проследява ефекта от лечението [151].

В *медицинската ергономия* – в изследване от 2017 г. с термовизия е оценено натоварването на опорно-двигателната система на медицинския персонал с оловни престилки, използвани за защита от рентгенови лъчи. Изследвана е температурата в различни области на тялото и е определено натоварването на различни мускулни групи. Всички изследвани мускули са показали значително повишаване на температурата с 0,55-0,95 градуса, като най-натоварени са били трапецовидните и пекторалните, а най-малко – тези на долните крайници [19].

В *ревматологията* – термовизията навлиза още през 70-те години на миналия век за диагностицирането на ревматоиден артрит. Чрез изследване на изотерми (зони, в

които температурата е в определени граници) може да се установи степента на възпаление на ставите [44].

Днес научни изследвания върху термовизиографията се провеждат в много научни институти. В САЩ това са: НИН, John's Hopkins University, University of Houston, University of Texas. Изучават се възможностите на метода при нарушения в кръвоносните съдове, в денталната медицина, неврологията, офталмологията, ендокринологията, дерматологията, за проследяване на ефекта от лъчетерапия, при органни трансплантации, рехабилитацията и други [54].

В Китай методът се използва за диагностициране на сарком на Капоши, рак на гърдата и съдови нарушения. В Япония фокусът е върху нарушения в кръвоснабдяването, рак на гърдата, неврологията, хирургията, спортната медицина. Основната научноизследователска дейност се извършва в Университета в Токио. Там с термовизиографски методи се изучават органната трансплантация и възможностите за приложение на метода в неврологията [54].

В Южна Корея методът навлиза през деветдесетте години на 20-и век. Днес се използват над 450 системи в различни медицински центрове. Изследват се болките в гърба и се проследява лечението им. Има 4 научни института, които изучават метода, като с най-голямо значение е Yonsei College of Medicine [54].

В Обединеното кралство основен център за инфрачервена термовизиография е Университетът Glamorgan. Там се създават стандарти за приложение на метода и обучение за прилагането му. Една от целите е да се създаде база данни, събрани от здрави пациенти. Кралският свободен университет по медицина е специализиран в изследвания на заболявания, при които има нарушение на циркулацията на кръвта, като диабет и синдром на Рейно. Там също се прилага термовизиографията [54].

В Германия методът се използва в Университета в Лайпциг, за да се изследва микроциркулацията при отворена сърдечна хирургия. В EvoBus Daimler Chrysler го използват при скрининг на общото здраве на всички техни служители. В Австрия Ludwig Bizman Research Institute провежда изследвания, свързани с термовизиографията, и издава списанието Thermology International. Методът се ползва и в Главната университетска болница във Виена. В Полша се използват над 50 камери в различни медицински центрове. Методът се изучава във Варшавския университет, в Техническия университет в Гданск, в Университета в Познан, в Университета в Лодж, във Военна болница и други. Изучават се въпроси, свързани с кожните изгаряния,

сърдечната хирургия, денталната медицина, офталмологията, пластичната хирургия [54].

В Италия голяма част от приложението на термовизиографията е в публичното здравеопазване. Използва се при диагностициране на меланома, в ревматологията, анестезиологията и репродуктивната медицина. Университетът G. d'Annunzio има лаборатория за изследване на възможностите за приложение на термовизиографията. Други страни, които изучават и прилагат инфрачервената термовизиография, са Австралия, Норвегия, Русия и някои държави от Южна Америка [54].

11. Приложение на термовизиографията в денталната медицина

Sikdar и сътр. изтъкват следните приложения на термовизиографията в денталната медицина: за диагностика на заболявания на костите и нервите, при ставна болка в темпоромандибуларната става, артрит, остеоартрит, ревматоиден артрит, при мускулни болки, хипер- или хипотонични реакции. Методът може да се прилага за контрол и проследяване след ендодонтско лечение. Тъканните реакции към нови стоматологични материали също могат да се изследват, което прави метода приложим за целите на денталната клинична алергология. Методът е подходящ и за диагностика на възпалителни процеси в лицево-челюстната област, хроничен и остър периодонтит, синусит и за откриване на неоплазми в лицево-челюстна област.

В дисертация от 2012 г. на тема „Термодиагностика на фокалната инфекция в лицево-челюстната област“ Р. Грозданова проучва възможностите, предимствата и недостатъците на екстраоралната и интраоралната термодиагностика в нейния контактен и безконтактен вариант при откриване на полета на смущения (огнища) в лицево-челюстната област, както и за създаване на електронен протокол за регистрацията им. Изводите, които прави, са:

- Регулационната термография по Рост и термовизионното изследване са основни методи за фокална диагностика.
- По отношение на мястото на различните методи в диагностичния протокол регулационната термография като функционален метод на изследване се определя като най-чувствителен.
- Термовизионната диагностика като статичен метод е високочувствителен.

- В случаите, когато прилагането на екстраоралните методи за диагностика са затруднени, инфрачервената термометрия може да се използва като основен метод за диагностика.

Термовизиографията е успешен метод за диагностициране на огнища в лицево-челюстната област, залегнал в учебниците на студентите по дентална медицина и в практиката на специалистите по дентална клинична алергология [2].

Методът се прилага в ендодонтията, за проследяване на оздравителния процес при перодонтити [49]. При лечение на орални лезии с лазер термовизиографията позволява контрол над процеса на зарастване на раневата повърхност [50]. Поставянето на импланти също може да бъде подпомогнато от термовизиографията, с която може да се проследи температурата на костната повърхност, върху която се работи [5].

12. Приложение на термовизиографията при кожно-алергични тестове

12.1. Термовизиография при Prick тест

Кожно-алергичните проби (КАП) са незаменими при диагностика на контактна свръхчувствителност към дентални материали [55]. Те са „златен стандарт“ и остават най-точният метод за диагностика на алергията [13].

При диагностика на реакции от 1-ви тип по класификацията на Coombs и Gell се прилагат перкутанни и интрадермални тестове. Перкутанните са два вида: Prick (проба с убождане) и Scratch (проба с надраскване). При тях алергенът прониква в кожата, но без да се достигат кръвоносните съдове. В дермата се осъществява контакт с мастоцитите.

За пръв път Scratch тестът е описан от Blackly през 1873 г. [37]. При достатъчно добро качество на алергените, перкутанните тестове остават най-точният метод за диагностициране на сенсibiliзация към изследваното вещество [13].

Prick тестът е лесен за изпълнение, отнема кратко време и е показателен за алергии, протичащи по 1-тип [3]. Използва се за доказване на алергии към храни [124], лекарства и биологични агенти [26], кортикостероиди [33], а в денталната медицина – към латекс [8, 169] и местни упойки [35, 97, 105].



Фиг. 20. Prick тест (перкутанен кожно-алергичен тест)

Prick тестът е безопасен за изследваните пациенти. В продължение на 5 години в САЩ е изследвана смъртността след изследване с Prick тест. Резултатите показват, че няма нито един смъртен случай както при здрави пациенти, така и при пациенти с астма или друг вид алергично заболяване [133]. Committee on Allergen Standardization of the American Academy of Allergy and Immunology докладва, че при извършените кожни алергични изследвания от 1945 г. има описани 6 смъртни случая след тестване. При пет от тях тестването е било интрадермално, а само в един от случаите – перкутанно [112]. Въпреки това се наблюдава риск от анафилактични реакции по време на теста в отделни клинични случаи. Счита се, че това са пациенти с анамнеза за предишни инциденти. В единия от посочените случаи пациентът има алергия към киви, а в другия – към риба. И двамата са имали случаи на анафилаксия в миналото след прием на тези алергени и са проявили системни реакции на анафилаксия по време на тестването. Авторите препоръчват при тестване на пациенти с информация за системни алергични реакции в миналото да се вземат всички необходими мерки за намаляване на риска и то да бъде проведено на място, където може да се окаже съответната специализирана помощ [121].

Тестът се провежда с алергени, но включва и две проби с контроли – положителна и отрицателна. Те са необходими, за да се определи реактивността на кожата. Отрицателната контрола може да бъде физиологичен разтвор, дестилирана вода или разтвор на Coca (sodium chloride 0,95%; sodium bicarbonate 0,24%; glycerine 50%; water for injection q.s. to volume) [82].

Реакцията към отрицателната контрола показва отговора на организма към механичната травма. Положителната контрола е разтвор на хистамин. Тя демонстрира реакция към алерген, към който има сенсibiliзация на организма. Хистаминът е медиатор на възпалението, отделян от мастоцитите. За него е известно, че е един от медиаторите на възпалението, но точният му механизъм на действие не е напълно изяснен [70]. При положителна реакция при Prick тест мастоцитите се дегранулират и се наблюдава възпаление, подобно на възпалението на положителната контрола (Histamine dihydrochloride 6 mg/mL; Sodium chloride 0.5%; Sodium bicarbonate 0.275%; glycerine 50.0% (v/v); water for injection q.s. to volume) [83].

Prick тестът може да даде различни по сила реакции в зависимост от мястото, на което е приложен. Стандартното място за изследване е воларната страна на предмишницата. Въпреки това тестът може да бъде проведен и на кожата на гърба, което е подходящо при малки деца. Резултати от изследване на над 50 пациенти показват, че реактивността на кожата на гърба е по-голяма както към хистамина в положителната контрола, така и към изследваните алергени. Това трябва да се има предвид при отчитане на резултатите [119]. Отчитането на реакциите става с измерване на диаметъра на еритема и папулата на реакцията в съответствие с европейските стандарти, табл. 2 [78]. Konstantinou, Bousquet и кол. препоръчват да се измерва най-големият диаметър на реакцията, като основен диагностичен белег [104]. Петрунов и кол. препоръчват да се събере най-големият с най-малкия диаметър на реакцията и сборът им да се раздели на две [13]. Реактивността на кожата към хистамина варира при различните индивиди [53].

Отрицателна реакция – това е реакция, която не се различава от контролата (папула до 3 mm за Prick и Scratch).

Положителна реакция – измерва се диаметърът на папулата и в зависимост от него се определя силата на положителната алергичната реакция [13].

	Най-голям диаметър (mm)	
	Prick, Scratch	Интрадермална
1+ (слаба пол.)	3-5 има еритем	7-10
2+ (положителна)	5-8 по-голям еритем	10-15
3+ (силно положителна)	8-12 по-голям еритем	15-20
4+ (много силно положителна)	Над 12 по-голям еритем	Над 20

Табл. 2. Критерии за стандартно отчитане на Prick тест

Фалшивоположителна реакция – наблюдава се, когато отрицателната контрола се прояви като положителна. Най-често се дължи на нарушения във вегетативната нервна система. При отчитането на резултатите се прави корекция, като от стойностите на пробата се изваждат стойностите на контролата. При пациенти с дермографизъм се наблюдават фалшивоположителни реакции. Дермографизъм е състояние на кожата, при което механичното нараняване предизвиква състояние, подобно на алергична реакция. Получават се папули, понякога и сърбеж на кожата. Обикновено кожата възстановява нормалното си състояние след 15-30 минути, но в някои случаи това може да отнеме часове и дори дни. Състоянието се обяснява с освобождаване на хистамини от мастоцити въпреки липсата на антиген. Дермографизмът може да е свързан със стрес, стегнато облекло, студ, горещина и други фактори. Засяга 1-5% от населението [13]. Mehta, Godse и кол. използват Prick test за доказване на дермографизъм. Те установяват, че дермографизмът е най-честият вид физикална уртикария. За диагностиката на това състояние се използва уред с 4 калибрирани краища. Той се прокарва еднократно по повърхността на предмишницата, като върхът на всеки от краищата му трябва да потъне в кожата. След 10 минути резултатът се отчита [117]. Първият подобен уред е изработен от N. Schoerke и M. Abajian в Германия [145]. При индивиди с атопия засегнатата зона се зачервява, а след 10-15 секунди избледнява и може да остане такава за минута или повече. Феноменът е известен като „бял дермографизъм“ и се счита за анормална васкуларна реакция на кожата на пациенти с атопичен дерматит [65].

Фалшивоотрицателна реакция – това са отрицателни кожно-алергични проби при анамнестични и/или лабораторни данни за сенсibiliзация. Най-честата причина е прием на медикаменти от групата на антихистамините и транквилантите за 3-5 дни.

Кортикостероидите не повлияват ранните реакции, а само късните. При тях положителната контрола се проявява като отрицателна реакция [13].

Хистаминовата контрола достига максимална сила около 10-ата минута. Въпреки това Oppenheimer и Nelson препоръчват времето на отчитане да е на 15-20-а минута [122].

Отчитането на Prick теста може да бъде допълнено с тестове, които да подпомогнат отчитането на реакциите. Такъв е лазер-доплеровият метод, който показва добри резултати. При него се изследва промяната в движението на кръвта на 1 cm разстояние от мястото на поставяне на алергена [161]. Отчитането на алергични проби изисква провеждането на различни тестове за наличието на реакция. Термовизията е един от алтернативните методи за отчитане на алергични проби в допълнение към стандартните. С нейна помощ може да се постигне визуализиране на температурните изменения в тестваните участъци и евентуално потвърждаване или отхвърляне на съмнителни реакции.

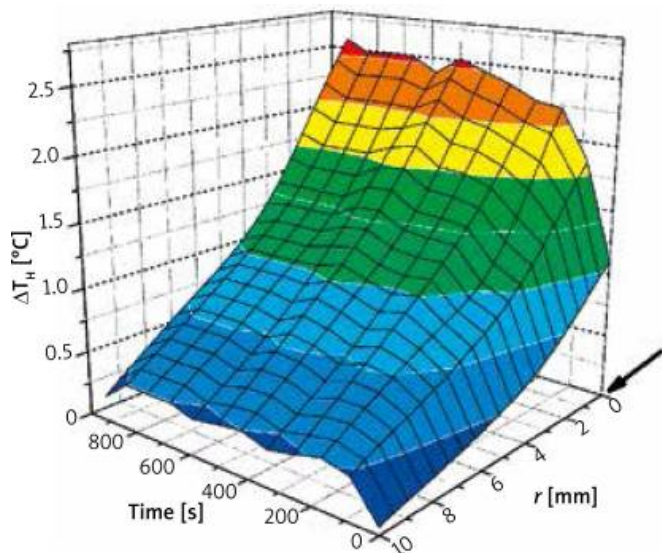
Първите опити за използване на термовизиографията за целите на денталната алергология са от втората половина на миналия век. Phipatanakul и кол. изследват 19 пациенти, разделени в 3 групи: Група 1 – пациенти с бял цвят на кожата, при които тестът се прилага с различни концентрации хистамин; Група 2 – пациенти с бял цвят на кожата с данни за атопия, изследвани към специфични алергени, и Група 3 – афроамериканци с данни за атопия, изследвани към специфични алергени. Условието на средата, където е провеждан тестът, са отговаряли на изискванията за термовизионна диагностика. Тестът е извършван на гърба на пациентите. Отчитането на температурата на кожата е направено преди теста и 15 минути след него. Резултатите в първата група показват корелация между настъпилите температурни промени в кожата и кожните реакции. В някои от изследваните области, където не са отчетени кожни реакции, все пак е наблюдавана промяна в температурата. Във втората група също се наблюдава сходна температурна промяна в областите с кожни реакции. Реакции със сила (++++) се проявяват с температурна разлика от 2,90 (min. 2.04, max. 4.44), реакции със сила (+++) се проявяват с температурна разлика от 1,60 (min. 1.20, max. 2.28), реакции (++) – 1,00 (min 0,9, max 1.14), реакции (+) не са били отчетени, при отрицателната контрола (min. 0, max 0.72). В третата група стандартното отчитане на кожни реакции е било затруднено от тъмния цвят на кожата на пациентите. Температурните разлики, които са били установени, са: реакции (++++) 2,38 (min. 1.76, max 3.28), реакции (+++) 2,04 (min 0.96, max 2.64), реакции (++) 1,29 (min 0,24 max

2.16), реакции към негативна контрола (min 0, max 0.80) [125]. Zuber и кол. изследват възможностите на термографията с течни кристали за оценка на резултатите от Prick тест [173].

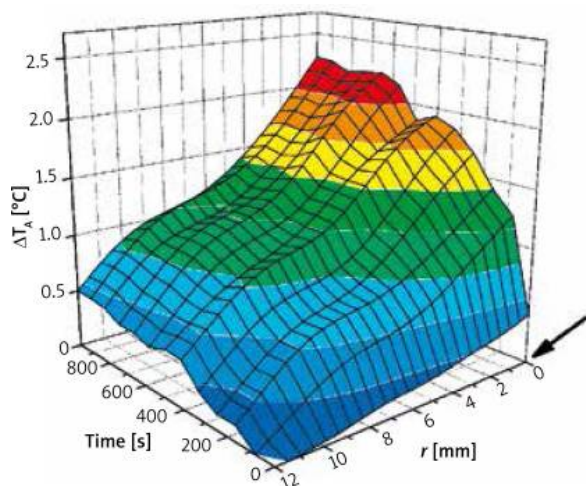
През 1994 г. се прави изследване на реактивността на кожата към хистамин. Отчитането става както визуално, така и с помощта на телетермография. Целта е да се отчетат и други параметри, като големината на зоната на повишаване на температурата и единиците, с които тя се покачва. Наблюденията показват, че реакцията засяга зона с по-голям диаметър от отчетената визуално. Същото проучване установява, че от отчетените параметри еритемът и термографската зона показват постоянство, докато при папулата се наблюдават вариации [53].

През 1997 г. Vagnato и кол. изследват 26 пациенти – 16 със сенсibiliзация към алергена „Parietaria“ и 10 здрави контроли. По капка от алергена и от отрицателна контрола се поставят на предмишницата на всеки един от пациентите и се прави Prick тест. Правят се две заснемания – в началото на теста и 15 min след това. Измерва се разликата в средната температура на областта. Резултатите показали 94% достоверност на метода [31]. Rokita и кол. работят по създаването на математически модел, който да спомага за оценка на силата на реакция в зависимост от генерираната от нея топлина – фиг. 21, 22 [138]. Те сравняват и три различни метода на изследване на реакции от бърз тип: стандартно отчитане с Prick тест, специфичен IgE (ImmunoCAP® system) и термовизионно отчитане на кожни реакции с Prick тест. Изследвани са 51 пациенти с набор от алергени (Allergopharma, Reinbeck, Germany), положителна и отрицателна контрола. Използваната термокамера е VIGO, Warsaw, Poland. Установява се, че реакцията към хистамина не е строго фиксирана около мястото на теста, а леко мигрира в кожата. Част от хистамина се обезврежда от организма по време на теста. Мигрирайки в кожата, хистаминът провокира реакция в повърхностните кръвоносни съдове, което предизвиква еритем и повишаване на температурата. Разпространението на топлината е описано от уравнението на Pennes [80]. Авторите отчитат зоната, в която е настъпила промяна в температурата спрямо същата при положителната контрола. Ако тя е по-малка от зоната на отрицателната контрола – реакцията се приема за отрицателна. Ако е по-голяма от нея, но по-малка от 50% от диаметъра на положителната контрола – приема се за слабо положителна. Ако е между 50 и 90% от зоната на положителната контрола – приема се за положителна. Ако е 90-130% от тази на положителната контрола – приема се за силно положителна и над 130% – екстремно положителна. Резултатите показват висока корелация между стандартното отчитане и

термовизионното. Авторите съобщават, че чувствителността на термовизионното отчитане е по-висока от тази при стандартното, но специфичността е по-ниска. Освен това големината на зоната, която търпи температурно изменение, е по-голяма от еритема, което намалява грешката при отчитане на диаметрите на реакциите [141].



Фиг. 21. Пространствено-времево разпределение на температурата след тест с хистамин (положителна контрола). Точката на влизане на хистамина се маркира със стрелка; r е радиусът на нагрятата зона; а ΔT_H е повишаването на температурата на кожата за положителната контрола. ΔT_H се увеличава с времето и е с най-висока стойност в 800 секунда (14-та минута) [140]



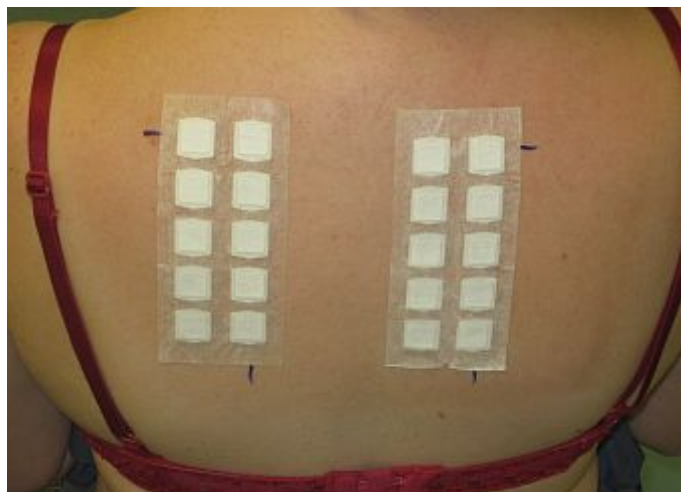
Фиг. 22. Пространствено-времево разпределение на температурата след тест с алерген (положителна алергична реакция). Точката на влизане на алергена се маркира със стрелка; r е радиусът на нагрятата зона; а ΔT_H е повишаването на температурата на кожата. При алергена повишаването на стойността на ΔT_H с времето е сходно с това при положителната контрола, но се достига до по-ниски стойности [140]

Първите термовизионни изследвания на кожно-алергични тестове с термовизиография в България са от 2013 г. от Денчева [4].

През 2015 г. Rokita и кол. изследват 24 пациенти и установяват покачване на температурата при положителната контрола от 1,5 до 4,0 градуса. При изследваните 192 реакции, от които 60 положителни, се установява висока корелация между стандартното и термовизионното отчитане (покачването на средната температура на областта) [139].

12.2. Термовизиография при Patch тест

Patch тестът се използва за диагностика на контактна свръхчувствителност [10, 11, 13]. Създаден е от Joseph Jadassohn през 1895 г. При изпълнението му се следват инструкциите на Европейското общество по контактен дерматит (European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice). Първото издание е от 2012 г. Оттогава то се осъвременява и допълва, за да обобщи наличната информация и най-добрите диагностични практики. Последната версия е от 2015 г. – фиг. 23 [99].



Фиг. 23. Демонстрация на Patch тест

Британската асоциация по дерматология също изготвя препоръки във връзка с провеждането на теста (British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis, 2017). Авторите отбелязват, че чувствителността и специфичността на теста са между 70 и 80%. Отчитането се прави на 2-рия ден и се препоръчва късно отчитане на 4-тия или 7-ия ден. Степенуването на реакциите по сила

и белезите, по които то се прави, съвпада с препоръките на Европейското общество по контактен дерматит. Авторите също така отбеляват трудностите, свързани с превилното отчитане на реакциите и възможностите за погрешна интерпретация [100].

Тестът се извършва след снета алергологично насочена анамнеза, предоставяне на информация за пациента и писмено получаване на неговото информирано съгласие. Използват се стандартизирани алергени за диагностика, като подборът им зависи от анамнестичните данни. Алергените се съхраняват в хладилник според изискванията на производителя.

Шведската компания Chemotechnique diagnostics има разработена скринингова серия алергени, използвани в денталната медицина. Тя включва 20 подбрани алергена, към които се очакват по-чести реакции на свръхчувствителност сред денталния персонал [87].

През 2011 година е разработена и българска серия от 23 алергена по изследователски проект Грант № 22/2011, Медицински университет – София, с колектив от учени от Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) и колеги от Факултет по дентална медицина – София, под ръководството на проф. Киселова с 23 алергена. През 2019 година тази серия е допълнена до 50 алергена с цел покриване в по-голяма степен нуждите за алергологична диагностика в денталната медицина [14].

Алергените на шведската компания са изработени от различни химични съединения, които са компоненти на денталните материали. За разлика от тях българската серия е изработена от цели продукти и съдържа всички химични компоненти на денталния материал [48].

При Patch теста алергените се поставят в камерки, разположени върху лепенка, върху кожата на пациента. Количеството алерген, поставен в камерката, зависи от нейния размер. За камерки с големина 8 mm количеството е около 20 mg [153]. Течните алергени се накапват върху филтърна хартия, разположена в камерата, като количеството е около 15 μ L [63]. Поставянето на алергените в камерките трябва да бъде не по-рано от няколко часа преди теста.

Подготвените камерки с алергените в тях се поставят най-често в горната част на гърба, но могат да бъдат избрани и други места, като мишницата на ръката. Времето за престой на камерките може да бъде различно, но се препоръчва да е 48 часа [99].

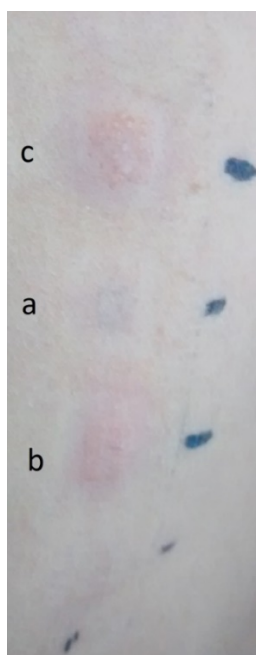
Отчитането на резултатите става, след като лепенката с камерките се отлепи от гърба и се изчакат 15-60 min, за да премине механичната травма от разлепянето на

лепенките. Допълнително отчитане може да се направи след 1-2 дни, както и на седмия ден от поставянето на алергените. Допълнителните отчитания са необходими за потвърждаване на първото отчитане или при алергени с по-късни реакции като аминокликозиди и кортикостероиди [101].

Отчитането на резултатите става по следните критерии – табл. 3, фиг. 24 [99]:

Символ	Морфология	Оценка
-	Липса на реакция	Негативна реакция
?+	Слаб еритем	Съмнителна реакция
+	Еритем, инфилтрат, възможна папула	Слаба позитивна реакция
++	Еритем, инфилтрация, папула, везикули	Силно позитивна реакция
+++	Интензивен еритем, инфилтрат, множество везикули	Екстремно позитивна реакция

Табл. 3. Критерии за оценка на Patch тест при стандартно отчитане



Фиг. 24. Позитивни реакции при Patch тест: а – слабо позитивна; б – силно позитивна; с – екстремно позитивна

Критериите за оценка на реакциите подлежат на интерпретации, а слабите позитивни реакции трудно се разграничават от негативните.

В изследване от 2016 г. на Hassoun, Kheir, Bergman и кол. се проверява доколко Patch тестът е подходящ за диагностика на забавена свръхчувствителност към медикаменти. При диагностиката на този тип реакции няма лабораторни тестове с нужната чувствителност и специфичност. Patch тестът показва висока специфичност и може да се използва за диагностициране на забавена реакция на свръхчувствителност [77].

Съвременните изследвания на алергични заболявания, протичащи по механизма на забавената хиперреактивност (4-ти тип реакции по класификацията на Coombs Gell), използват Patch теста като основен параклиничен метод за диагностика [129, 131, 150].

Patch тестът е подходящ за диагностика на алергия към дентални материали, вкл. амалгама. Алергичната реакция към дентални материали е една от най-честите причини за лихеноидни лезии по оралната лигавица [170].

Имуномедианите реакции от 4-ти тип се характеризират с няколко особености:

1. Необходимо е пациентът да се сенсibiliзира към определения хаптен. Този процес може да изисква определен период от време. Едва тогава може да се наблюдава клинична проява на свръхчувствителност след приложението му.

2. Проявлението на алергични реакции се очаква в малък процент от популацията.

3. Алергичната реакция не зависи от дозата. Въпреки това Стоева установява, че количеството на хаптена в устната кухина във връзка с дентално лечение влияе върху клиничната картина [16].

4. Симптомите преминават постепенно след прекъсване на контакта.

Установяването на тези отличителни белези на алергиите към медикаменти става чрез анализ на медицинската история на пациента. Важно е да се разбере какви медикаменти са прилагани, кога и какви симптоми са наблюдавани [72].

Правени са опити за оптимизиране и на Patch теста с помощта на термовизионна диагностика. При изследване на 30 пациенти с 20 алергена е направена и термовизуална диагностика на областите, където са поставяни алергените. Установена е корелация между получените данни от клиничното и термовизионното отчитане ($p = 0,001$). Абсолютно съвпадение е наблюдавано единствено по отношение на негативните реакции, докато при положителните съвпадението е при 60,7% от

случаите. Проучването отбелязва възможностите на метода, особено в случаите, когато трябва да се разграничат слабо положителни, отрицателни и иритативни реакции [51].

През 1990 г. Baillie и сътр. изследват възможностите на инфрачервената термография при отчитане на Patch тест. Алергените, които се прилагат върху кожата, са:

1. Никелов сулфат, един от алергените, които най-често дават положителен резултат.
2. Натриев лаурил сулфат, който действа като иритант.

Техниката, която те прилагат, може да бъде ползвана и за отчитане на големи групи от пациенти, изследвани с разнообразни алергени. Резултатите показват, че реакциите, които са положителни, се проявяват като по-топли области спрямо околната кожа. Също така се установява, че температурата варира в зависимост от силата на реакцията. Изследвани са реакциите на кожата и към вещества, които не предизвикват алергична реакция. При тях се наблюдава липса на реакция или дори леко охлаждане. Реакциите към иританта не се проявяват с промяна в температурата. Изводът на авторите е, че методът е добър за диференциране на алергичните от иритантните реакции, както и за определяне на интензитета им [32].

Инфрачервената термография не е често прилагана в дерматологията и алергологията. Въпреки това тя представлява интерес, защото е неинвазивен, безболезнен и безконтактен метод, а резултатите могат да бъдат съхранявани и анализирани в зависимост от конкретните цели. Изследване на Laino, 2010 г., демонстрира възможностите на термовизията при отчитане на Patch тест. Изследвани са 34 пациенти с данни за алергия към никел и 30 контроли. Прилаганите алергени са никелов сулфат и 1% натриев лаурил сулфат. При позитивните алергични реакции се наблюдава зона на затопляне с граници отвъд зоната на приложения алерген. Има и ориентиране на затоплената област към регионалните лимфни възли, подобно на затоплени линии. Реакциите към иританта (натриев лаурил сулфат) са само в рамките на пача, а затоплянето е в по-малка степен. Изводът е, че термовизионното изследване е полезно при отчитането на Patch теста [109].

Jarisch, Diem и кол. отчитат като важна информацията, получена при термографско изследване на Patch тест. Според авторите този метод може да бъде използван за различаване на слабите позитивни реакции от фалшивонегативните. Методът има голямо значение и при пациенти с тъмен цвят на кожата [88].

Термовизията може да бъде използвана, за да се обективизира силата на дадена алергична реакция. Hara, Shiraishi и кол. изследват възпаленията на очите след

попадане на алерген. След измерване на температурата термовизионно, може да се оцени ефективността на приложените противоалергични медикаменти [75].

Според Laino, Lahari и Szentkuti температурният градиент между кожата с позитивна алергична реакция при Patch тест и съседната кожа е по-важен показател от разликите в абсолютната стойност на температура. Максималният градиент при най-силните реакции е 2-3 градуса [108, 109, 155].

Томака прави термовизионен анализ на кожата, за да оцени силата на алергичните реакции след Patch тест. Алергените са поставени в камерки и са прикрепени към кожата на гърба или задната страна на мишницата за 48 часа. Изследваната кожа не е била притискана от бельо и дрехи. Пациентите не са приемали кортикостероиди и кожата им не е била излагана на слънце. Оценката на реакциите е направена първо визуално. Изводът на авторите е, че методът е обещаващ и позволява да бъде съчетаван с общоприетия начин за визуално отчитане. Температурата на кожните участъци, върху които е приложен Patch тестът, могат да бъдат сравнявани със съседни кожни участъци, които да служат за контрола. Авторите препоръчват да се създаде база данни с резултатите на различни пациенти и да се продължи с проучванията [159].

Anzengruber и кол. изследват реакции след Patch тест с помощта на термовизионна камера FLIR One [28]. В изследването са включени 126 пациенти с анамнестични данни за алергия на възраст $46 \pm 16,6$ години. Термовизионното заснемане е направено само 2 минути след премахването на пластира от кожата. Температурата на всяка една реакция е сравнена с температурата на страничен кожен участък (контрола). Изчислена е стойността на dT , като от максималната температура на реакцията е извадена температурата на контролата. Резултатите показват:

Иритативните реакции (166 броя), които авторите приемат за отрицателни, $dT = 0.17^\circ \text{C} \pm 0.31$ [-1.0-1.5].

Слабо положителните (153 броя) са с $dT = 0.54^\circ \text{C} \pm 0.47$ [-0.5-3.0].

Силно положителни (73 броя) са с $dT = 0.96^\circ \text{C} \pm 0.67$ [-1.2-3]

Екстремно положителните (30 броя) са с $dT = 1.03^\circ \text{C} \pm 1.16$ [-2.8-3.3] [28]

В отговор на тази статия Namann и Ricks отбелязват необходимостта от приемане на обективни критерии при оценка на алергичните реакции след Patch тест, които да допълнят приетите от ICDRG субективни критерии (еритема, папула и др.). Авторите имат забележки:

1. Използваната камера в тяхното изследване няма необходимите технически характеристики, за да отчита температурни разлики с толкова малки стойности.

2. Разликата между температурите на слабо позитивните реакции и иритативните е твърде малка и няма да може да бъде прилагана за разграничаване на двата типа реакции.

3. Отчитането на реакциите веднага след премахването на пластира е неправилно и е необходимо определено време, за да премине механичната травма от отлепянето и едва тогава да се проведе първото отчитане.

4. Необходимо е да се извърши не само ранно, но и късно отчитане на реакциите.

12. 3. Термовизиография при интрадермален тест

Интрадермалните тестове са по-чувствителни, но по-малко специфични от Prick теста, фиг. 25 [167]. Освен това съществува сериозен риск от системни алергични реакции и дори смърт от анафилаксия при приложението им [112, 134]. Някои изследвания показват, че не винаги положителните интрадермални реакции са показателни за алергично заболяване. Такива могат да се наблюдават дори при липса на клинична симптоматика към изследвания алерген [160, 167]. Въпреки това резултатите от интрадермални тестове са важни за цялостната алергична диагностика на пациента и прецизното им отчитане е от значение. Слабо позитивни са тези реакции, при които папулата е с размери над 5 mm, силно позитивни – при папула с размери над 8 mm, а екстремно позитивни – над 11 mm. Основното приложение на интрадермалните тестове е в клиничната алергология. Те проверяват наличието на сенсibiliзация към различни алергени като домашен прах, полени, храни, животни и други.



Фиг. 25. Интрадермален тест

При интрадермалните тестове диагностичният процес също може да бъде допълнен с изследване на температурата на реакциите.

Интрадермалните тестове се прилагат за изследване на сенсибилизацията към различни алергени. Първите опити са от 80-те години на 20 в., когато температурата на кожата се измерва с помощта на течни кристали [148].

В изследване на Коуата и кол. се проверява усещането за болка по време на интрадермален тест към пчелна отрова и се прави термовизиографски анализ. Изследването включва 7 пациенти, на които е бил извършен интрадермален тест в условия, подходящи за термовизионен анализ на реакциите (температура на средата – 25° С). Заснемането включва предмишницата на пациента и е осъществено с инфрачервена камера – Thermotracer TH3100ME, NEC-SANEI, Japan, с чувствителност 0,1° С. При всички реакции се установява повишаване на температурата на областта, където е извършен тестът. Пациентите са разделени на две групи. При първата група тестът е извършен след аплициране на лидокаин гел върху кожата, а при втората не са прилагани подобни медикаменти. И двете групи дават положителни реакции при стандартно отчитане с папула и еритем над 7/7 mm ($7,57 \pm 0,22$ mm при първата група и $8,57 \pm 0,40$ mm при втората). И при двете групи покачването на температурата на кожния участък е най-значимо между 10-ата и 20-ата минута. При термовизиографски анализ температурното заснемане трябва да се направи в този период. Изследвана е температурата на кожата в областта на реакциите и температурната промяна по време на теста. При интрадермалните тестове повишаването на температурата се дължи освен на алергичното възпаление, но и на механичната травма от убождането по време на

теста. Температурата на кожата при пациентите без аплициран лидокаин след теста: $T(+)=35,8^{\circ}\text{C}\pm 0,26$. Промяната в температурата на кожата е $\Delta T=1,4\pm 0,23$. При пациентите с аплициран лидокаин резултатите са съответно: $T(+)=34,6^{\circ}\text{C}\pm 0,31$ и $\Delta T=0,63\pm 0,14$. Авторите установяват статистически значими разлики между пациентите със и без лидокаин при показател, свързан с изменението на температурата – ΔT . Заключение им е, че промяната в температурата на кожата преди и след теста е сходно с настъпилото алергично възпаление [105].

Покачването на температурата при положителни интрадермални тестове се наблюдава и при други алергени, като капсаицин [152].

Toshihiko потвърждава възможностите на термовизиографията при изследване на интрадермални реакции към хистамин [158]. В Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) се използва разтвор на хистамин като положителна контрола при интрадермални тестове, за да се изследва реактивността на кожата.

13. Обобщение и нерешени проблеми, предпоставка за разработване на дисертационния труд

Въпреки големите възможности на термовизиографията, съществуват и проблеми. В статия от 2018 година Jiang и сътр. отбелязват някои от тях:

1. Няма достатъчно голяма база данни от такива изследвания. Някои институти създават свои собствени масиви от изследвания, но те не са общовалидни и могат да бъдат свързани с определени специфични условия на изследването. Такива са моделът на камерата и нейните параметри, условията на околната среда, специфичният софтуер за анализ на изображенията.

2. Необходимост от строг протокол и добре обучени кадри при извършване на заснемането и анализ на реакциите. Избягването на източници на светлина, топлина, които могат да „замърсят“ термовизионната картина. Счита се, че движението на въздуха, както и стена, нагрявана от слънцето, или от тръба с топла вода могат да повлияят на резултата.

3. За да се докаже методът за диагностика на специфично заболяване, е необходим определен брой изследвани пациенти, и то подбрани по определени критерии.

4. Анормалното затопляне на дадена област може да бъде свързано с различни фактори – инфекции, тумор, травми и др. Чрез термовизиографията се получава информация за физиологичните процеси в изследваната област. В анализа трябва да участва и медицински специалист с познания за изследваната област. Той може по-

точно да даде информация за типа на патологичния процес, защото повишената температура е неспецифичен диагностичен показател.

5. Необходими са допълнителни познания за терморегулацията на човешкото тяло, за да може да бъде създаден компютърен модел на топлинните промени в човешкото тяло.

6. Някои термовизионни изследвания изискват време, за да навлязат като диагностичен метод. Такъв е случаят при туморните образувания.

7. Наличието на голямо многообразие от инфрачервени камери пречи за стандартизацията на термовизионното изследване. Дори и еднакъв модел камери могат да дадат разлики при заснемането на даден обект.

8. Необходимо е създаване и изследване на различни показатели, свързани с термовизиографията, за нуждите на клиничната практика [98].

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се проучат възможностите на термовизиографския анализ като нов диагностичен метод в денталната клинична алергология за оценка на реакциите при кожно-алергични тестове.

За изпълнението на така формулираната цел са поставени следните **задачи**:

1. Да се изследват кожни реакции при Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография.
2. Да се изследват кожни реакции след Patch тест с хаптени на дентални материали чрез термовизиография.
 - 2.1. Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на **ранни** реакции (след 48-ия час).
 - 2.2. Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на **късни** реакции (след 7-ия ден).
3. Да се изследват кожни реакции след интрадермално тестване чрез термовизиография.

МАТЕРИАЛ

За целите на настоящия дисертационен труд са включени 221 пациенти – 95 от мъжки пол и 126 от женски пол. Изследвани са:

- 114 пациенти с Prick тест: 54 мъже и 60 жени
- 77 пациенти с Patch тест: 25 мъже и 52 жени
- 30 пациенти с интрадермално тестване: 16 мъже и 14 жени

Материал по задача 1

Да се изследват кожни реакции при Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография

Материалите за Prick тест и за изработка на стойка за провеждането на теста:

1. Конструкционни материали:

- Алюминиеви пръчки с диаметър 6 mm.
- Пластмасови елементи, изработени от полиетилен терефталат, модифициран с гликол (PETG).

2. Апаратура:

- 3 D принтер с Fused Deposition Modeling технология на работа.
- Термовизионна камера FLIR A320 – фиг. 26. С характеристики: разделителна способност 320 x 240 пиксела; MPEG-4 видео формат; вградени 25° лещи с моторизиран и автофокус; висока термочувствителност < 50 mK; 16-битово изображение; трансфер до компютър за анализ [59].



Фиг. 26. Термовизионна камера FLIR A320

3. Софтуер: AutoCAD 21.0.

4. Пациенти:

– Брой: общо 114: 54 от мъжки пол и 60 от женски пол

– Възраст: между 20 и 24 г.; средна възраст 22 ± 2 г.

5. Материали за Prick тест

– Калибрирани пластмасови ланцети Stallerpointer® с размер на върха 1 mm

– Локален анестетик:

Мерivastesin – 30 mg/ml активна съставка Мерivacain

6. Контроли за Prick тест:

– Отрицателна контрола – разтвор на Cоса, произведен Националния център по заразни и паразитни болести, Лаборатория по алергия.

– Положителна контрола (разтвор на Cоса с 10 mg/ml histamine dihydrochloride) произведен НЦЗПБ, Лаборатория по алергия.

7. Софтуер за обработка на получените резултати:

– Microsoft Word 2018 и FLIR Reporter Professional software 2013

Материал по задача 2

Да се изследват кожни реакции след Patch тест с хаптени на дентални материали чрез термовизиография.

Подзадача 2.1.

Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на ранни реакции (след 48-ия час).

1. Пациенти:

– Брой: Общо: 77 пациенти, от тях 25 мъже и 52 жени

– Възраст: 20-24 г.; средна 22 ± 2 г.

2. Апаратура и консумативи:

– Термовизионна камера FLIR A 320 [59]

– Шаблон за маркиране на мястото на кожната реакция – фиг. 27



Фиг. 27. Шаблон за Patch тест с разположението на изследваните алергени при отчитане на резултатите

- Пластири: IQ Ultra™ closed-cell system на фирмата: Chemotechnique MB Diagnostics AB
- Маркер за кожа (Chemotechnique MB Diagnostics AB)
- 3. Хаптени на дентални материали (Chemotechnique MB Diagnostics AB – Швеция, и Национален център по заразни и паразитни болести – България):
 - Никел: N-002A 5.0% pet Nickel (II) sulfate hexahydrate
 - Heparium P – кобалт-хромова сплав за дентално лечение (Приложение 1)
 - Duracryl – пластмаса за дентално лечение (Приложение 1)
 - Каналопълнежен материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) – медикамент за дефинитивно obtуриране на коренови канали (Приложение 1)
- 4. Софтуер
 - Microsoft Word 2018
 - FLIR Reporter Professional software 2013

Подзадача 2.2.

Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на късни реакции (след 7-ия ден).

При изпълнението на подзадача 2.2 са използвани същите материали, както при подзадача 2.1.

Материал по задача 3

Да се изследват кожни реакции след интрадермално тестване чрез термовизиография

1. Пациенти:

– Брой: общо 30: 16 от мъжки пол и 14 от женски пол

– Възраст: между 20 и 24 г.; средна възраст 22 ± 2 г.

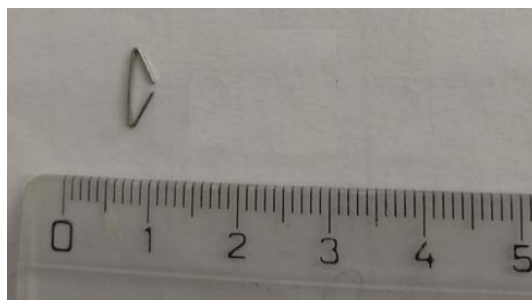
2. Апаратура и консумативи:

– Термовизионна камера FLIR T620 – фиг. 28. С характеристики: разделителна способност 640 x 480 пиксела; MPEG-4 видео формат; вградени 25° лещи с моторизиран и автофокус; висока термочувствителност < 35 mK; 16-битово изображение; трансфер до компютър за анализ [60]



Фиг. 28. Термовизионна камера FLIR T640

– Метални индикатори за маркиране на местата на извършване на теста – фиг. 29



Фиг. 29. Метален индикатор за интрадермално тестване

3. Алергени – произведени от Национален център по заразни и паразитни болести, Лаборатория по алергия:

- Домашен прах (А1)
- Пух и перушина (А2)
- Групов плесенен алерген (Д1)
- *Candida albicans* (Д7)
- Косми и пърхот от куче (А3)
- Косми и пърхот от котка (А5)

4. Контроли за интрадермален тест:

- Отрицателна контрола – разтвор на Соса (НЦЗПБ, Лаборатория по алергия).
- Положителна контрола (разтвор на Соса с 10 mg/ml histamine dihydrochloride) (НЦЗПБ, Лаборатория по алергия).

5. Софтуер

- Microsoft Word 2018
- FLIR Reporter Professional software 2013

МЕТОДИ

Методи по задача 1

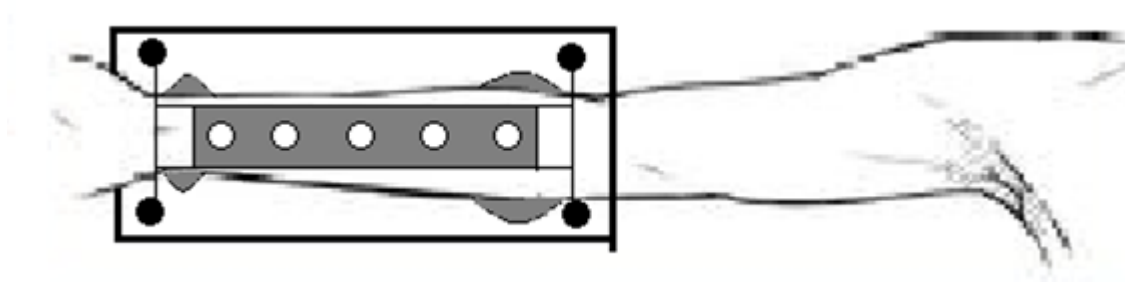
Да се изследват кожни реакции при Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография

Създаване на стойка за фиксиране на предмишницата на пациента

Определихме следните изисквания към стойката за фиксиране на предмишницата:

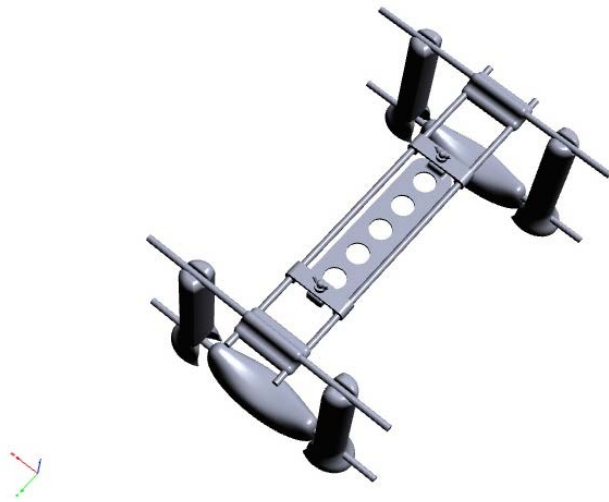
- Да осигури повтораемост, надеждност и еднозначност на резултатите
- Да може да се постави предмишницата на изследвания пациент, независимо от нейните размери
- Да позволява идентифициране на местоположението на направените кожно-алергични проби
- Да позволява фиксиране на ръката в едно и също положение при всяко от термовизионните заснемания.
- Да разполага с шаблон с отвори, който да се позиционира над предмишницата
- Всеки отвор на шаблона да отговаря на една реакция с Prick тест.
- Разположението на отворите на шаблона да не допуска прекалено голяма близост и смесване на реакциите след Prick тест
- Отворите на шаблона да са с размер, който обхваща зона с размери, съответстващи на кожната реакция след Prick тест
- Шаблонът да допира предмишницата на пациента, но без да я притиска, за да не окаже влияние върху температурата ѝ.
- Шаблонът да може да се адаптира върху различни по размер предмишници
- Шаблонът да може да се адаптира многократно по един и същ начин върху предмишницата на пациента

Изработването на стойка имаше за цел да осигури повтораемост, надеждност и еднозначност на резултатите от проведените експерименти.



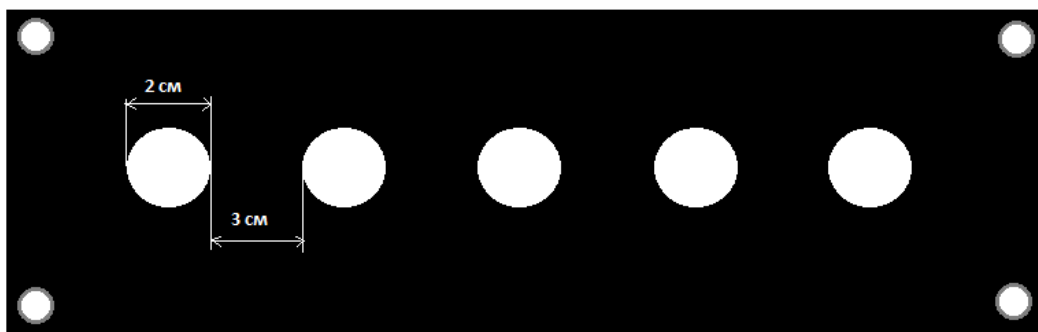
Фиг. 30. Схема на стойка за фиксиране на предмишницата с адаптиран шаблон

Проектът за стойката е направен от нашия екип, а изработката е от инж. Ст. Крушков (Технически университет – София, компютърно и софтуерно инженерство)



Фиг. 31. 3D проект на стойка за Prick тест

Проектираната опитна постановка включва две отделни легла, на които се разполага предмишницата на изследвания пациент. Първото легло е близо до китката на пациента, а второто – близо до лакътя му. При проектирането на леглата са взети предвид максималните размери на предмишницата, която може да се изследва в опитната постановка, а именно – дължина 35 cm, ширина 15 cm и дебелина 12 cm. Тези размери могат да бъдат намалявани така, че постановката да пасва на изследвания пациент. За да се идентифицира местоположението на направените проби, се изработва шаблон, който включва пет отвора с диаметър 2 cm с разстояние по 3 cm помежду им. Този шаблон е закрепен над леглата с помощта на система от водачи, която позволява позиционирането му върху конкретната област от предмишницата на пациента. Системата ще позволява също така прецизна настройка на разстоянието между повърхността на предмишницата и този шаблон.



Фиг. 32. Схема на шаблон

За реализацията на постановката са използвани алуминиеви тръбички и пластмасови елементи. Алуминиевите тръбички имат ролята на водачи, чрез които шаблонът се позиционира. Те са с диаметър от 6 mm всяка. Пластмасовите елементи са специално проектирани за опитната постановка и се използват като основен материал, от който са изработени леглата, шаблонът и всички свързващи елементи на стойката. Технологиията за създаване на стойката включва адитивно производство чрез използването на 3D принтер и технология за моделиране чрез сливане на слоеве (Fused Deposition Modeling, FDM). Елементите са изработени от кополимера полиетилен терефталат, модифициран с гликол (PETG), който се отличава с добри механически качества, които се запазват до около 80° C. Избраният метод на производство позволява лесни и бързи корекции на елементите при нужда и свобода в дизайна им.

Да се изследват реакции след Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография

Анамнеза, подбор на пациенти и подготовка

На всеки един от пациентите е снета алергологично насочена анамнеза и е взето информирано съгласие **по образец** – Приложение 2, Приложение 3.

За да бъдат включени в изследването, към пациентите са приложени следните изисквания по задача 1, 2 и 3:

- Да са между 18 и 65 години.
- Да са извън остра фаза на алергичното заболяване.
- Да не са на системна терапия с кортикостероиди, антихистамини и други препарати, които могат да влияят върху реактивността на организма и да бъдат тествани не по-рано от 1 месец след последния прием.
- Да не прилагат локално антихистамини и кортикостероиди върху кожата на предмишницата, където ще бъде извършен тестът.
- Да не приемат имunosупресивни препарати.
- Да нямат кожни заболявания или татуировки, засягащи зоната за тестване.

– Да не са се излагали се на действието на UV лъчи за продължително време в последните 7 дни.

– В деня на изследването да не са използвали козметични средства върху изследваната кожа.

Във връзка с термовизиографското заснемане в задача 1, 2 и 3 пациентите трябва [1]:

1. Да не са приемали:

1.1 болкоуспокояващи медикаменти – поне 3 дни;

1.2. противовъзпалителни медикаменти – поне 3 дни;

1.3. антибиотици – поне 7 дни;

1.4. противоалергични медикаменти – поне 5 дни за антихистамини и 15 дни за кортикостероиди;

1.5. сънотворни и невролептици – поне 24 часа.

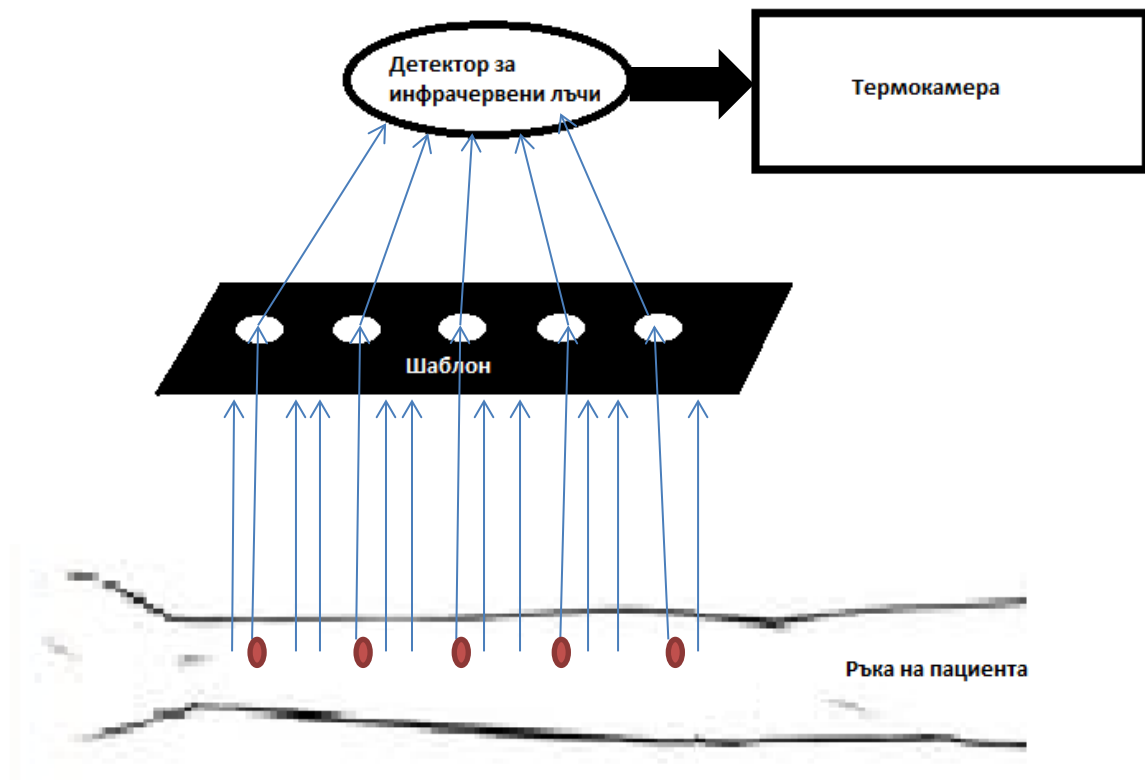
При условие че доскоро са приемали от изброените медикаменти, тестът се провежда след прекратяване на лечението и период на изчакване поне толкова дни, колкото е продължил приемът им, с цел изчерпване на техния депо ефект.

2. В деня на изследването пациентите да не са консумирали кафе, черен чай, алкохол, цигари или богати на мазнини храни, които оказват значително влияние върху кръвообращението и терморегулацията.

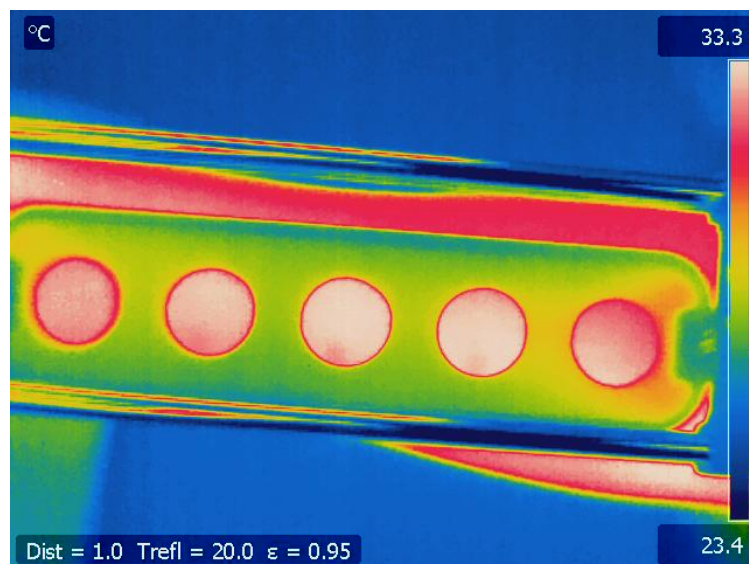
3. Да са без козметични средства по изследваната повърхност, за да се избегне изолиращият им ефект, водещ до фалшивонегативни резултати.

Пациентите се аклиматизират 15 минути преди първото заснемане в среда, отговаряща на изискванията за термовизионно изследване, след което поставят ръката си върху стойката за Prick тест.

След като предмишницата на пациента е разположена стабилно и над нея е поставен шаблонът, се извършва заснемане с термокамера. Отворите в шаблона позволяват до камерата да достигат само лъчите от зоните, където ще се извършва Prick тест. Лъчите от останалата повърхност на кожата спират в шаблона и не достигат до сензора на инфрачервената камера. Образът се фокусира и се прави заснемане – фиг. 33, 34.

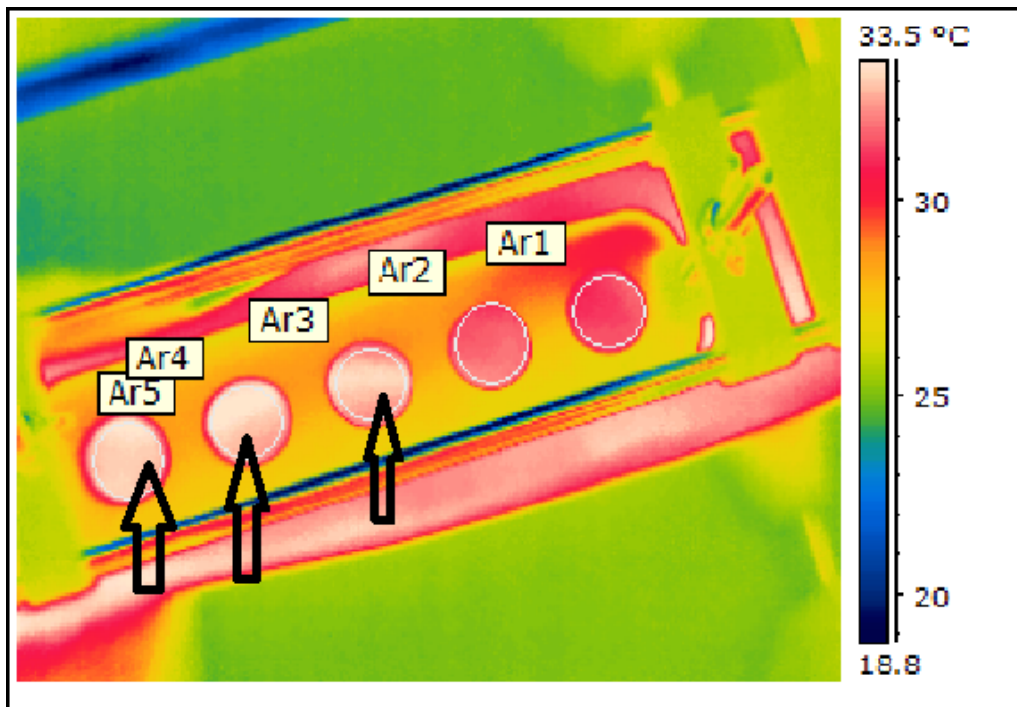


Фиг. 33. Схема на преминаването на инфрачервените лъчи от зоните на извършения Prick тест (в диапазона, зададен към термовизионната камера) през шаблона и спиране на останалите инфрачервени лъчи от него



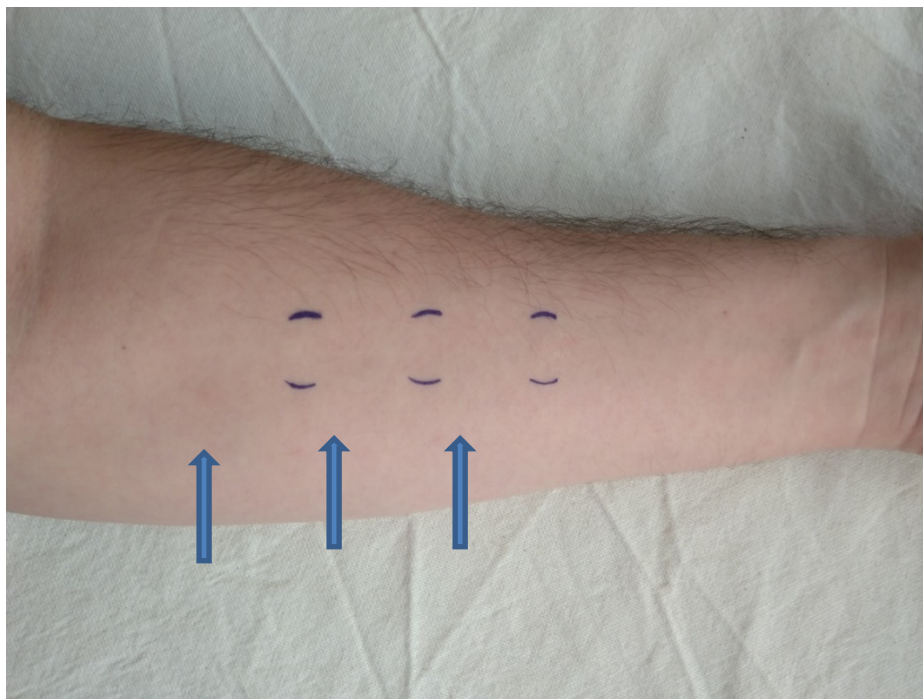
Фиг. 34. Първично заснемане на предмишницата с термокамера

В изследваните зони не трябва да попадат магистрални, повърхностни кръвоносни съдове. Те се регистрират от термовизионната камера – фиг. 35, и е необходимо предмишницата да се ротира.



Фиг. 35. Кръвоносен съд, минаващ през изследваните области

С кожен маркер се отбелязват разположенията на отворите на шаблона върху кожата на предмишницата. Това е необходимо, за да може при второто заснемане да бъдат отчетени същите кожни области. Пациентът отстранява ръката от стойката, за да бъде извършен Prick тест (фиг. 36).



Фиг. 36. Местата, където предстои да се извърши Prick тест

Prick тест и второ термовизионно заснемане

Тестът се извършва с един локален анестетик (Mepivastesin), отрицателна и положителна контрола. Спазват се Европейските стандарти за Prick тест [78].

Prick тестът се прави на воларната повърхност на предмишницата. Капка от анестетика се поставя в центъра на първото от отбелязаните върху кожата полета и през нея се извършва убождане с пластмасовата ланцета. Същото се прави за всяка една от двете контроли. Изчаква се 20 минути, след което ръката се поставя обратно в стойката и шаблонът се наглася над предмишницата. Отворите на шаблона трябва да съвпадат с отбелязаните кожни зони. Преди заснемането е необходимо фокусиране на образа. Кожата трябва да е суха. Ако има останала течност от алергените по повърхността – тя се отстранява внимателно. Прави се второ термовизионно заснемане.

Пациентът маха ръката си от стойката и се пристъпва към стандартно отчитане на резултатите.

Стандартно отчитане на резултатите

С линия се измерват еритемът и папулата, появили се на изследваните места. Негативната контрола изключва наличието на дермографизъм. Хистаминовата контрола трябва да е позитивна, за да сме сигурни, че тестът е извършен коректно и реактивността на организма на изследвания пациент не е повлияна (от медикаменти или друго).

Измервај се най-големият диаметър на папулата (Ап) и на еритема (Ае) в mm и перпендикулярният на него (Бп) и (Бе). Средният размер на папулата (Дп) и средният размер на еритема (Де) се определят, като сборът на най-големия диаметър и перпендикулярния му се раздели на две [13].

$$Дп = (Ап + Бп)/2$$

$$Де = (Ае + Бе)/2$$

Критерии за отчитане (Петрунов):

Отрицателна (-) – Еритем до 3 mm.

Слабо положителна (+) – Папула 3-5 mm и по-голям от нея еритем

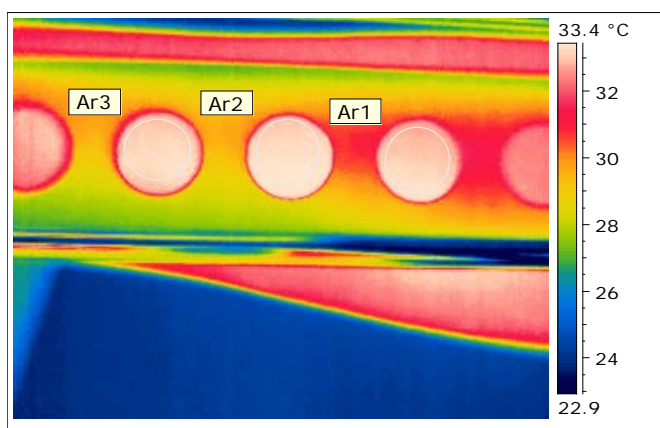
Умерено положителна (++) – Папула 5-10 mm и по-голям от нея еритем

Силно положителна (+++) – Папула 10-15 mm и по-голям от нея еритем

Много силно положителна (+++++) – Всяка по-силна реакция

Термовизионно отчитане на резултати

Анализът се прави в документ на Microsoft Word в комбинация със специализирания софтуер (FLIR). Образите от първото и второто заснемане се отварят и всяка от трите зони, в които е извършен Prick тест, се очертава. С помощта на специализирания софтуер се получава информация за средната и максималната температура на всяка зона.



Date	15.10.2018.....		
Filename	Anna.jpg		
Max Temperature	34.5° C		
Min Temperature	22.3° C		
Image Max Temperature	34.5° C		
Ar ₁ Average Temperature	33.6° C	Ar ₁ Max Temperature	34.1° C
Ar ₂ Average Temperature	34.0° C	Ar ₂ Max Temperature	34.2° C
Ar ₃ Average Temperature	34.2° C	Ar ₃ Max Temperature	34.5° C

Фиг. 37. Определяне на областите от термовизионното изображение и изчислените максимални и средни температури след първото заснемане

Основни показатели от термовизиографското отчитане:

Ar₁Max – Максимална температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с локален анестетик.

Neg₁Max – Максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола.

Pos₁Max – Максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола.

Ar₁Av – Средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с локален анестетик.

Neg₁Av – Средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола.

Pos₁Av – Средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола.

Ar₂Max – Максимална температура в кожния участък след Prick тест с локален анестетик.

Neg₂Max – Максималната температура в кожния участък след Prick тест с отрицателна контрола.

Pos₂Max – Максималната температура в кожния участък след Prick тест с положителна контрола.

Ar₂Av – Средната температура в кожния участък след Prick тест с локален анестетик.

Neg₂Av – Средната температура в кожния участък след Prick тест с негативна контрола.

Pos₂Av – Средната температура в кожния участък след Prick тест с позитивна контрола.

В резултатите ще бъдат разгледани и други показатели (**допълнителни**):

- Промяната на **максималната** температура в кожния участък с локален анестетик преди и след теста:

dArMax = Ar₂Max – Ar₁Max = (максималната температура в кожния участък след Prick тест с изследвания алерген) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с изследвания алерген)

- Промяната на **средната** температура в кожния участък с локален анестетик преди и след теста.

dArAv = Ar₂Av – Ar₁Av = (средната температура в кожния участък след Prick тест с изследвания алерген) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с изследвания алерген)

- Промяната на **максималната** температура в кожния участък с негативна контрола преди и след теста:

dNegMax = Neg₂Max – Neg₁Max = (максималната температура в кожния участък след Prick тест с отрицателна контрола) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола)

- Промяната на **средната** температура в кожния участък с негативна контрола преди и след теста:

$dNegAv = Neg_2Av - Neg_1Av =$ (средната температура в кожния участък след Prick тест с негативна контрола) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола)

- Промяната на **максималната** температура в кожния участък с позитивна контрола преди и след теста:

$dPosMax = Pos_2Max - Pos_1Max =$ (максималната температура в кожния участък след Prick тест с положителна контрола) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола)

- Промяната на **средната** температура в кожния участък с позитивна контрола преди и след теста:

$dPosAv = Pos_2Av - Pos_1Av =$ (средната температура в кожния участък след Prick тест с позитивна контрола) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола)

- ❖ Разликата между промените (преди и след Prick теста) в средните температури на кожния участък на алергена и средните температури на кожния участък на отрицателната контрола.

$dArAv' = dArAv - dNegAv = (Ar_2Av - Ar_1Av) - (Neg_2Av - Neg_1Av) =$ (промяната в средната температура на кожния участък с изследвания алерген) – (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола)

- ❖ Разликата между промените (преди и след Prick теста) в максималните температури на кожния участък на алергена и максималните температури на кожния участък на отрицателната контрола.

$dArMax' = dArMax - dNegMax = (Ar_2Av - Ar_1Av) - (Neg_2Av - Neg_1Av) =$ (промяната в средната температура на кожния участък с изследвания алерген) – (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола)

Термовизиографският анализ на Prick тест се дели на следните части:

1. Анализ на **основните** показатели, свързани с температурата на кожните участъци

преди и след теста: Ar_1Av , Ar_2Av , Ar_1Max , Ar_2Max , Neg_1Av , Neg_2Av , Neg_1Max , Neg_2Max , Pos_1Av , Pos_2Av , Pos_1Max , Pos_2Max . И анализ по пол.

2. Анализ на **допълнителните** показатели, свързани с **промяната** в кожните участъци по време на теста: $dArAv$, $dNegAv$, $dPosAv$, $dArMax$, $dNegMax$, $dPosMax$. И анализ по пол.

3. Анализ на показателите, свързани с **разлика в промяната** на температурата на кожните участъци спрямо промяната на температурата в областта на отрицателната контрола по време на теста: $dArAv'$, $dArMax'$ и анализ по пол.

Методи по задача 2

Да се изследват реакции след Patch тест с хапчени на дентални материали чрез термовизиография

Методите по задача 2 са съобразени с изследванията на Anzengruber и кол. от 2018 г. [28]. Изследвани са кожни реакции след Patch тест с термокамера и е направен сравнителен анализ с контролен кожен участък. Изследването е иновативно, но са отчетени няколко недостатъка, подробно разяснени в становище на Hamann и Ricks [74]. Съобразявайки се с техните забележки, ние допълваме методиката на изследването.

Подзадача 2.1.

Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на ранни реакции (след 48-ия час).

Анамнеза, подбор на пациенти и подготовка

На всеки един от пациентите се сменя алергологично насочена анамнеза и се взема информирано съгласие **по образец** – Приложение 2, Приложение 3.

За да бъдат включени в изследването, към пациентите са приложени следните изисквания:

За всеки един от пациентите се подготвя хипоалергенен пластир с четири алергена. Те се залепват на гърба на пациента или на кожата на рамото. Избира се участък без пигментации, cicatricis и кожни раздразнения. Мястото на всеки един от пластирите се очертава с кожен маркер (фиг. 38).



Фиг. 38. Разположение на пластира с алергените на рамото на изследван пациент

Алергените са в контакт с кожата в продължение на минимум 48 часа, след което се отстраняват. След преминаване на иритативната реакция се прави **ранно** (на 48-ия час) **стандартно отчитане** – фиг. 39.

Стандартно отчитане на реакциите според критериите на ICDRG:

Отрицателна реакция (-) – липса на кожни изменения в зоната

Съмнителна реакция (?+) – единствено слаб еритем

Слабо позитивна (+) – еритем, инфилтрация, възможни са и папули

Силно позитивна (++) – еритем, инфилтрация, папули, везикули

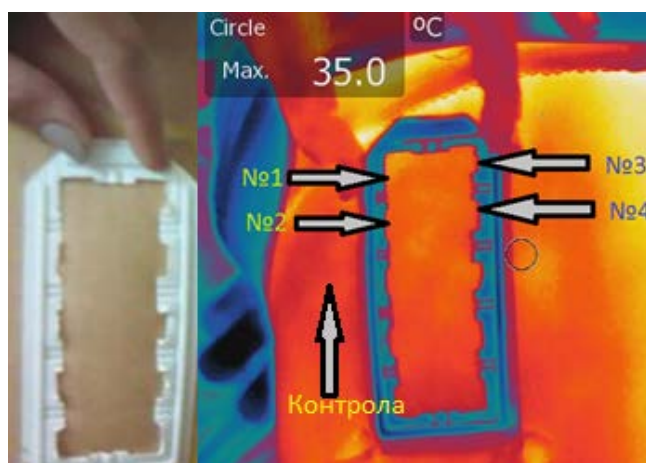
Екстремно позитивна (+++) – интензивен еритем, инфилтрация и сливащи се везикули



Фиг. 39. Скала за отчитане на Patch тест на фирмата Chemotechnique diagnostics diagnostics по критериите на European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – Recommendations on best practice

Термовизиографско отчитане на реакциите

След стандартно отчитане на пациента се прави термовизионно заснемане. Върху повърхността на кожата се поставя пластмасов шаблон, който да очертае границите на кожните реакции. Изработен е от фина пластмаса и при допира му с кожата не се упражнява натиск, за да не се повлияе на температурата на реакциите – фиг. 40.



Фиг. 40. Термовизионна снимка на гърба на пациент след Patch тест с поставен шаблон за термовизиографско отчитане. Със стрелки са отбелязани кожните участъци на четирите алергена и контролата

След обработка на изображението със софтуер и очертаване на кожните участъци, които са били в контакт с алергените, се получава информация за средните и максималните температури. Анализът се прави в документ на Microsoft Word в комбинация със специализирания софтуер. Освен зоните, които са били в контакт с алергена, се анализира и температурата на контролна зона, разположена на 1 cm в страни от изследваната кожна област.

Основните показатели, които се разглеждат и анализират в раздел “Резултати на дисертационния труд”, са следните:

- Средна температура на реакциите след Patch тест – **T_{av}**.
- Максималната температура на реакциите след Patch тест – **T_{max}**.

Допълнителни показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на реакциите и температурата на контролата:

- Разликата между **средната** температура на реакцията и контролата – ΔT_{av} .
$$\Delta T_{av} = (T_{av}) - (T_{av}\text{-контрола}) = (\text{средна температура на реакцията}) - (\text{средна температура на контролата})$$
- Разликата между **максималната** температура на реакцията и съответната ѝ контрола - ΔT_{max}
$$\Delta T_{max} = (T_{max}) - (T_{max}\text{-контрола}) = (\text{максималната температура на реакцията}) - (\text{максималната температура на контролата})$$

Термовизиографският анализ на Patch тест се дели на следните части:

1. Анализ на **основните** показатели, свързани с температурата на кожните участъци след теста: T_{av} , T_{max} .
2. Анализ по **пол** и по **анамнестични данни** за алергични заболявания за показателите T_{av} , T_{max} .
3. Анализ на **допълнителни** показатели: ΔT_{av} и ΔT_{max} на различните по сила реакции според стандартното отчитане.
4. Анализ по **пол** и по **анамнестични данни** за алергични заболявания на показателите ΔT_{av} и ΔT_{max} .

Подзадача 2.2

Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на късни реакции (след 7-ия ден).

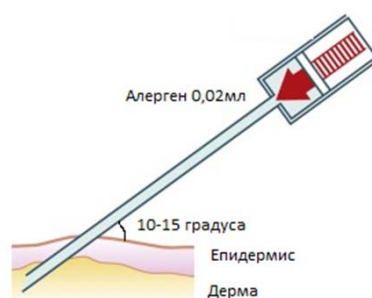
При изпълнението на подзадача 2.2 се спазва същата методика, както при подзадача 2.1., но **стандартното и термовизиографското отчитане** са на 7-ия ден от залепването на пластира (5 дни след ранното отчитане).

Методи по задача 3

Да се изследват реакции след интрадермално тестване чрез термовизиография.

Изследването се проведе в Кабинета по алергия на НЦЗПБ от специалист по клинична алергология. На пациента се сменя алергично насочена анамнеза и се подбира група от алергени, към които ще бъде тестван. Попълва се информирано съгласие (Приложение 3). Критерии за включване – вж. Методи по задача 1.

Тестът се извършва на предмишницата на пациента. Кожата се почиства със спирт. За манипулациите се избягват зони с повърхностно разположени кръвоносни съдове. Ръката се поставя върху стабилна основа. Алергенът се поставя интрадермално с помощта на спринцовка и игла 0,50 mm x 16 mm. Количеството е около 0,02 ml. Иглата навлиза в дермата под наклон от около 10-15 градуса и алергенът се инжектира бавно. Върху кожата над върха на иглата се образува папула от около 5 mm – фиг. 41. Освен изследваните алергени, тестът се извършва и с отрицателна и положителна контрола. Подборът на алергените е в зависимост от анамнестичните данни – фиг. 42.



Фиг. 41. Интрадермално инжектиране на алерген



Фиг. 42. Интрадермален тест на пациент

Стандартно отчитане

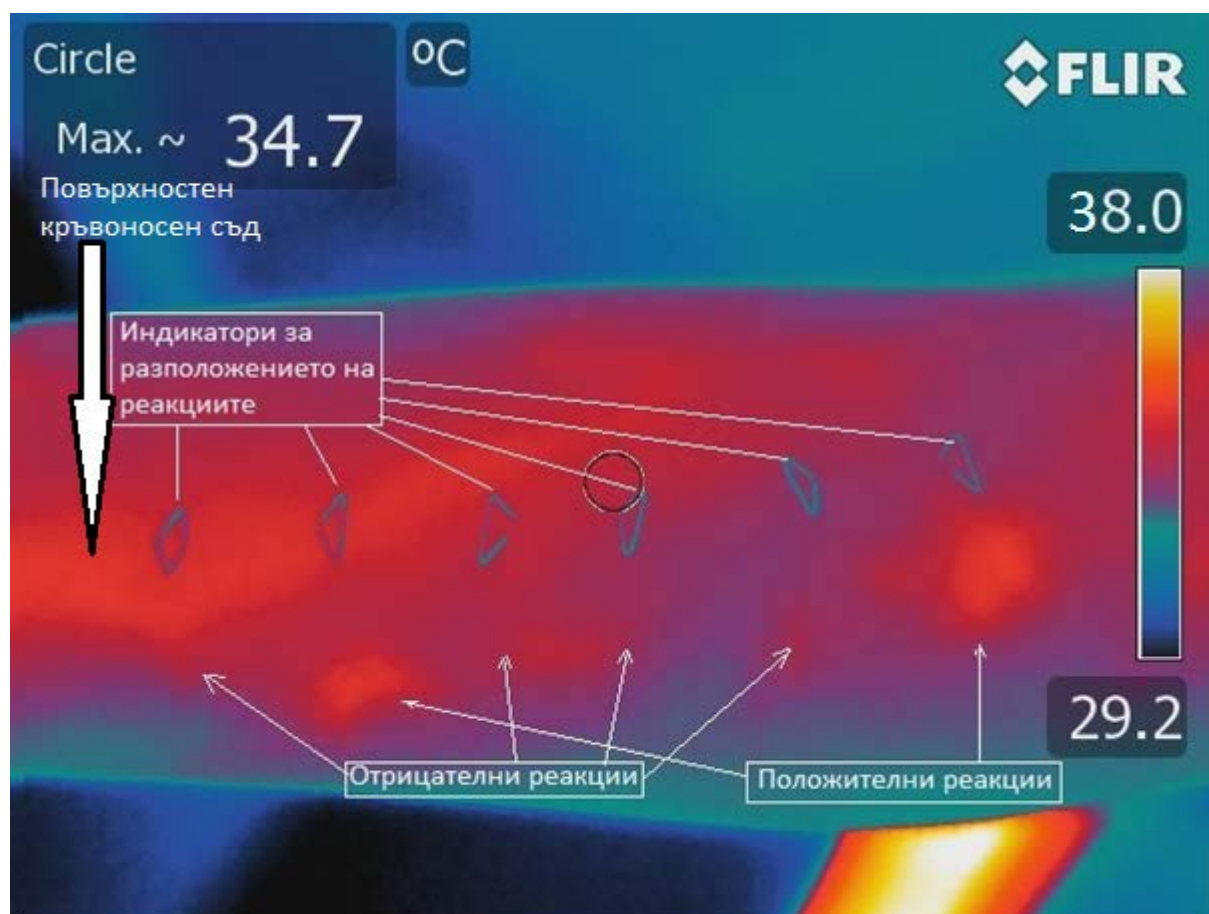
Изчаква се 20 минути след инжектиране на алергена. Кожата се подсушава внимателно. Върху предмишницата се поставят индикатори, които показват разположението на кожните реакции. Извършва се термовизионно заснемане. След това се прави стандартно отчитане (свързано с палпиране, което може да промени температурата на реакциите): измерват се големината на папулата и еритема. При размер, по-малък от 7/7, реакцията се счита за отрицателна – фиг. 43.



Фиг. 43. Кожни реакции след интрадермално тестване

Термовизионно отчитане

След заснемане с термокамера, образът се обработва, като се очертават зоните в областта на реакциите – фиг. 44.



Фиг. 44. Термовизионно заснемане след интрадермално тестване

Получава се информация за средните и максималните температури на кожните участъци след теста. Анализът се прави в документ на Microsoft Word в комбинация със специализирания софтуер.

В резултатите са разгледани следните **основни** показатели:

- **T(-)** – температура на кожните области с отрицателни реакции
- **Tneg cont** – температура на кожните реакции с негативната контрола
- **T(+)** – температура на кожните области с позитивни реакции
- **T pos cont id** – температура на кожните реакции с позитивната контрола

Освен тях се разглеждат **допълнителни** показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на двете контроли (dC); температурата на кожните участъци на положителните реакции и негативната контрола (dT(+)) и температурата на кожните участъци на негативните реакции и негативната контрола (dT(-));

температурата на позитивните реакции и позитивната контрола ($\Delta T(+)$) и негативните реакции и позитивната контрола ($\Delta T(-)$).

- **dC** – разликата между температурата на положителната и отрицателната контрола. Разликата между тях е свързана с настъпилото алергично възпаление при положителната контрола, което отсъства при отрицателната.

$dC = (\text{температура на позитивна контрола}) - (\text{температура на негативната контрола})$

- **dT** – разликата между температурата на кожния участък на всеки един от изследваните алергени и температурата на кожния участък на отрицателната контрола. Разгледани са позитивните и негативните реакции към изследваните алергени:

$dT_{neg(+)} = (\text{температурата на позитивната реакция}) - (\text{температурата на негативната контрола})$

$dT_{neg(-)} = (\text{температурата на негативната реакция}) - (\text{температурата на негативната контрола})$

- **deltaT** е разликата в температурата на кожния участък на всеки един от изследваните алергени и температурата на кожния участък на съответната положителна контрола. Разгледани са позитивните и негативните реакции към изследваните алергени:

$\Delta T(+)$ = (температурата на позитивната реакция) – (температурата на позитивната контрола)

$\Delta T(-)$ = (температурата на негативната реакция) – (температурата на позитивната контрола)

Термовизиографският анализ на интрадермалните реакции се дели на следните части:

1. Анализ на **основните** показатели, свързани с температурата на кожните участъци, преди и след теста: **T(-), Tneg cont, T(+), Tpos cont**
2. Анализ на **допълнителните** показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на двете контроли; температурата на кожните участъци на алергените и негативната контрола и температурата на кожните участъци на алергените и позитивната контрола: **dC, dT, deltaT**.

Статистически методи

Анализът на данните е направен с помощта на дескриптивна статистика, тестове за различия, еднофакторен дисперсионен анализ, анализ на честотите, линейна регресия и корелация.

Дескриптивна статистика

На всички измерени средни и максимални температури на трите кожни области, преди и след алергологичните тестове, както и разликите в температурите са изчислени следните важни извадъчни показатели: n – обем на извадката, \min – минимална стойност, \max – максимална стойност, mean – средна аритметична, std. err. – стандартна грешка на средната аритметична, SD – стандартно отклонение, и Me – медиана. Резултатите са представени в таблици, общо за цялата извадка и отделно на жените и мъжете и възрастово.

Тестове за различия

Изборът на подходящи тестове за различие между две групи се основава на вида на извадките – независими или със свързани по двойки варианти и параметрични или непараметрични, в зависимост от изпълнение на условията за нормално разпределение и еднакви дисперсии, проверени съответно с теста на Kolmogorov-Smirnov и теста на Fisher. Сравнението на температурата на кожните зони преди и след алергологичните тестове е направено с чифтния тест на Student или с теста на Wilcoxon, а сравнението между мъжете и жените – с теста на Student или теста на Mann-Whitney. Приетото ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Различията се считат за достоверни, ако изчислената стойност на $P \leq \alpha$.

Еднофакторен дисперсионен анализ

Температурните промени в трите зони – на прилагане на алергена, положителна и отрицателна контрола, са анализирани с теста на Friedman, а сравнението по двойки – с Tukey тест.

Графично представяне

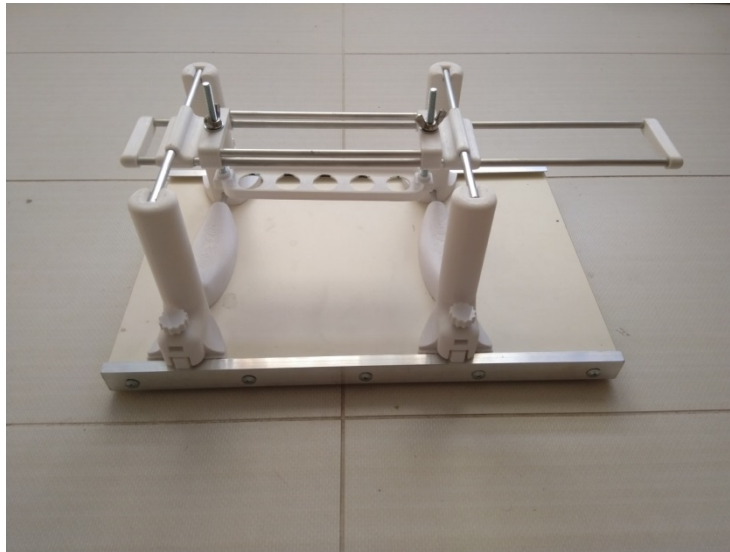
Използвани са различни видове колонни диаграми; графики тип „box plot“, представящи най-важните проценти; графики тип „error bars“ със средните и стандартните грешки и точкови диаграми с регресионни линии за графично представяне на резултатите.

РЕЗУЛТАТИ

1. Резултати по задача 1:

Да се изследват кожни реакции след Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография

На фиг. 45 е представена изработената стойка по задача 1.



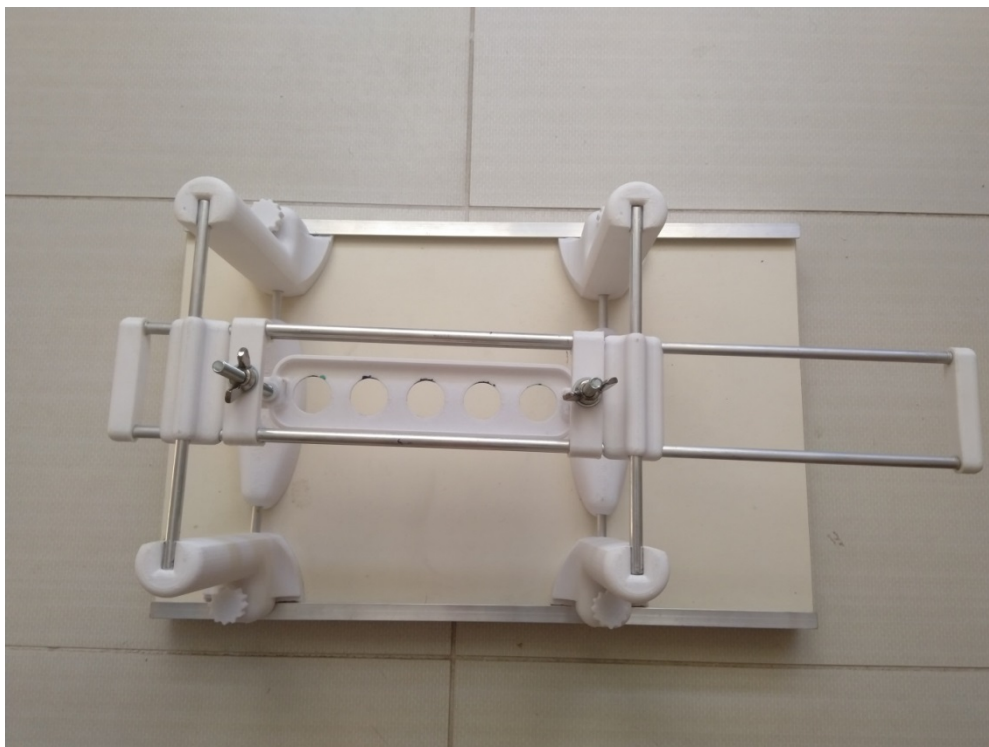
Фиг. 45. Стойка за фиксиране на предмишницата на пациента при Prick тест

С помощта на механизъм подвижната част от стойката може да бъде ажустирана към предмишницата на пациента, независимо от нейния размер и дължина (фиг. 46).



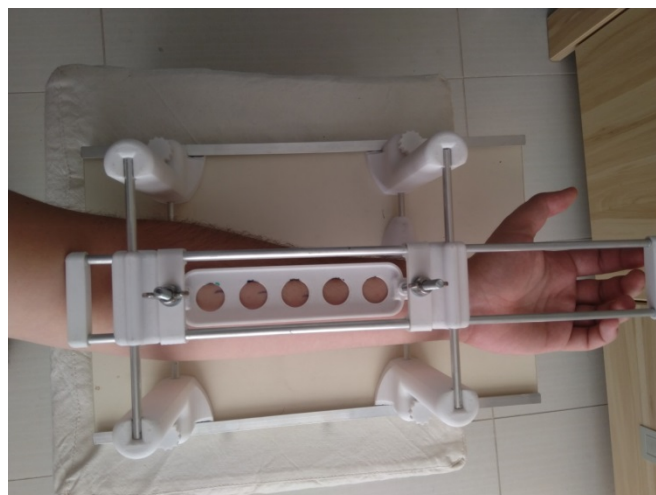
Фиг. 46. Механизъм за ажустиране на подвижната част на стойката към предмишницата на пациента

Отворите в шаблона позволяват да бъдат направени до 5 Prick теста едновременно – два за положителната и отрицателната контрола и три за алергените, към които трябва да се установи дали има сенсibiliзация, като за всеки един има отделен отвор. Отворите са съобразени с кожния участък, който се ангажира при Prick тест, и са на необходимото разстояние един от друг – фиг. 47.



Фиг. 47. Отвори, определящи кожните участъци върху предмишницата при Prick тест

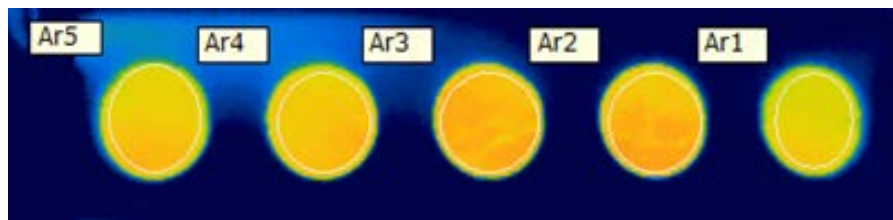
Отворите трябва да се разполагат в средата на воларната повърхност, без да попадат над сгъвките на лакътя и китката – фиг. 48.



Фиг. 48. Разположение на ръката върху стойката и правилно разположени отвори на шаблона върху воларната повърхност на предмишницата

Всеки един от изследваните алергени и двете контроли се поставят в центъра на отвора на шаблона. Това гарантира, че разстоянието между евентуалните позитивни реакции е оптимално и те могат да бъдат разграничени една от друга. Диаметърът на отворите позволява да се измерят реакции с папула и еритем до 20 mm.

Стойката е изключително подходяща в случаите, когато стандартното отчитане се допълва с термовизиографско изследване. При заснемането с термокамера пластмасовият шаблон е с много по-ниска температура от тази на кожата. Това позволява ясно определяне на кожните области, които са били подложени на теста и представляват интерес при термовизиографския анализ – фиг. 49.



Фиг. 49. Термовизиографски образ на кожните участъци, ограничени от отворите в шаблона

Термовизиографското изследване включва две заснемания: преди и след Prick тест. С помощта на специализирания софтуер се отчитат средната и максималната температура в кожните области. Анализът включва:

Основни показатели – температурата на кожните участъци преди и след теста.

Допълнителни показатели, свързани с настъпилата промяна в температурата на всеки един участък.

Резултатите се сравняват с получените данни от стандартното отчитане.

1.1. Резултатите от стандартно отчитане

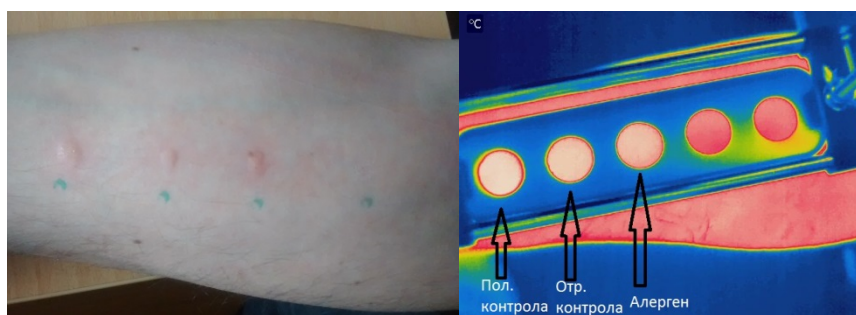
При стандартно отчитане са прилагат европейските стандарти за отчитане на Prick тест [78]. Резултатите са представени в табл. 4.

	Положителни реакции	Отрицателни реакции
Позитивна контрола	114 (100%)	0
Негативна контрола	0	114 (100%)
Алерген (Mepivastesin)	1 (1%)	113 (99%)

Табл. 4. Резултати от стандартно отчитане на реакциите след Prick тест

Пациенти с потиснат имунитет не бяха включени в проучването, за тях е контраиндицирано провеждането на алергологични тестове. В проучването бяха установени 5 пациенти с дермографизъм. Те не бяха включени в проучването, защото

всички кожни реакции при тях бяха отчетени като положителни – както при стандартно, така и при термовизионно отчитане – фиг. 50.



Фиг. 50. Дермографизъм – стандартно и термовизионно отчитане

1.2. Резултати от основни показатели при термовизиографско отчитане

При термовизиографското отчитане се изследваха основни показатели, които дават информация за температурата на кожните участъци преди и след Prick тест.

В табл. 5 са представени данни от **първото термовизиографско заснемане** за температурата на кожните участъци **преди** Prick тест: в областта на алергена (Ar_1Av – средна; Ar_1Max – максимална), в областта на негативната контрола (Neg_1Av – средна; Neg_1Max – максимална), в областта на позитивната контрола (Pos_1Av – средна, Pos_1Max – максимална).

Показател	Изследвани температури	n	Min	Max	Mean	SD
Ar_1Av	средна и максимална темп. преди теста (алерген)	114	30,1	35,7	33,4	1
Ar_1Max		114	31	36,6	33,8	1
Neg_1Av	средна и максимална темп. преди теста (негативна контрола)	114	30,1	36,1	33,6	0,96
Neg_1Max		114	30,6	36,4	34,0	0,96
Pos_1Av	средна и максимална темп. преди теста (позитивна контрола)	114	31,3	35,8	33,7	0,94
Pos_1Max		114	31,6	36,3	34,1	0,95

Табл. 5. Данни за показателите: Ar_1Av , Ar_1Max , Neg_1Av , Neg_1Max , Pos_1Av , Pos_1Max

Данните от таблицата сочат, че и трите кожни участъка на ръката на всеки пациент имат приблизително еднаква температура. Разликата в температурите, която

ще настъпи, се дължи единствено на интервенцията, свързана с Prick теста. Това ни дава основание да не анализираме температурата на кожата на предмишницата преди извършване на интрадермални тестове.

В табл. 6 са представени данни от **второто термовизиографско заснемане** за температурата на кожните участъци **след 20 минути** от направения Prick тест: в областта на алергена (Ar_2Av – средна; Ar_2Max – максимална), в областта на негативната контрола (Neg_2Av – средна; Neg_2Max – максимална), в областта на позитивната контрола (Pos_2Av – средна, Pos_2Max – максимална).

Показател	Изследвани температури	n	Min	Max	Mean	SD
Ar_2Av	Средна и максимална темп. след теста (алерген)	114	30,1	34,8	32,5	1,11
Ar_2Max		114	30,8	35,5	33	1,12
Neg_2Av	средна и максимална темп. след теста (негативна контрола)	114	30,7	35,2	32,9	1,05
Neg_2Max		114	31,2	35,6	33,4	1,07
Pos_2Av	средна и максимална темп. след теста (позитивна контрола)	114	31,6	35,9	33,9	1,04
Pos_2Max		114	32	36,6	34,5	1,08

Табл. 6. Данни за показателите Ar_2Av , Ar_2Max , Neg_2Av , Neg_2Max , Pos_2Av , Pos_2Max

След теста температурата на кожата на ръката се променя. Средната и максималната температура в областта на негативните реакции (отрицателна контрола и реакция към изследвания алерген) се е понижила. Най-вероятната причина за това е настъпилото охлаждане по време на теста от околната температура (22-23° C). Стойностите в областта на положителната контрола са се увеличили. Това се дължи на алергичното възпаление, което е компенсирало общото охлаждане и е предизвикало затопляне над първоначалната температура. Температурните промени засягат равномерно цялата повърхност на изследваните области, което е причина за малките разлики между стойностите на средната и максималната температура, което достига до

0,6 градуса при положителната контрола и до 0,5 градуса при отрицателната контрола и изследвания алерген.

В табл. 7 са представени данни от **първото** и **второто термовизиографско заснемане** (преди и след Prick теста) за температурата на кожните участъци в областта на алергена (Ar_1Av , Ar_2Av – средна; Ar_1Max , Ar_2Max – максимална), в областта на негативната контрола (Neg_1Av , Neg_2Av – средна; Neg_1Max , Neg_2Max – максимална), в областта на позитивната контрола (Pos_1Av , Pos_2Av – средна, Pos_1Max , Pos_2Max – максимална) при мъже и жени. Представени са и резултати от тестовите за статистически значими разлики между двата пола по съответния показател.

Показател	Показател	Мъже			Жени			стат	p
		n	mean	SD	n	mean	SD		
средна и максимална темп. на кожните участъци преди Prick тест									
Ar_1Av	ср. алерген	5 4	33,6	0,96	60	33,2	1,01	t	0,074
Ar_1Max	макс. алерген	5 4	34	1,01	60	33,7	0,97	t	0,144
Neg_1Av	ср. (-) контр.	5 4	33,8	0,9	60	33,5	1,01	t	0,265
Neg_1Max	макс. (-) контр.	5 4	34,1	0,89	60	33,9	1,02	t	0,285
Pos_1Av	ср. (+) контр.	5 4	33,8	0,86	60	33,7	1,02	t	0,635
Pos_1Max	макс. (+) контр.	5 4	34,1	0,87	60	34	1,04	t	0,555
средна и максимална темп. на кожните участъци след Prick тест									
Ar_2Av	ср. алерген	5 4	33	0,99	60	32	1,02	t	< 0,001
Ar_2Max	макс. алерген	5 4	33,5	1,02	60	32,6	1,04	t	< 0,001
Neg_2Av	ср. (-) контр.	5 4	33,3	0,93	60	32,6	1,04	t	< 0,001
Neg_2Max	макс. (-)контр.	5 4	33,8	0,93	60	33,1	1,09	t	< 0,001
Pos_2Av	ср. (+) контр.	5 4	34,2	0,89	60	33,7	1,1	t	0,006
Pos_2Max	макс. (+) контр.	5 4	34,7	0,9	60	34,3	1,18	U	0,034

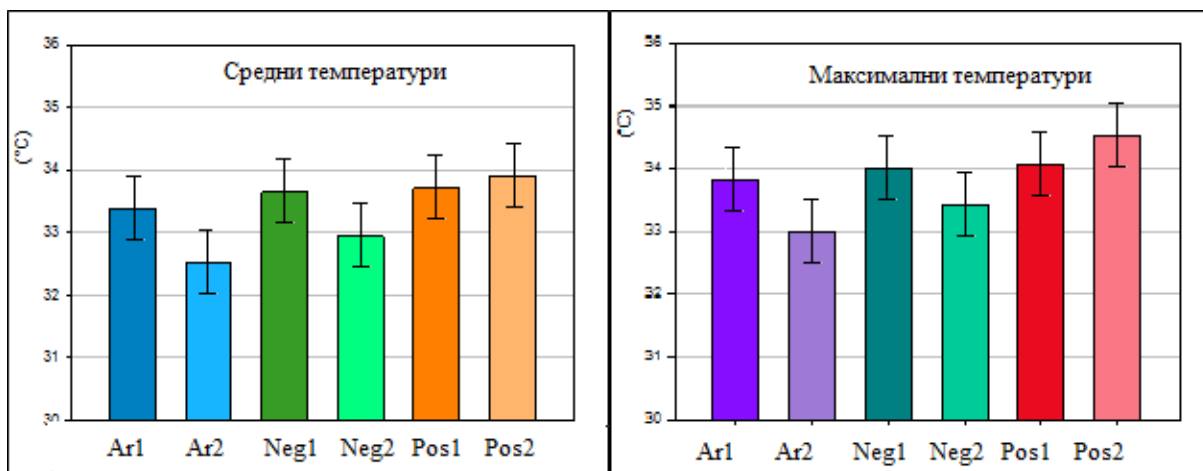
Табл. 7. Данни за мъжете и жените

* t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

Температурата на кожните участъци при мъжете е по-висока спрямо тази при жените по всеки един от изследваните показатели. Между мъжете и жените не се

наблюдават статистически значими разлики при показателите на температурата на кожата преди извършване на теста. При показателите на температурата на кожата след теста се установяват статистически значими разлики между двата пола, което е свързано с разликата в структурата на кожата на предмишницата и възможностите за терморегулация. При мъжете температурата в областта на положителната контрола се повишава над първоначално измерената, докато при жените тя запазва първоначалната си стойност.

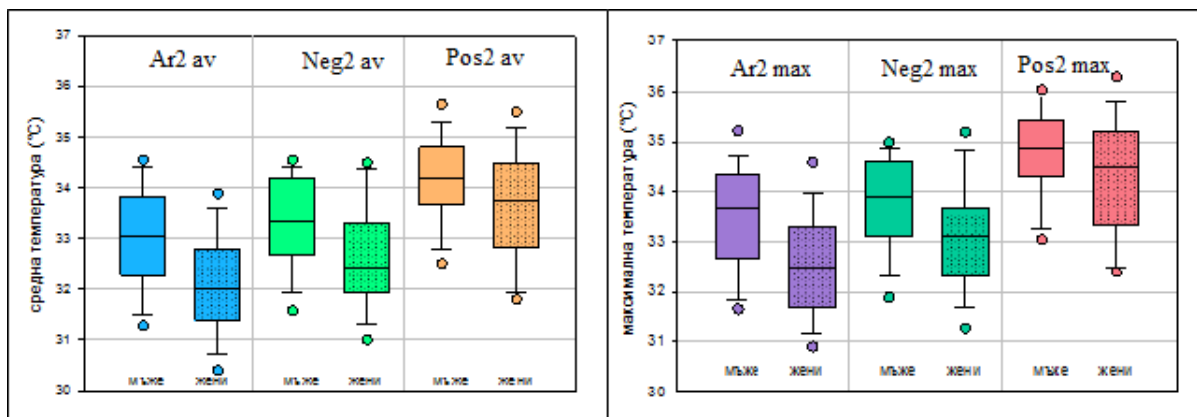
На фиг. 51 са представени **средната** и **максималната** температура на всяка една от трите области при **термовизиографско** заснемане **преди** и **след** Prick тест.



Фиг. 51. Средни стойности (mean) на средните и максималните температури на изследваните кожни области преди и след Prick тест

В зоните на отрицателната контрола и на изследвания алерген не се наблюдава алергично възпаление и след теста температурата на кожата е по-ниска, отколкото преди него. При положителната контрола се наблюдава алергично възпаление, което води до по-висока температура на кожата след теста. Това се отнася както за средната температура на областта, така и за максималната.

На фиг. 52 са представени подробно данните от **термовизиографското** заснемане след **Prick тест** при мъжете, жените и общо.



Фиг. 52. Основни показатели от второто термовизионно заснемане след Prick тест

Наблюдават се статистически значими разлики между мъжете и жените. При термовизионен анализ трябва да бъде включен и полът на пациента. Подобни са резултатите и при максималните температури.

В случаите, когато температурата на кожната реакция е със стойност по-близка до тази на положителната контрола, тя може да се счита за положителна, когато стойността е близка до тази на отрицателната контрола – за отрицателна. Заради различните стойности на температурата на кожните участъци на контролите при различните пациенти, не могат да бъдат изведени гранични стойности за тези показатели.

1.3. Резултати от показатели, свързани с промяна на температурата при термовизиографско отчитане на кожните участъци на изследвания алерген, отрицателната и положителната контрола – допълнителни показатели

Показателите **dArAv**, **dNegAv**, **dPosAv**, **dArMax**, **dNegMax**, **dPosMax** дават информация за настъпилата промяна в температурата на кожата по време на Prick теста. Първите три – **dArAv**, **dNegAv**, **dPosAv**, дават информация за средната температура на кожния участък, а вторите три – **dArMax**, **dNegMax**, **dPosMax** – за максимално отчетената температура в рамките на кожния участък.

На база на резултатите от стандартното отчитане, реакциите могат да се разделят на две групи: отрицателни и положителни.

Отрицателни реакции (към изследвания алерген и негативната контрола):

dArAv = $Ar_2Av - Ar_1Av$ = (средната температура в кожния участък след Prick тест с изследвания алерген) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с изследвания алерген)

dNegAv = Neg₂Av – Neg₁Av = (средната температура в кожния участък след Prick тест с негативна контрола) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола)

dArMax = Ar₂Max – Ar₁Max = (максималната температура в кожния участък след Prick тест с изследвания алерген) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с изследвания алерген)

dNegMax = Neg₂Max – Neg₁Max = (максималната температура в кожния участък, след Prick тест с отрицателна контрола) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с отрицателна контрола)

Положителни реакции (към положителната контрола):

dPosAv = Pos₂Av – Pos₁Av = (средната температура в кожния участък след Prick тест с позитивна контрола) – (средната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола)

dPosMax = Pos₂Max – Pos₁Max = (максималната температура в кожния участък след Prick тест с положителна контрола) – (максималната температура в кожния участък, където предстои да бъде направен Prick тест с положителна контрола)

В табл. 8 са представени данни за показателите **dArAv**, **dNegAv**, **dPosAv**, **dArMax**, **dNegMax**, **dPosMax** от термовизиографско отчитане на Prick тест.

Показател	Промяна в температурата	n	Min	Max	Mean	SD
dArAv	Промяна в ср. и макс. темп. на изследвания алерген	114	-4,1	2,4	-0,86	0,96
dArMax		114	-4	2,4	-0,82	0,92
dNegAv	Промяна в ср. и макс. темп. на негативната контрола	114	-4,1	2,2	-0,69	0,91
dNegMax		114	-4,3	2,3	-0,59	0,93
dPosAv	Промяна в ср. и макс. темп. на позитивната контрола	114	-3,4	2,6	0,21	0,98
dPosMax		114	-3,5	2,6	0,45	1,02

Табл. 8. Данни за показателите dArAv, dNegAv, dPosAv, dArMax, dNegMax, dPosMax

Измененията в температурата на кожата в трите участъка са свързани с процесите на запазване на температурната хомеостаза по време на теста и алергичното възпаление. Изследваните стойности при негативните реакции (отрицателна контрола и реакция към изследвания алерген) са по-малки от нула както при максималните, така и при средните температури. Това се дължи на установеното (от основните показатели) охлаждане на кожата на предмишницата по време на теста. При тях температурата намалява. Положителната стойност при положителната контрола се дължат на

алергичното възпаление, което компенсира охлаждането по време на теста и допълнително повишава температурата. В резултат температурата в тези кожни участъци се покачва.

В табл. 9 са представени данни за dArAv, dNegAv, dPosAv, dArMax, dNegMax, dPosMax при мъже и жени, както и резултатите от тестове за статистически значими разлики между двата пола по съответния показател при **термовизиографско** заснемане **преди и след Prick** тест.

Показател	Промяна в температурата	Мъже			Жени				
		N	Mean	SD	n	Mean	SD	Стат.	p
dArAv	Промяна в ср. и макс. темп. на изследвания алерген	54	-0,54	0,74	60	-1,2	1,01	U	< 0,001
dArMax		54	-0,5	0,78	60	-1,1	0,94	U	< 0,001
dNegAv	Промяна в ср. и макс. темп. на негативната контрола	54	-0,44	0,73	60	-0,92	1,09	U	< 0,001
dNegMax		54	-0,33	0,76	60	-0,82	1,01	U	< 0,001
dPosAv	Промяна в ср. и макс. темп. на позитивната контрола	54	0,44	0,89	60	0,06	1,01	t	0,015
dPosMax		54	0,64	0,91	60	0,28	1,09	t	0,006

Табл. 9. Данни за показателите dArAv, dNegAv, dPosAv, dArMax, dNegMax, dPosMax по пол

* t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

Показателите за настъпилата промяна в температурата при мъжете и жените имат статистически значими разлики. При жените настъпилото охлаждане на кожата при негативните реакции (отрицателна контрола и реакция към изследвания алерген) е по-голямо спрямо охлаждането на същите при мъжете. При положителните реакции се наблюдава затопляне, което при мъжете е по-голямо, отколкото при жените.

Разликите между двата пола, както и високите стойности на стандартното отклонение (SD), правят dArAv, dNegAv, dPosAv, dArMax, dNegMax, dPosMax неподходящи за определяне на гранични стойности. При термовизионен анализ е необходимо да бъде включен и полът на пациента. При положителни стойности на температурата на кожна реакция, близки до тези на позитивната контрола, тя може да се счита за положителна. При отрицателни стойности, близки до тези на отрицателната контрола, тя може да се счита за отрицателна.

1.4. Резултати от показатели, изчислени на базата на температурната промяна, при отрицателната контрола

Показателите **dArAv'** и **dArMax'** представят разликата в средната температура на кожата в областта на алергена. Тя е изразена чрез промяната на температурата на отрицателната контрола и промяната на температурата на алергена, изчислена на базата на средните температури.

Показателят **dArMax'** е разликата в максималната температура на кожата в областта на алергена. Тя е изразена чрез промяната на температурата на отрицателната контрола и промяната на температурата на алергена, изчислена на базата на максималните температури.

На база на резултатите от стандартното отчитане, реакциите могат да се разделят на две групи: отрицателни и положителни.

Отрицателни реакции (към изследвания алерген):

dArAv' = dArAv – dNegAv = (Ar₂Av – Ar₁Av) – (Neg₂Av – Neg₁Av) = (промяната в средната температура на кожния участък с изследвания алерген) – (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола)

dArMax' = dArMax – dNegMax = (Ar₂Max – Ar₁Max) – (Neg₂Max – Neg₁Max) = (промяната в максималната температура на кожния участък с изследвания алерген) – (промяната в максималната температура на кожния участък с негативната контрола)

Стойностите на **dArAv'** и **dArMax'** за всеки един пациент са равни на 0, затова те не се разглеждат:

dArAv' = dNegAv – dNegAv = (Neg₂Av – Neg₁Av) – (Neg₂Av – Neg₁Av) = (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола) – (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола)

dArMax' = dNegMax – dNegMax = (Neg₂Max – Neg₁Max) – (Neg₂Max – Neg₁Max) = (промяната в максималната температура на кожния участък с негативната контрола) – (промяната в максималната температура на кожния участък с негативната контрола)

Положителни реакции (към положителната контрола):

dArAv' = dPosAv – dNegAv = (Pos₂Av – Pos₁Av) – (Neg₂Av – Neg₁Av) = (промяната в средната температура на кожния участък с позитивната контрола) – (промяната в средната температура на кожния участък с негативната контрола)

$dArMax' = dPosMax - dNegMax = (Pos_2Max - Pos_1Max) - (Neg_2Max - Neg_1Max) =$
 (промяната в максималната температура на кожния участък с позитивната контрола) –
 (промяната в максималната температура на кожния участък с негативната контрола)

Стойностите на $dArAv'$ и $dArMax'$ (при негативните реакции към алергена) и $dArAv'$ и $dArMax'$ (при позитивните реакции към положителната контрола) са представени в табл. 10.

Показател	Температура	N	Min	Max	Mean	SD
$dArAv'$ негативни реакции	Средна темп.	114	-1,6	0,9	-0,17	0,39
$dArMax'$ негативни реакции	Максимална темп.	114	-2,4	0,9	-0,22	0,49
$dArAv'$ позитивни реакции	Средна темп.	114	-0,3	2,3	0,89	0,41
$dArMax'$ позитивни реакции	Максимална темп.	114	-0,2	2,8	1,05	0,57

Табл. 10. Стойности на $dArAv'$ и $dArMax'$ при негативни и позитивни реакции

Стойностите на показателите $dArAv'$ и $dArMax'$ при негативните реакции са по-ниски от тези при позитивните реакции. При $dArAv'$ разликата между двата вида реакции е 1,03 градус. Стандартните отклонения са съответно 0,39 и 0,41 градуса. При $dArMax'$ разликата е 1,27, а при стандартните отклонения – 0,49 и 0,57 градуса.

В табл. 11 са представени данни за $dArAv'$ и $dArMax'$ при мъжете и жените, както и резултатите от тестове за статистически значими разлики между двата пола по съответния показател при **термовизиографско** отчитане на Prick тест.

Показател	Температура	Мъже			Жени			стат	p
		n	Mean	SD	n	Mean	SD		
$dArAv'$	Средна темп. негативни реакции	54	-0,9	0,36	60	-0,22	0,42	t	0,313
$dArMax'$	Максимална темп. негативни реакции	54	-0,16	0,49	60	-0,27	0,50	t	0,510
$dArAv'$	Средна темп. позитивни реакции	54	0,87	0,54	60	0,92	0,54	t	0,100
$dArMax'$	Максимална темп. позитивни реакции	54	0,97	0,46	60	1,12	0,65	t	0,033

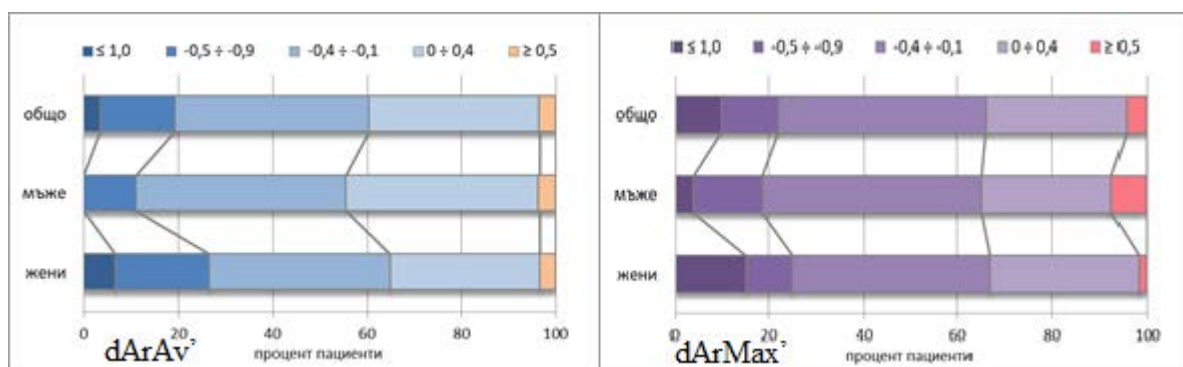
Табл. 11. Данни за $dArAv'$ и $dArMax'$ по пол * t – тест на Student

Не се установяват статистически значими разлики между двата пола по тези два показателя. И при двата пола се наблюдават стойности над $0,8^0$ при положителните реакции и стойности под нулата при отрицателните реакции. SD при тези показатели достига до $0,54^0$. Това прави показателите **dArAv'** и **dArMax'** подходящи за разграничаване на негативните от позитивните реакции и определяне на гранични стойности.

Въз основа на получените данни можем да определим следните гранични стойности: Най-ниската стойност при положителните реакции в диапазона ($\text{mean} \pm \text{SD}$): **dArAv'** = $0,89 - 0,41 = 0,5$ и **dArMax'** = $1,05 - 0,57 = 0,5$. Реакциите с по-висока от така получената стойност могат да се приемат за положителни, а тези с по-ниска – за отрицателни.

Установената от нас една положителна реакция е със стойност **dArAv'** = $0,6$ градуса и **dArMax'** = $0,6^0$, което потвърждава възможностите на тези два показателя да разграничават положителните от отрицателните реакции.

Процентното разпределение на реакциите към показателите **dArAv'** и **dArMax'** в областта на изследвания алерген е представено на фиг. 53.



Фиг. 53. Процентно разпределение на реакциите към изследваните показатели **dArAv'** и **dArMax'** в областта на изследвания алерген

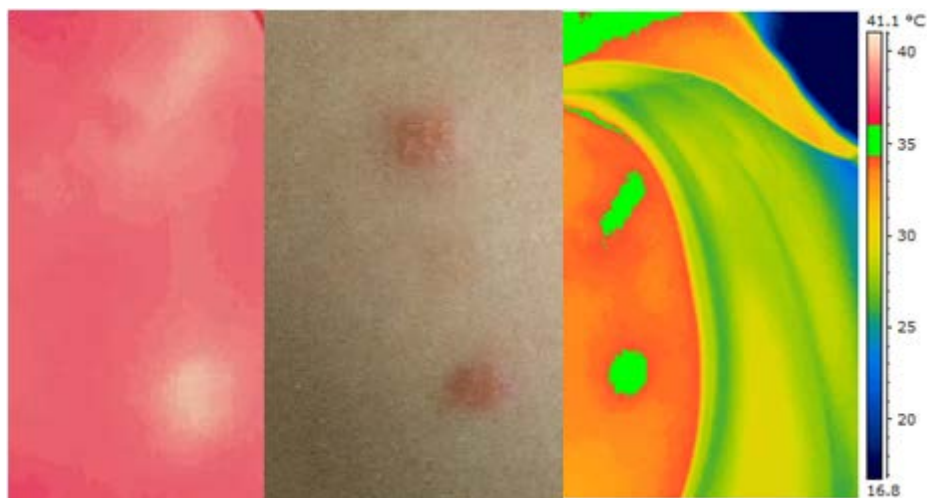
При 96,5% от пациентите стойностите на показателя **dArAv'** за температурата на кожата на изследвания алерген са под $< 0,5$. При 4 от реакциите (3,5%) стойностите са равни или по-големи от $0,5$ градуса. При 95,6% от пациентите – **dArMax'** $< 0,5$. При 5 от реакциите (4,4%) стойностите са равни или по-големи от $0,5$ градуса.

Гранична стойност както за **dArAv'**, така и за **dArMax'** е **0,5** градуса. Реакции с показатели, равни или по-големи от 0,5, могат да се приемат за положителни с достоверност при **dArAv'** – 96,5% и за **dArMax'** – 95,6%. Установената от нас положителна реакция е със стойност за **dArAv'** = 0,6 и за **dArMax'** = 0,6, което съвпада с установените гранични стойности за положителни реакции при двата показателя.

От разгледаните показатели при Prick тест, най-подходящи за термовизионен анализ са показателите, изчислени на база на температурната промяна в отрицателната контрола. За тях бяха определени гранични стойности. Анализът, свързан с температурата на кожната реакция след теста, и анализът на промените в температурата на реакцията преди и след теста включват търсене на сходство между показателите на изследваните кожни реакции и една от двете контроли. От друга страна, при стойности на показателите **dArAv'** и **dArMax'** на реакциите равно или над 0,5, те могат да се считат за положителни.

2. Резултати по задача 2

Да се изследват кожни реакции след Patch тест с хапчени от дентални материали с термоизиография



Фиг. 54. Позитивни реакции след Patch тест – термоизионен образ и образ от стандартно отчитане; образ с изотерма

2.1. Резултати по подзадача 2.1

Заснемане с термоизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на ранни реакции (48-и час) след теста. Анализ на температурата на изследвания кожен участък спрямо температурата на контролна област.

Термоизиографското изследване включва едно заснемане на кожния участък при ранно отчитане (48-и час) на реакциите след Patch тест. След отстраняване на пластира и преминаване на иритативната реакция, кожата на изследваната област се заснема с инфрачервена камера. С помощта на специализирания софтуер се отчитат средната и максималната температура в кожните области.

Анализът включва:

Основни показатели – температурата на всеки кожен участък след теста. **Допълнителни** показатели, свързани с разликата между температурата на изследваните кожни участъци с Patch тест и съответната контрола.

Резултатите от термовизиографското отчитане се сравняват с получените данни от стандартното отчитане.

2.1.1. Резултати от стандартно ранно отчитане (48-и час)

В табл. 12 са представени данни за броя на реакциите, процентното им разпределение, както и за броя на пациентите и процентното им разпределение според вида и силата на реакциите при **ранно (48-и час) стандартно отчитане**.

Реакция	Реакции		Брой реакции на пациент	Пациенти	
	брой	%		брой	%
Екстремно позитивна	1	0,3	една екстремна	1	1,3
Силно позитивна	9	3	две силни	1(х2 реакции)	1,3
			една силна	7	9,1
Слабо позитивна	15	4,9	две слаби	3(х2 реакции)	3,9
			една слаба	9	11,7
Негативна	280	91,8	негативни	56	72,7

Табл. 12. Установени реакции при ранно отчитане и разпределение на пациентите според силата на реакциите им след Patch тест

От установените реакции 25 (8,2%) са позитивни. Една от тях е екстремно позитивна (0,3 %). Силно позитивните са 9 (3%), а слабо позитивните – 15 (4,9%). При четирима пациенти (5,2%) се наблюдават по две положителни реакции. Други 17 (14,3%) пациенти са с по една положителна реакция.

Броят реакции за всеки един от алергените при **ранно (48-и час) стандартно отчитане** според силата на реакциите е представен в табл. 13.

Алерген	Реакция	Ранно отчитане		Алерген	Реакция	Ранно отчитане	
		брой	%			брой	%
Nickel(II) sulfate	екстремна	1	1,3%	Vaco CoCr	екстремна	0	0%
	силна	5	6,5%		силна	1	1,3%
	слаба	5	6,5%		слаба	5	6,5%
	негативна	66	85,7%		негативна	71	92,2%
Duracryl	екстремна	0	0	Foredent	екстремна	0	0%
	силна	1	1,3%		силна	2	2,6%
	слаба	3	3,9%		слаба	2	2,6%
	негативна	73	94,8%		негативна	73	94,8%

Табл. 13. Брой и процент пациенти според силата на реакциите към четирите алергена при ранно отчитане

Най-много положителни реакции се наблюдават към алергена, съдържащ никел – (Nickel(II)sulfate hexahydrate) – 11 (14,3%). Една е екстремно положителна, пет са силно положителни, а останалите – слабо положителни. Към кобалт-хромовата сплав също се наблюдават 5 (6,5%) слабо положителни реакции, но само 1 (1,3%) е силно положителна. Останалите два алергена са предизвикали по 4 положителни реакции. При Duracryl – 1 (1,3%) силна и 3 (3,9%) слаби, а при каналопълнежния материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) – 2 (2,6%) силни и 2 (2,6%) слаби. Останалите реакции са отрицателни.

Реакциите от **ранно** (48-и час) и **стандартно отчитане** към различните алергени при мъже и жени и статистическите разлики между двата пола са представени в табл.14.

Алерген	Реакция	Мъже		Жени		Различия по пол
		брой	%	брой	%	p
Nickel(II) sulfate	екстремна	0	0%	1	1,9%	0,151
	силна	1	4,0%	4	7,7%	
	слаба	0	0%	5	9,6%	
	негативна	24	96,0%	42	80,8%	
Duracryl	екстремна	0	0%	0	0%	0,296
	силна	0	0%	1	2,0%	
	слаба	0	0%	3	5,9%	
	негативна	25	100%	47	92,2%	
Vaco CoCr	екстремна	0	0%	0	0%	0,388
	силна	0	0%	1	2,0%	
	слаба	3	12,0%	2	3,9%	
	негативна	22	88,0%	48	94,1%	
Foredent	екстремна	0	0%	0	0%	1,000
	силна	1	4,0%	1	2,0%	
	слаба	0	0%	2	3,9%	
	негативна	24	96,0%	48	94,1%	

Табл. 14. Разпределение на реакциите към различни алергени по пол при ранно отчитане, *Fisher Exact Test

Повече положителни реакции се наблюдават при жените, отколкото при мъжете. Това се отнася както за слабо положителните, така и за силно положителните реакции, въпреки това няма статистически значими различия между двата пола.

В табл. 15 са представени реакциите при **ранно (48-и час) стандартно отчитане** при пациенти със и без **анамнестични данни за алергия (АА)** при различните групи алергени.

Алерген	Реакция	С АА		Без АА		p
		Ч	%	Ч	%	
Nickel(II) sulfate	екстремна	0	0%	1	1,9%	0,064
	силна	2	8,3%	3	5,7%	
	слаба	4	16,7%	1	1,9%	
	негативна	18	75,0%	48	90,6%	
Duracryl	екстремна	0	0%	0	0%	0,587
	силна	0	0,0%	1	1,9%	
	слаба	2	8,3%	1	1,9%	
	негативна	22	91,7%	50	96,2%	
Vaco CoCr	екстремна	0	0%	0	0%	1,000
	силна	0	0,0%	1	1,9%	
	слаба	2	8,3%	3	5,8%	
	негативна	22	91,7%	48	92,3%	
Foredent	екстремна	0	0%	0	0%	0,301
	силна	0	0,0%	2	3,8%	
	слаба	0	0,0%	2	3,8%	
	негативна	24	100%	48	92,3%	

Табл. 15. Пациенти със и без данни за алергии, разпределени според алергичната реакция към четирите хаптена при ранно отчитане, *Fisher Exact Test

Между двете групи не се установява статистически значима разлика. Нито един от алергените не предизвиква сенсibiliзация единствено в групата с анамнестични данни за алергични заболявания. При каналопълнежния материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) всички положителни реакции се установяват в групата, която не дава данни за наличие на алергично заболяване. Повечето силни положителни реакции също се наблюдават в тази група от пациенти. Единствено при никела силно положителни реакции се срещат както при пациентите с данни за алергия, така и при тези без подобни данни. Оказва се, че анамнестичните данни за алергични заболявания не са фактор, който влияе на честотата на позитивните реакции към изследваните хаптени.

2.1.2. Резултати от основни показатели при термовизиографско отчитане

При термовизиографско отчитане се изследваха следните основни показатели, които дават информация за температурата на кожните участъци след Prick тест:

T_{av} – средната температура на изследваните кожни реакции

T_{max} – максималната температура на изследваните кожни реакции

В таблица 16 са представени основните показатели за различните реакции и съответните им контроли по отношение на средната температура – T_{av} , при **ранно** (48-и час) термовизиографско отчитане.

T_{av}	група	n	Min	Max	Mean	SD
Екстремно позитивна	реакция	1	35,3	35,3	34,3	0
	контрола	1	33,7	33,7	33,7	0
Силно позитивна	реакция	9	34,1	36,9	35,7	0,87
	контрола	9	32,9	35,4	34,3	0,97
Слабо позитивна	реакция	15	33,0	36,9	35,1	1,22
	контрола	15	32,8	36,4	34,8	1,16
Негативна	реакция	280	31,2	37,4	34,7	1,26
	контрола	280	31,2	36,6	34,5	1,25

Табл. 16. Основни показатели на средната температура – T_{av} , на кожата в зоните с екстремно, силно и слабо позитивни и негативни реакции и съответните контроли при ранно отчитане.

От направения анализ се установява, че температурата при положителните реакции е по-висока от тази на отрицателните, но температурата на екстремно позитивната реакция е по-ниска от тази на силно позитивната, въпреки по-голямото алергично възпаление. Това се дължи на наличието на везикули, изпълнени с течност, при екстремно позитивните реакции. Температурата на силно позитивните реакции е по-висока от тази на слабо позитивните. При негативните реакции не се наблюдава алергично възпаление и температурата е сходна с тази на контролите, като е по-ниска от температурата на слабо позитивните реакции.

В таблица 17 са представени основните показатели за различните реакции и съответните им контроли по отношение на максималната температура – **Tmax**, при **ранно** (48-и час) **термовизиографско** **отчитане**.

Tmax	група	n	Min	Max	Mean	SD
Екстремно позитивна	реакция	1	35,5	35,5	34,5	0
	контрола	1	33,8	33,8	33,8	0
Силно позитивна	реакция	9	34,5	37	36,0	0,80
	контрола	9	33,1	35,8	34,6	1,03
Слабо позитивна	реакция	15	33,2	37,2	35,5	1,19
	контрола	15	33,1	36,6	35,1	1,15
Негативна	реакция	280	31,3	37,7	35,0	1,24
	контрола	280	31,6	36,9	34,7	1,24

Табл. 17. Основни показатели на максималната температура при зоните със силно и слабо позитивни и негативни реакции и техните контроли при ранното отчитане

При отчитането на максималните температури се запазва тенденцията с нарастване на алергичното възпаление да нараства и температурата на кожата при реакциите. Единствено екстремно позитивната реакция се отличава, като показва температура, която е по-ниска от средната за силно позитивните реакции. Това се дължи най-вероятно на наличието на везикули, изпълнени с течност, при екстремно позитивните реакции. Температурата на кожата на негативните реакции е сходна с температурата при контролите, защото и в двете групи алергичното възпаление отсъства.

2.1.3. Резултати от показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на реакциите и температурата на контролата

Показателите, които са изследвани при ранно отчитане, са:

ΔT_{av} – разликата между средните температури на кожната реакция и на съответната контрола

ΔT_{max} – разликата между максималните температури на кожната реакция и на съответната контрола

Стойностите на показателите при различните по сила реакции, както и данните за статистически значими разлики са представени в табл. 18.

Реакции	Група	n	Min	Max	Mean	SD	p < 0.001
Екстремно позитивни	ΔT_{av}	1	1,6	1,6	1,6	0	-
	ΔT_{max}	1	1,7	1,7	1,7	0	-
Силно позитивни	ΔT_{av}	9	1,0	2,7	1,4	0,5	a
	ΔT_{max}	9	1,2	2,8	1,5	0,5	c
Слабо позитивни	ΔT_{av}	15	-0,5	0,8	0,4	0,4	b
	ΔT_{max}	15	-0,4	0,9	0,4	0,4	d
Негативни	ΔT_{av}	280	-1,2	1,9	0,2	0,4	b
	ΔT_{max}	280	-1,0	1,8	0,2	0,4	d

Табл. 18. Основни показатели на ΔT_{av} и ΔT_{max} при различните реакции при ранно отчитане, *тест на Kruskal-Wallis

Разликата в средната температура на кожата при различните кожни реакции и техните контроли (ΔT_{av}) е най-голяма при реакциите с най-силно алергично възпаление (екстремно позитивната реакция), по-малка – при силно позитивните и още по-ниска – при слабо позитивните реакции. Най-ниска е при негативните, при които липсва алергично възпаление. Подобни са резултатите и за максимална температура (ΔT_{max}). Статистически значими разлики по показателите ΔT_{av} и ΔT_{max} се установяват между силно положителните реакции и останалите реакции. Между слабо позитивните и негативните реакции не се установяват подобни различия.

В таблица 19 са представени резултатите на средната (T_{av}) и максималната температура (T_{max}) и на разликата между температурите на реакцията и на

съответната контрола – средна температура (ΔT_{av}) и максимална температура (ΔT_{max}) по пол при рано (48-ми час) термовизиографско отчитане.

Реакция	Групи	Мъже	Жени	Разлика	Стат.	P
Екстремно позитивна	T_{av}	-	33,7	-	-	-
	ΔT_{av}	-	1,6	-	-	-
	T_{max}	-	34,5	-	-	-
	ΔT_{max}	-	1,77	-	-	-
Силно позитивна	T_{av}	35,1	35,9	-0,8	t	0,278
	ΔT_{av}	1,25	1,4	-0,15	U	0,667
	T_{max}	35,5	36,2	-0,7	t	0,303
	ΔT_{max}	1,4	1,3	0,1	U	0,667
Слабо позитивна	T_{av}	34,9	35,2	-0,3	t	0,681
	ΔT_{av}	0,27	0,38	-0,11	t	0,655
	T_{max}	35,3	35,5	-0,3	t	0,734
	ΔT_{max}	0,37	0,38	-0,01	t	0,973
Негативна	T_{av}	35,3	34,5	0,8	U	0,010
	ΔT_{av}	0,2	0,1	0,1	U	0,156
	T_{max}	35,4	34,8	0,6	U	0,020
	ΔT_{max}	0,2	0,2	0	U	0,558

Табл. 19. Резултати от сравнението между мъже и жени на показателите: T_{av} , T_{max} , ΔT_{av} и ΔT_{max} по пол при рано отчитане, *t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

При изследваните показатели няма статистически значими разлики между двата пола, освен при разликата в средните и максималните температури на негативните кожни реакции. При термовизиографския анализ на реакции след Patch на останалите показатели не е необходимо включване на пола на пациента.

В таблица 20 са представени резултатите от средната (T_{av}) и максималната температура (T_{max}) и на разликата между температурите на реакцията и на съответната контрола – средна температура (ΔT_{av}) и максимална температура (ΔT_{max}) при пациенти със и без анамнестични данни за алергия (АА) при ранно (48-и час) термовизиографско отчитане.

Реакция	Групи	С АА	Без АА	Разлика	Статистика		Р
Екстремно позитивна	T_{av}	-	33,7	-	-	-	-
	ΔT_{av}	-	1,6	-	-	-	-
	T_{max}	-	34,5	-	-	-	-
	ΔT_{max}	-	1,77	-	-	-	-
Силно позитивна	T_{av}	35,3	35,9	-0,6	t	0,86	0,420
	ΔT_{av}	1,1	1,4	-0,3	U	1,00	0,111
	T_{max}	35,7	36,1	-0,4	t	0,67	0,525
	ΔT_{max}	1,35	1,3	0,05	U	5,50	0,667
Слабо позитивна	T_{av}	35,0	35,3	-0,3	t	0,46	0,652
	ΔT_{av}	0,5	0,3	0,2	U	14,0	0,121
	T_{max}	35,4	35,6	-0,2	t	0,33	0,744
	ΔT_{max}	0,5	0,3	0,2	t	1,19	0,256
Негативна	T_{av}	34,8	34,5	0,3	U	8165	0,778
	ΔT_{av}	0,2	0,15	0,05	U	8070	0,664
	T_{max}	35,0	34,9	0,1	U	8210	0,833
	ΔT_{max}	0,2	0,2	0	U	8322	0,976

Табл. 20. Резултати от сравнението между пациенти със и без данни за алергични заболявания на показателите: T_{av} , T_{max} , ΔT_{av} и ΔT_{max} при ранно отчитане, *t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

При изследваните показатели няма статистически значими разлики между пациентите със и без данни за алергия. При термовизиографския анализ на реакции след Patch тест анамнестичните данни за алергия на пациента не влияят върху получените резултати.

От изследваните реакции при късно отчитане на Patch тест най-подходящи за термовизиографски анализ са показателите, свързани с разликата между температурата на изследваните кожни участъци и съответната контрола, съответно – ΔT_{av} за

средните температури и ΔT_{\max} за максималните. Те не зависят от пола на пациента. Колкото по-голямо е алергичното възпаление, толкова по-високи са стойностите на тези показатели. При негативните реакции стойностите на ΔT_{av} са $0,18 \pm 0,38$, а на ΔT_{\max} – $0,20 \pm 0,37$. При слабо позитивните реакции стойностите на ΔT_{av} са $0,35 \pm 0,36$, а на ΔT_{\max} – $0,37 \pm 0,36$. При силно позитивните реакции стойностите на ΔT_{av} са $1,44 \pm 0,50$, а на ΔT_{\max} – $1,49 \pm 0,51$. При екстремно позитивните реакции стойностите за ΔT_{av} са 1,6, а за ΔT_{\max} – 1,7. Тестовите показатели показват, че съществуват статистически значими разлики между силно положителните и останалите реакции. Разликите между слабо положителните и негативните реакции не са със статистическа значимост.

2.2. Резултати по подзадача 2.2

Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на късни реакции (7-и ден) след теста. Анализ на температурата на изследвания кожен участък спрямо температурата на контролна област.

Термовизиографското изследване включва едно заснемане на кожния участък при късното отчитане (7-и ден) на реакциите след Patch тест. Пет дни след отстраняването на пластира кожата на изследваната област се заснема с инфрачервена камера. С помощта на специализирания софтуер се отчитат средната и максималната температура в кожните области.

Анализът включва:

Основни показатели – температурата на всеки един кожен участък след теста.

Допълнителни показатели, свързани с разликата между температурата на изследваните кожни участъци с Patch тест и съответната контрола.

Резултатите от термовизиографското отчитане се сравняват с получените данни от стандартното отчитане.

2.2.1. Стандартно отчитане при късни реакции

На таблица 21 са представени данни за броя на реакциите, процентното им разпределение, както и броя и процентното отношение на пациентите според вида и силата на реакциите при **късно (7-и ден) стандартно отчитане**.

Реакция	Реакции		Реакция	Пациенти	
	брой	%		брой	%
Екстремно позитивна	0	0	екстремна	0	0
Силно позитивна	10	3,3%	две силни	1(х2 реакции)	1,3%
			една силна	8	10,4%
Слабо позитивна	8	2,6%	две слаби	1(х2 реакции)	1,3%
			една слаба	6	7,8%
Негативна	287	94,1%	негативна	61	79,2%

Табл. 21. Установени реакции според вида и силата при ранно отчитане и разпределение на пациентите според силата на реакциите

От установените при късно отчитане 18 (5,9%) реакции са позитивни. Всяка една от тях е била позитивна и при ранно отчитане. Силно позитивните са 10 (3,3%), а слабо позитивните – 8 (2,6%). При двама пациенти (2,6%) се наблюдават по две положителни реакции. Други 14 (18,2%) пациенти са с по една. При късното отчитане не са установени положителни реакции, които да са отрицателни при ранно отчитане.

В таблица 22 е представен броят реакции за всеки един от алергените при **късно (7-и ден) стандартно отчитане**.

Алерген	Реакция	Ранно отчитане		Алерген	Реакция	Ранно отчитане	
		брой	%			брой	%
Nickel(II) sulfate	екстремна	0	0	Vaco CoCr	екстремна	0	0%
	силна	6	7,8%		силна	1	1,3%
	слаба	5	6,5%		слаба	1	1,3%
	негативна	66	85,7%		негативна	75	97,4%
Duracryl	екстремна	0	0	Foredent	екстремна	0	0%
	силна	1	1,3%		силна	2	2,6%
	слаба	1	1,3%		слаба	1	1,3%
	негативна	75	97,4%		негативна	74	96,1%

Табл. 22. Брой и процент пациенти общо според силата на реакциите към четирите алергена при късно отчитане

Най-много положителни реакции се наблюдават към хаптенът, съдържащ никел (Nickel(II)sulfate hexahydrate) – 10 (6 (7,8%) силни и 5 (6,5%) слаби). При Duracryl и кобалт-хромовата сплав – по 1 (1,3%) силна и 1 (1,3%) слаба реакция. При каналопълнежния материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) – 2 (2,6) силни и 1 (1,3%) слаба реакция. Останалите реакции са негативни.

В таблица 23 са представени резултатите за реакциите към различните алергени при мъже и жени при **късно (7-ми ден) стандартно отчитане**.

Алерген	Реакция	Мъже		Жени		Различия по пол р
		брой	%	брой	%	
Nickel(II) sulfate	силна	1	4,0%	5	9,6%	0,151
	слаба	0	0%	5	9,6%	
	негативна	24	96,0%	42	80,8%	
Duracryl	силна	0	0%	1	2,0%	0,553
	слаба	0	0%	1	2,0%	
	негативна	25	100%	49	96,1%	
Vaco CoCr	силна	0	0%	1	2,0%	1,000
	слаба	1	4,0%	0	0%	
	негативна	24	96,0%	50	98,0%	
Foredent	силна	1	4,0%	1	2,0%	1,000
	слаба	0	0%	1	2,0%	
	негативна	24	96,0%	49	96,1%	

Табл. 23. Разделение на реакциите към различни алергени по пол при късно отчитане
*Fisher Exact Test

Повече положителни реакции се наблюдават при жените, отколкото при мъжете. Това се отнася както за слабо положителните, така и за силно положителните реакции. Въпреки това няма статистически значими различия между двата пола.

В таблица 24 са представени реакциите при пациенти със и без анамнестични данни за алергия (АА) при различните групи алергени при **късно (7-и ден) стандартно отчитане**.

Алерген	Реакция	С АА		Без АА		р
		брой	%	брой	%	
Nickel(II) sulfate	силна	2	8,3%	4	7,5%	0,064
	слаба	4	16,7%	1	1,9%	
	негативна	18	75,0%	48	90,6%	
Duracryl	силна	0	0,0%	1	1,9%	0,535
	слаба	1	4,2%	0	0,0%	
	негативна	23	95,8%	51	98,1%	
Vaco	силна	0	0,0%	1	1,9%	1,000

CoCr	слаба	0	0,0%	1	1,9%	0,547
	негативна	24	100%	50	96,2%	
Foredent	силна	0	0,0%	2	3,8%	
	слаба	0	0,0%	1	1,9%	
	негативна	24	100%	49	94,2%	

Табл. 24. Пациенти със и без данни за алергии, разпределени според алергичната реакция към четирите хаптена при късно отчитане, *Fisher Exact Test

Между двете групи не се установява статистически значима разлика. Нито един от алергените не предизвиква сенсibiliзация единствено в групата пациенти с анамнестични данни за алергия. При каналопълнежния материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) всички положителни реакции са в групата, която не дава данни за алергично заболяване. Повечето силни положителни реакции също се наблюдават в тази група пациенти. Единствено при никела силно положителни реакции се срещат както при пациентите с данни за алергия, така и при тези без подобни данни. Получените резултати и направеният анализ показват, че анамнестичните данни за алергични заболявания не са фактор, който влияе на честотата на позитивните реакции към изследваните хаптени.

2.2.2. Резултати от основни показатели при термовизиографско отчитане

При термовизиографско отчитане се изследваха следните основни показатели, които дават информация за температурата на кожните участъци след Prick тест:

T_{av} – средната температура на изследваните кожни реакции

T_{max} – максималната температура на изследваните кожни реакции

В таблица 25 са представени основните показатели за различните реакции и съответните им контроли по отношение на средната температура – T_{av} , при **късно** (7-и ден) **термовизиографско отчитане**.

Tav	Група	n	Min	Max	Mean	SD
Екстремно позитивна	реакция	-	-	-	-	-
	контрола	-	-	-	-	-
Силно позитивна	реакция	10	34,6	36,7	35,5	0,75
	контрола	10	32,7	35,8	34,6	0,87
Слабо позитивна	реакция	8	34,6	37,4	36,1	0,99
	контрола	8	34,5	37,0	35,9	0,91
Негативна	реакция	287	31,9	37,4	34,8	1,20
	контрола	287	32,2	37,1	34,7	1,16

Табл. 25. Основни показатели на средната температура на кожата в зоните със силно и слабо позитивни и негативни реакции и съответните контроли при късно отчитане

От направения анализ се установява, че температурата при положителните реакции е по-висока от тази на отрицателните. За разлика от ранното отчитане, температурата на слабо позитивните реакции, е по-висока от тази на силно позитивните. При негативните реакции не се наблюдава алергично възпаление и температурата е сходна с тази на контролите и по-ниска от температурата на слабо и силно позитивните реакции.

В таблица 26 са представени резултатите за основните показатели за различните реакции и съответните им контроли по отношение на максималната температура – **Tmax**, при **късно (7-и ден) термовизиографско отчитане**.

Tmax	Група	n	Min	Max	Mean	SD
Екстремно позитивна	реакция	-	-	-	-	-
	контрола	-	-	-	-	-
Силно позитивна	реакция	10	34,9	36,9	35,8	0,67
	контрола	10	32,9	35,9	34,9	0,87
Слабо позитивна	реакция	8	34,8	37,7	36,3	1,04
	контрола	8	34,7	37,2	36,1	0,90
Негативна	реакция	287	32,1	37,6	35,0	1,19
	контрола	287	32,3	37,4	34,9	1,17

Табл. 26. Основни показатели на максималната температура при зоните със силно и слабо позитивни и негативни реакции и техните контроли при късно отчитане

При отчитането на максималните температури се запазва парадоксалната тенденция температурата на слабо позитивните реакции да е по-висока от тази на силно позитивните. При силно позитивните реакции се наблюдават везикули. Те са изпълнени с ексудат, който има изолационни свойства, променящи температурата на реакцията. Температурата на кожата на негативните реакции е сходна с температурата при контроли и по-ниска от температурата на слабо позитивните и силно позитивните реакции.

2.2.3. Резултати от показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на реакциите и температурата на съответната им контрола

Показателите, които са изследвани при **ранно** отчитане, са:

ΔT_{av} – разлика между средните температури на кожната реакция и на съответната контрола

ΔT_{max} – разлика между максималните температури на кожната реакция и на съответната контрола

Стойностите на показателите при различните по сила реакции, както и данните за статистически значими разлики, са представени в таблица 27.

Реакция	Група	n	Min	Max	Mean	SD	P < 0.001
Екстремно позитивни	ΔT_{av}	-	-	-	-	-	-
	ΔT_{max}	-	-	-	-	-	-
Силно позитивни	ΔT_{av}	10	0,2	1,9	0,9	0,2	a
	ΔT_{max}	10	0,1	2,0	0,9	0,2	a
Слабо позитивни	ΔT_{av}	8	0,1	0,4	0,2	0,1	ab
	ΔT_{max}	8	0,1	0,5	0,3	0,1	ab
Негативни	ΔT_{av}	287	-3,2	1,0	0,1	0,1	b
	ΔT_{max}	287	-3,2	1,0	0,1	0,1	b

Табл. 27. Основни показатели на ΔT_{av} и ΔT_{max} при различните реакции при късно отчитане, *тест на Kruskal-Wallis

Разликата в средната температура на кожата при различните кожни реакции и техните контроли (ΔT_{av}) е най-голяма при реакциите с най-силно алергично възпаление (екстремно позитивната реакция), по-малка при силно позитивните и най-

малка при слабо позитивните реакции. При негативните липсва алергично възпаление. Подобни са резултатите и за максимална температура (ΔT_{max}). Статистически значими разлики по показателите ΔT_{av} и ΔT_{max} се установяват между силно положителните реакции и останалите реакции. Между слабо позитивните и негативните реакции не се установяват подобни различия.

В таблица 28 са представени резултатите на средната (T_{av}) и максималната температура (T_{max}) и на разликата между температурите на реакцията и на съответната контрола – средна температура (ΔT_{av}) и максимална температура (ΔT_{max}) по пол при късно (7-и ден) термовизиографско отчитане.

Реакция	Групи	Мъже	Жени	Разлика	Статистика		P
Екстремно позитивна	T_{av}	-	-	-	-	-	-
	ΔT_{av}	-	-	-	-	-	-
	T_{max}	-	-	-	-	-	-
	ΔT_{max}	-	-	-	-	-	-
Силно позитивна	T_{av}	36,4	35,2	1,11	t	2,26	0,059
	ΔT_{av}	1,15	0,8	0,35	t	0,72	0,494
	T_{max}	36,6	35,6	1	t	2,30	0,055
	ΔT_{max}	1,1	0,89	0,21	t	0,45	0,665
Слабо позитивна	T_{av}	34,9	36,2	-1,3	-	-	-
	ΔT_{av}	0,10	0,24	-0,14	-	-	-
	T_{max}	35,1	36,5	-1,4	-	-	-
	ΔT_{max}	0,10	0,29	-0,19	-	-	-
Негативна	T_{av}	34,9	35	-0,1	U	8827	0,560
	ΔT_{av}	0,2	0,1	0,1	U	7471	0,009
	T_{max}	35,1	35,1	0	U	8805	0,538
	ΔT_{max}	0,1	0,1	0	U	7684	0,021

Табл. 28. Резултати от сравнението между мъже и жени на показателите: T_{av} , T_{max} , ΔT_{av} и ΔT_{max} по пол при късно отчитане

*t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

При изследваните показатели няма статистически значими разлики между двата пола, освен при показателите ΔT_{av} и ΔT_{max} . При термовизиографския анализ на реакции след Patch тест полът на пациента не трябва да бъде включен.

В таблица 29 са представени резултатите за средната (T_{av}) и максималната температура (T_{max}) и за разликата между температурите на реакцията и на съответната контрола – средна температура (ΔT_{av}) и максимална температура (ΔT_{max}) при пациенти със и без анамнестични данни за алергия (АА) при ранно (48-и час) термовизиографско отчитане.

Реакция	Групи	С АА	Без АА	Разлика	Статистика		Р
Екстремно позитивна	T_{av}	-	33,7	-	-	-	-
	ΔT_{av}	-	1,6	-	-	-	-
	T_{max}	-	34,5	-	-	-	-
	ΔT_{max}	-	1,77	-	-	-	-
Силно позитивна	T_{av}	35,7	35,4	0,3	t	0,43	0,683
	ΔT_{av}	0,95	0,86	0,09	t	0,19	0,858
	T_{max}	36,1	35,8	0,3	t	0,52	0,621
	ΔT_{max}	1,05	0,9	0,15	t	0,31	0,763
Слабо позитивна	T_{av}	36,6	35,2	1,45	t	2,89	0,028
	ΔT_{av}	0,2	0,1	0,1	U	5,0	0,571
	T_{max}	36,9	35,4	1,5	t	2,92	0,027
	ΔT_{max}	0,4	0,1	0,26	t	3,82	0,009
Негативна	T_{av}	35,2	34,8	0,4	U	7259	0,017
	ΔT_{av}	0,2	0	0,2	U	5657	< 0,001
	T_{max}	35,4	35,1	0,3	U	7226	0,015
	ΔT_{max}	0,2	0,1	0,1	U	5285	< 0,001

Табл. 29. Резултати от сравнението между пациенти със и без данни за алергични заболявания на показателите: T_{av} , T_{max} , ΔT_{av} и ΔT_{max} при ранно отчитане

*t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

При изследваните показатели се установяват статистически значими разлики между пациентите със и без данни за алергия по показателите T_{av} , T_{max} и ΔT_{max} при слабо положителните реакции и при всички показатели на негативните реакции. Анамнестичните данни за наличие на алергични заболявания не трябва да бъдат включвани към термовизионният анализ на тези показатели.

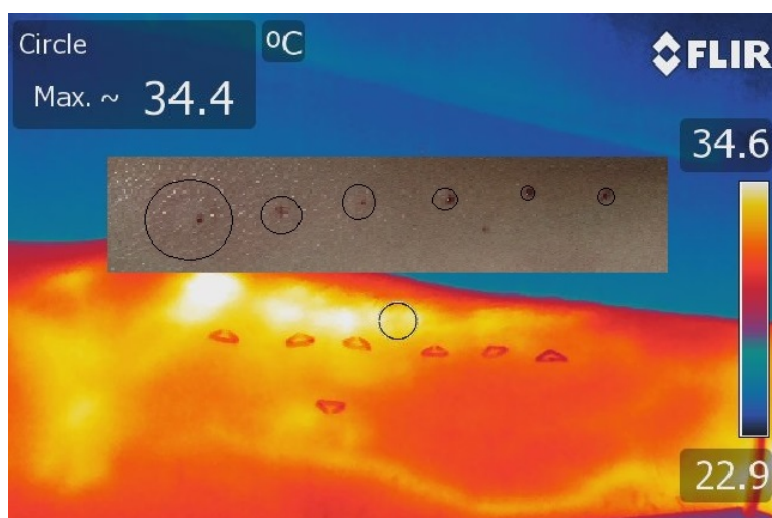
От изследваните реакции при късно отчитане на Patch тест, най-подходящи за термовизиографски анализ са показателите, свързани с разликата между температурата

на изследваните кожни участъци и съответната контрола, съответно – ΔT_{av} за средните температури и ΔT_{max} за максималните. Те не зависят от пола на пациента. Колкото по-голямо е алергичното възпаление, толкова по-високи са стойностите на тези показатели. При негативните реакции стойностите на ΔT_{av} са $0,06 \pm 0,03$, а на ΔT_{max} – $0,08 \pm 0,03$. При слабо позитивните реакции стойностите на ΔT_{av} са $0,23 \pm 0,05$, а на ΔT_{max} – $0,26 \pm 0,06$. При силно позитивните реакции стойностите на ΔT_{av} са $0,88 \pm 0,20$, а на ΔT_{max} – $0,93 \pm 0,19$. Екстремно позитивни реакции не бяха установени при късното отчитане. Тестовите показват, че съществуват статистически значими разлики между силно положителните и негативните реакции. Разликите между слабо положителните и негативните реакции и слабо положителните и силно положителните реакции не са със статистическа значимост.

3. Резултати по задача 3

Да се изследват кожни реакции след интрадермално тестване с термовизиография

На фиг. 55 са представени термовизионно и визуално изображение на интрадермални реакции. Първите три от дясно наляво са положителни, а останалите – отрицателни.



Фиг. 55. Стандартно и термовизионно изображение на интрадермални проби

Термовизиографското изследване включва едно заснемане след интрадермалния тест. С помощта на специализирания софтуер се отчитат средната и максималната температура в кожните области. Анализът включва:

Основни показатели – температура на кожните участъци след интрадермалния тест.

Допълнителни показатели – свързани с разликата между: температурата на реакцията и негативната контрола и температурата на реакцията и позитивната контрола.

3.1. Резултати от стандартно отчитане

Стандартното отчитането на реакциите е проведено в Националния център по заразни и паразитни болести – София, от Г. Николов в Кабинет по алергия.

Отчетените **негативни реакции** са 87, всички с папула и еритем под 7/7 mm (мъже – 45/жени – 42). Отчетените негативни контроли са 30 (мъжете – 16/жени – 14).

Резултатите от стандартното отчитане на **позитивните реакции** са представени в табл. 30.

Групи		n	Папула				Еритем			
			Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD
Положителни реакции	мъже	26	7	11	8,3	1,4	10	25	17,4	5,1
	жени	17	7	10	7,7	0,9	13	25	19,3	3,6
	общо	43	7	11	8,0	1,2	10	25	18,3	4,5
Положителна контрола	мъже	16	7	8	7,3	0,4	7	25	14,0	7,0
	жени	14	7	8	7,1	0,4	7	35	14,5	9,4
	общо	30	7	8	7,2	0,4	7	35	14,2	7,9

Табл. 30. Положителни реакции при мъже и жени след интрадермални тестове

Размерът на папулата е по-голям при положителните реакции, отколкото при контролата. Размерът на еритема при положителните реакции също е по-голям от този при изследваната контрола. Алергичното възпаление, наблюдавано при позитивната контрола, може да бъде прието за гранично. Когато реакцията е с по-голямо алергично възпаление – тя е положителна, а когато е с по-малко – отрицателна.

3.2. Резултати от основни показатели на термовизиографско отчитане

Основните показатели, които са изследвани при интрадермалните тестове, са:

T(-) – температура на кожните области с негативни реакции

Tneg cont – температура на кожните реакции с негативната контрола

T(+)- температура на кожните области с позитивни реакции

Tpos cont – температура на кожните реакции с позитивната контрола

Резултатите за тях са представени в таблица 31.

Показател	n	min	max	mean	SD
T(-) негативни реакции	87	28,1	35,9	31,0	2,1
Tneg cont – негативна контрола	30	27,8	35,7	31,6	2,1
T(+) позитивни реакции	43	29,4	36,6	34,1	1,9
T pos cont – позитивна контрола	30	30,7	36,5	33,4	1,7

Табл. 31. Резултати от изследваните основни показатели след интрадермално тестване

Най-висока е температурата на кожата на позитивните реакции. Тя е с 3,1 градуса по-висока от температурата на негативните реакции. Температурата на позитивната контрола е по-ниска от тази на позитивните реакции, но по-висока от тази при негативните. Температурата на негативните контроли е най-ниска. В табл. 32 е представена температурата на кожните реакции след интрадермално тестване при мъжете и жените.

	Мъже			Жени			стат	p
	n	Mean	SD	n	Mean	SD		
T(-) негативни реакции	45	31,2	2,2	42	30,8	2,0	U	0,251
Tneg cont – негативна контрола	16	31,8	2,1	14	31,5	2,2	t	0.735
T(+) позитивни реакции	26	34,0	1,8	17	34,4	2,1	U	0,184
T pos cont – позитивна контрола	16	33,5	1,6	14	33,3	1,9	t	0.771

Табл. 32. Температурата на кожните реакции след интрадермално тестване при мъжете и жените

Между мъжете и жените не се наблюдават статистически значими разлики както при негативните и позитивните реакции, така и при контролите. И в двете групи температурата на кожния участък, където е извършен тестът, е по-висока при позитивните реакции, отколкото при негативните – при мъжете с 2,8 градуса, а при жените с 3,6 градуса. При контролите кожните участъци на положителните реакции са

с по-висока температура от тази на негативните реакции. При мъжете – 1,7 градуса, а при жените – 1,8 градуса.

Температурният анализ на основните показатели след интрадермално тестване показва, че температурата на кожните реакции след теста е различна при позитивните и негативните реакции. Между мъжете и жените няма статистически значими разлики и полът на пациента не е от значение при анализа. Въпреки това високите стойности на стандартното отклонение не позволяват определяне на гранични стойности.

3.3. Резултати от показатели, свързани с разликата между температурата на кожните участъци на двете контроли; температурата на кожните участъци на алергените и негативната контрола и температурата на кожните участъци на алергените и позитивната контрола

Показателят dC е разликата между температурата на двете контроли. Разликата между тях е свързана с настъпилото алергично възпаление при положителната контрола, което отсъства при негативната.

$dC = (\text{температурата на позитивната контрола}) - (\text{температурата на негативната контрола})$

Показателят dT представя разликата между температурата на кожния участък на всеки един от изследваните алергени и температурата на кожния участък на съответната отрицателната контрола. Разгледани са позитивните и негативните реакции към изследваните алергени:

$dT (+) = (\text{температурата на позитивната реакция}) - (\text{температурата на негативната контрола})$

$dT (-) = (\text{температурата на негативната реакция}) - (\text{температурата на негативната контрола})$

Показателят ΔT представя разликата в температурата на кожния участък на всеки един от изследваните алергени и температурата на кожния участък на съответната положителна контрола. Разгледани са позитивните и негативните реакции към изследваните алергени:

$\Delta T (+) = (\text{температурата на позитивната реакция}) - (\text{температурата на позитивната контрола})$

$\Delta T (-) = (\text{температурата на негативната реакция}) - (\text{температурата на позитивната контрола})$

В таблица 33 са представени данни за показателите dC, dT и deltaT.

Показател	Разлика между температури	n	Min	Max	Mean	SD
dC	Разлика между темп. на (+) и (-) контрола	30	0,7	3,8	1,8	0,8
dT (+)	Разлика между темп. на (+) реакции и (-) контрола	43	0,5	3,2	1,3	0,7
dT(-)	Разлика между темп. на (-) реакции и (-) контрола	87	-1,2	0,8	-0,04	0,3
deltaT (+)	Разлика между темп. на (+) реакции и (+) контрола	43	-2,1	1,7	-0,2	0,8
deltaT(-)	Разлика между темп. на (-) реакции и (+) контрола	87	-3,9	-0,4	-2,1	0,8

Табл. 33. Данни за показателите dC, dT и deltaT

Между положителната и отрицателната контрола съществува разлика в температурата (dC) от 1,8 градуса и стандартно отклонение от 0,8 градуса. При анализ на разликата в температурата на кожните участъци на реакциите и негативната им контрола се установява, че при положителните реакции тя (dT) е равна на 1,3 градуса със стандартно отклонение 0,7 градуса, докато при отрицателните реакции стойността е близка до нула. По тази причина dT е показател, който може да бъде използван за разграничаване на позитивните от негативните реакции. При анализ на разликата в температурата на кожните участъци на реакциите и положителната им контрола се установява, че при положителните реакции deltaT е близка до нула (0,2 градуса със стандартно отклонение 0,8 градуса), докато при отрицателните реакции стойността е отрицателна (-2,1 градуса със стандартно отклонение 0,8 градуса). Поради тази причина deltaT е показател, който може да бъде използван за разграничаване на позитивните от негативните реакции.

В табл. 34 са представени данни за показателите dC, dT и deltaT след интрадермално тестване при мъжете и жените. Представени са и резултати от тестовете за статистически значими разлики между двата пола по съответния показател.

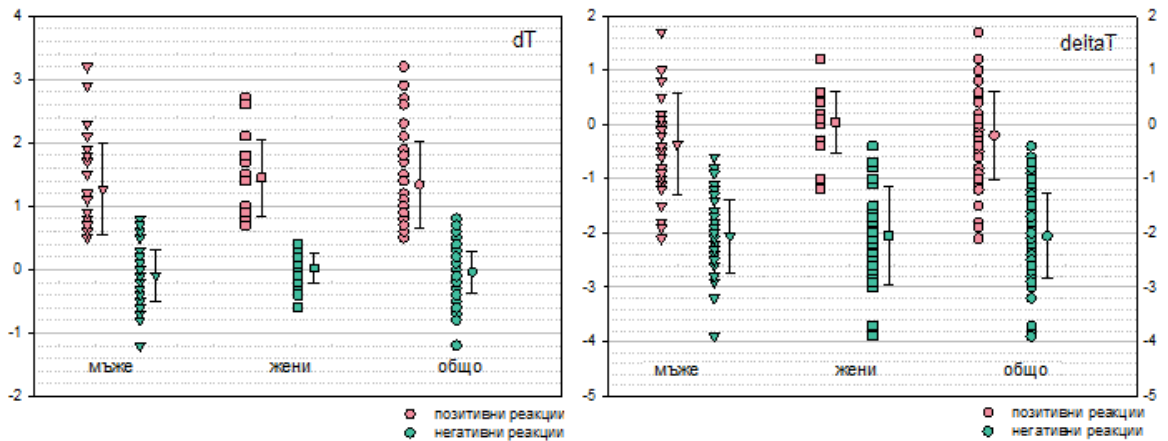
Показател	Разлика между температури	Мъже			Жени			Стат.	p
		n	mean	SD	n	mean	SD		
dC	Разлика между темп. на (+) и (-) контрола	16	1,8	0,7	14	1,8	0,9	U	0,779
dT(+)	Разлика между темп. на (+) реакции и (-) контрола	26	1,3	0,7	17	1,4	0,6	U	0.191
dT(-)	Разлика между темп. на (-) реакции и (-) контрола	45	-0.10	0.4	42	0.02	0.2	U	0.055
deltaT(+)	Разлика между темп. на (+) реакции и (+) контрола	26	-0.4	0.9	17	0.05	0.6	t	0.109
deltaT(-)	Разлика между темп. на (-) реакции и (+) контрола	45	-2.1	0.7	42	-2.1	0.9	U	0.909

Табл. 34. Данни за показателите dC, dT и deltaT след интрадермално тестване при мъжете и жените

*t – тест на Student; U – тест на Mann-Whitney

Между мъжете и жените не се наблюдават статистически значими разлики по нито един от показателите ($p > 0,05$). И при двата пола разликата между положителната и отрицателната контрола е 1,8 градуса. Резултатите за останалите показатели при мъжете и при жените са със сходни стойности. Това прави показателите dT и deltaT подходящи за разграничаване на положителни от отрицателни реакции, независимо от пола на пациента.

На фиг. 56 са представени резултатите за dT и deltaT при положителни и отрицателни реакции при мъже, жени и общо.



Фиг. 56. Стойности на показателите **dT** и **deltaT** при позитивни и негативни реакции

Представените на фигурата резултати показват големите разлики между негативните и позитивните реакции по показателите **dT** и **deltaT**.

Разграничаването на положителните от отрицателните реакции при интрадермални тестове с термовизиографско отчитане може успешно да бъде направено след анализ на показателя **dT**. При стойност на **dT** $\geq 0,6$ реакциите могат да се считат за положителни, а при стойност **dT** $< 0,6$ – за отрицателни с достоверност 97%. Показателят **deltaT** също може да бъде използван в разграничаването на позитивните от отрицателните реакции. При стойности на **deltaT** $\geq -1,0$ реакциите могат да се приемат за положителни. Реакции с **deltaT** $< -1,0$ могат да се приемат за отрицателни.

От изследваните показатели при интрадермално тестване най-подходящи за термовизионен анализ са показателите, свързани със: разликата в температурата при термовизиографско отчитане на кожните участъци на изследвания алерген и отрицателната контрола – **dT**, и разликата в температурата при термовизиографско отчитане на кожните участъци на изследвания алерген и положителната контрола – **deltaT**.

ОБСЪЖДАНЕ

1. Обсъждане по задача 1

Да се изследват кожни реакции след Prick тест с локален анестетик чрез термовизиография

Термовизионната диагностика се прилага в различни области на медицината. За нуждите на денталната клинична алергология е необходимо да бъдат създадени специални приспособления, които да показват точната локализация на мястото, където е извършен алергологичен тест върху термовизионния образ. Това позволява анализът да обхващат единствено кожния участък, който представлява обект на изследването.

Размерът на кожния участък, който се анализира, може да бъде различен в зависимост от теста, който се прилага. При Prick теста термовизионните заснемания са две – едно преди извършването му и едно след това. Температурният анализ изисква да се измери промяната на всяка една от областите на кожата. За да се постигне това, е необходимо ръката да бъде позиционирана по един и същ начин и при двете заснемания. Същото се отнася и за шаблона над нея. Създадената стойка позволява ръката на пациента да се разположи удобно, а извитата форма на двете легла за предмишницата да я стабилизират в определено положение, независимо от нейните анатомични особености. Системата за фиксиране на шаблона над воларната повърхност на предмишницата позволява ръката да се извади и после пак да се постави, като разположението на шаблона остава непроменено. След като пациентът постави ръката си за първото заснемане, с помощта на винтовете се фиксира височината на шаблона. След заснемането шаблонът свободно се повдига, за да може ръката да бъде извадена. При повторното поставяне на ръката винтовете ограничават шаблона и той се спуска до същата височина, до която е бил при предишното заснемане. Тази система позволява да бъдат направени и междинни заснемания в случай, че това е необходимо.

Най-силната кожна реакция, която се наблюдава след Prick тест, е към положителната контрола. Размерът ѝ варира между 10 и 30 mm [139]. В шаблона има направени отвори, които съответстват на кожните области, които ще бъдат анализирани. Диаметърът е 20 mm, което може да не обхваща в някои случаи пълния размер на реакцията към хистамин. Въпреки това този размер е достатъчно голям, за да

обхване температурните реакции на отрицателната контрола и на изследваните алергени. Размерът на отворите на шаблона не позволява да бъде обхваната твърде голяма зона и кожа, която не е повлияна от реакцията, да бъде включена в изследването.

При изследване за сенсibiliзация към анестетици се подбират две или три упойки, които да бъдат проверени, за да може да бъде избрана най-подходящата за пациента. Изработената стойка е с 5 отвора и позволява тестът да бъде направен едновременно към три анестетика, заедно с положителна и отрицателна контрола. Разстоянието между отворите е 30 mm, така че да не се допуска смесване на проявите на две съседни реакции.

Анализът на получените резултати от термовизионното заснемане дава информация за настъпилите температурни промени в кожата на местата, където е извършен тестът. С разглеждане на различни параметри се постига по-добро разбиране за настъпилото възпаление в местата на алергените и на контролите. Изчисленията на допълнителни параметри въз основа на резултатите от двете контроли помага за унифициране на процеса и за създаване на гранични стойности, които не зависят от пола на пациента и индивидуалните характеристики на кожата му.

Анализ на температурата на кожните участъци преди извършване на Prick тест

Преди провеждането на теста се определят местата, където той ще бъде изпълнен. Първоначалната температура на кожните участъци, върху които ще се наблюдават реакциите, трябва да е равномерна, без големи амплитуди. Такива се наблюдават в случаите на повърхностно разположени големи кръвоносни съдове. По тази причина е необходимо първоначално заснемане на кожните области и репозициониране на ръката, в случай че се установят големи температурни амплитуди. В изследванията на други автори не се анализира първоначалната температура на кожата, въпреки че тя е отправна точка за анализ на настъпилото температурно изменение, върху което те правят изводите си [53, 139, 140]. Нашето изследване установи, че няма статистически значими разлики в температурите на кожните участъци преди извършването на теста. Това се наблюдава както при мъжете, така и при жените.

Анализ на температурата на кожните участъци след извършване на Prick тест

При стандартно отчитане беше установена 1 положителна реакция към локален анестетик, което потвърждава резултатите от подобни проучвания [6]. Термовизионният анализ на нашите резултати от заснемането по време на отчитане на теста дава информация за наличието на евентуална алергична реакция. Температурата на положителните реакции е статистически значимо по-висока от тази на отрицателната контрола. При отрицателните реакции отчетената температура е сходна с температурата на отрицателната контрола. Това се отнася както за средните температури, така и за максималните ($p < 0,001$).

Недостатък на този тип анализи (използван от Phipatanakul и кол.) е, че не включват първоначалната температура на кожата, която е индивидуална за всеки пациент и може да повлияе на крайната оценка. Резултатите показват и големи вариации при различните пациенти, затова заключения единствено на база на този показател могат да се окажат грешни [125].

Анализ на промяната в температурата на кожния участък, в който е аплициран алергенът (dAr)

В изследванията на авторите върху термовизионния анализ на Prick теста се акцентира върху средната промяна в температурата на кожния участък преди и след него [80, 125, 139]. При Phipatanakul и кол. се отчита покачване на температурата на положителните реакции, което достига до 2,9 градуса при най-силните реакции и е 1 градус при реакции със сила (++) [125]. В нашето изследване се наблюдава слабо покачване на температурата при положителната контрола, като при жените в някои от случаите се установи дори леко охлаждане на мястото. Причина за тази разлика е мястото, на което е извършен тестът. Предмишницата по време на теста е разположена на разстояние от тялото и по време на теста температурата на кожата ѝ спада. Това се установява от отрицателната контрола и отрицателните реакции към денталния анестетик. Охлаждането при тях е значително по-голямо от охлаждането, настъпило при положителната контрола, защото при тях не се наблюдава възпаление, което да го компенсира. В изследването на Phipatanakul и кол. тестът е направен на гърба, където възможностите на температураната хомеостаза на организма не позволяват да настъпи толкова силно охлаждане в рамките на 15 min, затова се наблюдава покачване на температурата дори при отрицателните контроли. Подобни резултати наблюдаваме не само при средните температури, но също и при максималните [125].

И в този случай охлаждането на отрицателните реакции отново е по-силно изразено при жените, отколкото при мъжете. За разлика от измерването на средните температури, при максималните в положителните реакции при жените се наблюдава затопляне. Затоплянето в областта на положителната контрола и при двата пола е по-голямо, а охлаждането, настъпило при другите две реакции, е подобно на това, което се наблюдава по отношение на средните температури.

Резултатите от температурната промяна на кожата в зоната на положителната контрола са сходни с тези на Vagnato и кол. В тяхното изследване при 94% от пациентите се наблюдава покачване на температурата в областта на положителната контрола. При нас този процент е 98% както при срединте, така и при максималните температури [31].

Покачването на температурата, отчетено при Rockita и кол., е от 1.5 до 4.00 градуса [139]. В нашето изследване покачването на температурата при положителните реакции е значително по-ниско – 0.9 ± 0.48 градуса при средните температури и 1.05 градуса при анализ на максималните температури. Разликата в резултатите се дължи на това, че тяхното изследване обхваща положителни реакции с различна степен и към разнообразни алергени, докато при нас се изследват единствено реакции, провокирани от позитивната контрола.

Алергичното възпаление при отрицателните реакции отсъства, затова и показателите на средната и максималната температура са съответно $-0,17 \pm 0,39$ и $-0,22 \pm 0,49$. Подобни са резултатите и при останалите автори, които не съобщават за наличие на промяна в температурата при тези реакции [80, 125, 140].

Промяната на температурата може да бъде показателна за наличието и силата на позитивна реакция към изследвания алерген. Анализът трябва да бъде направен съобразно пола на пациента. Резултатите показват големи вариации при различните пациенти, затова заключения единствено на база на **dAr** могат да се окажат грешни.

Анализ по пол

Нито един от авторите, работили по темата до момента, не прави разделение между резултатите на мъжете и жените. В нашето изследване се установи, че има статистически значима разлика в някои от показателите при двата пола. Според Farage тя се дължи основно на разликата в структурата на кожата и нейната реактивност [57].

Между двата пола се наблюдават статистически значими разлики по отношение на следните показатели:

- средна и максималната температура на кожния участък **след теста** при изследвания анестетик, отрицателната и положителната контрола – Ar_2Av , Neg_2Av , Pos_2Av .
- средна и максимална температура на кожния участък **след теста** при изследвания анестетик, отрицателната и положителната контрола – Ar_2Max , Neg_2Max , Pos_2Max .
- $dArAv$, $dNegAv$, $dPosAv$
- $dArMax$, $dNegMax$, $dPosMax$

При анализ на показателите от тази група е необходимо полът на пациента също да бъде включен.

Между двата пола **НЕ** се наблюдават статистически значими разлики по отношение на:

- средна и максимална температура на кожния участък **преди теста** при изследвания анестетик, отрицателна и положителна контрола – Ar_1Av , Neg_1Av , Pos_1Av .
- средна и максимална температура на кожния участък **преди теста** при изследвания анестетик, отрицателна и положителна контрола – Ar_1Max , Neg_1Max , Pos_1Max .
- $dArAv'$ и $dArMax'$

При тази група показатели информацията за пола на пациента не е от значение за термовизиографския анализ на реакциите.

Показатели, изчислени на базата на температурната промяна при отрицателната контрола

Въпреки че някои автори правят опити за математическо изчисление на промяната в температурата на кожата, те не представят показатели, които със статистическа достоверност да могат да определят дали дадена реакция е положителна или отрицателна [139, 140]. В нашето изследване проучихме различни показатели и стойностите им, които могат да служат за разграничаване на реакциите. Обособихме четири различни показателя с достоверност над 95%. При тях не е необходимо полът на пациента да бъде включен в термовизиографския анализ.

Два от показателите сравняват промяната в температурата на кожната реакция спрямо промяната, настъпила в **отрицателната контрола**.

1. **dArAv'** – При стойност под 0,5 градуса реакцията се счита за отрицателна, а при стойност, равна или по-голяма от 0,5 градуса, реакцията може да се счита за позитивна. Показателят е достоверен при 96,5% от случаите.
2. **dArMax'** – При стойност под 0,5 градуса реакцията се счита за отрицателна, а при стойност, равна или по-голяма от 0,5 градуса, реакцията може да се счита за позитивна. Показателят е достоверен при 95,6% от случаите.

2. Обсъждане по задача 2

2. Да се изследват кожни реакции след Patch тест с хаптени от дентални материали с термовизиография

2.1. Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на **ранни** реакции (48-и час) след теста. Анализ на температурата на изследвания кожен участък спрямо температурата на контролна област

Обсъждане на резултатите от стандартно отчитане на изследваните пациенти

В нашето проучване честотата на слабо позитивните реакции при ранно отчитане е 15 (4,9%) от всички алергични реакции, на силно позитивните – 9 (3%), а екстремно позитивни не бяха отчетени. При 20 (26,2%) от пациентите е установена поне една положителна реакция. При 9 (11,8%) има една слабо положителна, а при 7 (9,2%) – една силно положителна, при 3 (3,9%) – две слабо положителни реакции, а при 1 (1,3%) – две силни положителни реакции. Комбинацията от слабо и силно положителна реакция не е установена при нито един от пациентите.

В изследването на Anzengruber и кол. честотата на слабо позитивните реакции е 36%, на силно позитивните – 17%, а на екстремно позитивните – 7% [28]. Разликата в резултатите се дължи на подбора на пациентите за изследване. В тяхното проучване участие са взели пациенти с доказана сенсibiliзация към определени алергени. Контингентът от пациенти в нашето проучване включва студенти от ФДМ – София, без доказана сенсibiliзация към дентални хаптени към момента на изследването. Допълнително в техния статистически анализ са изключени пациенти без положителни реакции.

Ако анализираме само пациентите, при които сме установили поне една положителна реакция, честотата на силно позитивните реакции е 11%, а на слабо позитивните реакции – 18%. В нашето изследване се използват дентални хаптени, към които се очаква по-висока честота на алергичните реакции според Syed и кол. [154].

От изследваните дентални материали, най-висока е честотата на положителни реакции към Nickel(II)sulfate hexahydrate – 10 (13%) от пациентите при ранно отчитане проявиха положителни реакции към този алерген. Въпреки това нашите резултати показват по-малък брой реакции към никел от други изследвания [16, 43, 114]. Изследването ни потвърди резултатите на Clayton и кол., че честотата на сенсibiliзация към никел при жените е по-голяма [43]. В нашето изследване почти 4

пъти повече жени, отколкото мъже, показаха положителни реакции към този хаптен. Силно положителните реакции към никел при жените също са 4 пъти повече, отколкото при мъжете. Същото се отнася и за слабо положителните реакции.

При останалите алергени положителните реакции са твърде малко, за да се установи разлика между мъжете и жените. При подобни изследвания такава разлика не се констатира [16, 113].

Сенсибилизацията към Dugacryl може да се дължи на някои от съставките му, най-вече: Methyl methacrylate, Ethylene glycol dimethacrylate, N,N-dimethyl-para-toluidine, Dibenzoyl peroxide. В нашето изследване честотата на сенсибилизация бе по-малка, отколкото при други изследвания. При тях честотата на пациентите с положителни реакции е по-голяма. Това вероятно се дължи на възрастта [16]. Възможна причина е, че в проведените от нас изследвания алергенът е готов продукт и голяма част от веществата, които предизвикват алергични реакции, са свързани по време на процеса на полимеризация. Въпреки това при 2,6% от изследваните пациенти се наблюдаваха позитивни реакции (Приложение 1).

При 6 (7,9%) от изследваните пациенти се установи сенсибилизация към изследваната кобалт-хромова сплав при отчитането на 48-ия час. Резултатите са подобни на установените при подобни изследвания. Стоева установява сенсибилизация към кобалт при 9% от изследваните, а към хром – при 2,1%. Сенсибилизацията към сплави с подобен състав е 11,3% (Wirobond C, Bioceram CC) и 1,7% (Heranium P) [16]. В нашето изследване при отчитането на 7-ия ден едва при 2,6% от пациентите се наблюдаваха реакции. Причината за това е, че по-голямата част от реакциите, установени на 48-ия час, са били слабо положителни. Субективните критерии на стандартното отчитане могат да бъдат една от причините за констатиране на по-малък брой позитивни реакции при късното отчитане, когато интензитетът на реакциите е намален (Приложение 1).

Каналопълнежният материал на формалин-резорцинова основа (Foredent) е източник на формалдехид. Той съдържа и резорцин, цинков оксид, титаниев диоксид и дексаметазон. При 4 (5,2%) от изследваните пациенти се установи сенсибилизация. Нашите данни са близки до резултатите от други изследвания, свързани със сенсибилизацията към други източници на формалдехид. Aalto-Korte и кол. установяват в свое изследване, че честотата на положителните реакции към този алерген е 6,9% (Приложение 1) [17].

Между двата пола не се установиха статистически значими разлики по отношение на количеството позитивни реакции. Въпреки това при жените се наблюдават повече положителни реакции, отколкото при мъжете. Това потвърждава резултатите от изследванията на Стоева. В него сенсibiliзацията при жените също е по-голяма, отколкото при мъжете [17].

Между пациентите със и без анамнестични данни за алергия не се установява статистически значима разлика по отношение на броя на позитивните реакции към изследваните материали. В дисертацията на Стоева се установява, че пациентите с анамнестични данни за алергични заболявания по-често проявяват сенсibiliзация. Причина за това може да бъде разликата във възрастта на изследваните. В нашето изследване те са по-млади. Стоева подчертава, че възрастта на пациентите е от значение за честотата на положителните реакции. В нейното изследване над 66% от позитивните реакции са при хора над 50 години. Средната възраст на изследваните от нас е 22 години, докато при Стоева, тя е 53,6 години [17].

2.2. Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на **ранни** (48-и час) реакции след теста. Анализ на температурата на изследвания кожен участък спрямо температурата на контролна област

Анализ на абсолютните температурни стойности на кожните реакции

Резултатите от ранното отчитане (48-и час) включват анализ на средната температура на кожния участък, който е бил изложен на действието на алергена, и на максималната температура, която е отчетена в неговите граници. В изследването на Anzengruber и кол. се коментира единствено максималната температура. Но както в техните резултати, така и в нашите, температурите на реакциите се съпоставят с температури на контролния участък [28].

В наше изследване от 2019 година се сравняват температурите на реакциите помежду им, без да се използват контроли. Изводите са, че най-висока температура се наблюдава при силно положителните реакции, по-ниска – при слабо положителните и най-ниска – при отрицателните [15]. Това разпределение се наблюдава и тук. При сравнение на средните стойности на реакциите негативните са със средна температура 34,7° C; слабо позитивните – 35,1° C, а силно позитивните – 35,7° C. При максималните температури стойностите са: при негативните реакции – 35,0° C; при слабо позитивните – 35,5° C, при силно позитивните – 36,0° C. Еднофакторният

дисперсионен анализ показва, че със статистическа значимост са разликите между силно позитивните и негативните реакции. При средните температури $p = 0.016$, а при максималните $p = 0,010$. Подобни резултати се установяват и в други изследвания. Денчева и кол. установяват, че при слабо положителните резултати са се проявили с по-висока температура 9 от 20 позитивни реакции, а при останалите 11 не може да бъде направена разлика с негативните реакции. Всички силно позитивни реакции се проявяват с по-висока температура от негативните [51].

Установените от нас данни показват, че има статистически значима разлика в температурите на контролния участък и на участъците, които са били изложени на действието на алергени. Най-малка е разликата между средните стойности на негативните реакции и контролите им, по-голяма е при слабо положителните и най-голяма при силно положителните реакции. Това се установява както по отношение на средната, така и по отношение на максималната температура.

При Patch тест няма необходимост от създаването на стойка: наблюдаваните кожни реакции (еритем, папули, везикули) при слабо и силно положителна реакция са с най-силна проява в рамките на областта под камерката с алергена. По тази причина редица изследователи анализират кожната област, която е била под камерката [28]. Други автори считат, че температурната реакция се измества в посока на регионалните лимфни възли и приемат тези области за по-значим белег от кожната реакция в мястото на контакт с алергена [109]. В наше изследване на пациенти след Patch тест не установихме такова изместване и съвпадение между областта на кожата в контакт с алергена и областта с повишена температура [15].

Размерът на камерките е 1 cm^2 . При заснемането на кожата в нашето изследване се използва шаблон с отвори с такъв размер. Той се поставя върху нея така, че отворите да съответстват на реакциите и след това се прави заснемането. На термовизионния образ ясно се виждат границите на отворите и лесно могат да бъдат очертани с помощта на софтуера. В изследването на Anzengruber и кол. се разглежда единствено максималната температура в тези зони, докато изследването на средната температура на областта би дало повече информация за настъпилите процеси в кожата [28].

Анализ на разликите в температурата при ранно отчитане (ΔT_{av} и ΔT_{max})

При анализ на средните температури ΔT_{av} е най-ниско при негативните реакции: $0,2^\circ \text{ C} \pm 0,4$, по-голямо – при слабо позитивните: $0,4^\circ \text{ C} \pm 0,4$, и най-голямо –

при силно позитивните: $1,44^{\circ} \text{ C} \pm 0,50$. При екстремно позитивните има само една реакция със стойност $1,6^{\circ} \text{ C}$. При анализ на максималните температури стойностите за негативните реакции са: $0,20^{\circ} \text{ C} \pm 0,4$, за слабо положителните реакции: $0,4^{\circ} \text{ C} \pm 0,4$, а при силно положителните реакции: $1,5^{\circ} \text{ C} \pm 0,5$. Подобни са резултатите от изследването на Anzengruber, който анализира единствено максималните температури: при негативните реакции: $0,17^{\circ} \text{ C} \pm 0,31$, при слабо позитивните $0,54^{\circ} \text{ C} \pm 0,47$, при силно позитивните: $0,96^{\circ} \text{ C} \pm 0,67$ [28]. Namann отбелязва, че термовизионното заснемане при Anzengruber е направено едва 2 минути след премахване на пластира. За толкова кратък период иритативната реакция от механичната травма не може да премине. В нашето изследване термовизионното отчитане беше направено след преминаване на иритативните реакции след отстраняването на пластира [74].

По отношение на средната и на максималната температура се установяват статистически значими разлики между ΔT на силните реакции и слабите реакции ($p < 0,001$) и между ΔT на силните реакции и негативните реакции ($p < 0,001$). Между ΔT на слабите реакции и негативните реакции не се установяват подобни разлики.

Гранични стойности на ΔT при ранно отчитане:

На база на отчетените резултати могат да бъдат изведени следните гранични стойности:

Екстремно позитивните се характеризират с ΔT_{av} от $1,6^0$ и ΔT_{max} до $1,7^0$.

Силно позитивните реакции се характеризират с ΔT_{av} – от $0,9$ до $1,9^0$ и ΔT_{max} от $1,0$ до $2,0^0$.

Слабо позитивните реакции се характеризират с ΔT_{av} от 0^0 до $0,8^0$, а ΔT_{max} – от 0^0 до $0,8^0$.

Негативните реакции се характеризират с ΔT_{av} от $-0,2$ до $0,6^0$ и на ΔT_{max} – от $-0,2$ до $0,6^0$.

Анализ на разпределението на изследваните пациенти по пол и по наличие на анамнестични данни за алергични заболявания при различните температурни показатели

При разпределението на изследваните пациенти по пол не се установяват разлики между температурните показатели на мъжете и на жените. Разлики не се установяват и между температурните показатели на пациентите със и без анамнестични данни за алергични заболявания.

2.3. Заснемане с термовизионна камера и анализ на температурата на изследвания кожен участък на **късни** (7-и ден) реакции след теста. Анализ на температурата на изследвания кожен участък спрямо температурата на контролната област

Анализ на абсолютните температурни стойности на кожните реакции

Резултатите от късното отчитане (7-и ден) включват анализ на средната температура на кожния участък, който е бил изложен на действието на алергена, и на максималната температура, която е отчетена в неговите граници. Данните от литературния обзор показват, че единствено Денчева и кол. правят късно отчитане на реакциите, но на 72-ия час, докато в нашето изследване то е на 7-ия ден. Anzengruber и кол. не правят късно отчитане на резултатите. Това е отбелязано като съществен недостатък в изследването им от Namann [74].

При късното отчитане броят на силно позитивните реакции се е запазил, докато слабо позитивните са намалели почти наполовина. Сравнението на температурите на реакциите при късно отчитане по отношение на средната температура показва различна подредба на реакциите в сравнение с ранно отчитане: най-високи са стойностите на слабо позитивните реакции, след тях се нареждат силно позитивните, а негативните отново са с най-ниска температура. Същото разпределение се наблюдава и при анализ на максималната температура, но тук разликата между силно позитивните и слабо позитивните е по-малка. Тези парадоксални резултати показват, че изследваните показатели не са подходящи за температурен анализ. Еднофакторният дисперсионен анализ показва, че със статистическа значимост са разликите между слабо позитивните и негативните реакции. При средните температури $p = 0.004$, а при максималните $p = 0,002$.

Установените от нас данни показват, че има статистически значима разлика в температурите на контролния участък и на участъците, които са били изложени на действието на алергени. Най-малка е разликата между средните стойности на негативните реакции и контролите им, по-голяма е при слабо положителните и най-голяма е при силно положителните реакции. Това се установява както по отношение на средната, така и по отношение на максималната температура.

Анализ на разликите в температурата при късното отчитане (ΔT_{av} и ΔT_{max})

При анализ на средните температури ΔT_{av} е най-ниско при негативните реакции: $0,06^{\circ} \text{C} \pm 0,03$. При слабо позитивните то е по-голямо: $0,23^{\circ} \text{C} \pm 0,05$, а най-

голямо е при силно позитивните: $0,88^{\circ} \text{ C} \pm 0,20$. Стойностите и при трите групи реакции са по-ниски от наблюдаваните при ранното отчитане. Това показва, че в периода между двете отчитания силата на възпалението е намаляла. При анализ на максималната температура: най-слабото ΔT е при негативните реакции: $0,08^{\circ} \text{ C} \pm 0,03$, по-голямо е при слабо позитивните: $0,26^{\circ} \text{ C} \pm 0,06$ и най-голямо е при силно позитивните: $0,93^{\circ} \text{ C} \pm 0,19$. И тук стойностите и при трите групи реакции са по-ниски от съответстващите им при ранното отчитане. При сравнение с данните от ранното отчитане на Anzengruber установяваме, че отчетените от нас стойности са по-ниски и при трите групи реакции, което се дължи на разликите в момента на отчитане [28]. Липсата на късно отчитане на алергичното възпаление при Anzengruber е един от недостатъците при неговото изследване, отбелязва Hamann [74].

По отношение на средната и на максималната температура се установяват статистически значими разлики между ΔT_{av} и ΔT_{max} на негативните и силно позитивните реакции ($p < 0,001$), докато при ранно отчитане статистически значимите разлики са както между ΔT_{av} и ΔT_{max} на негативни и силно позитивни реакции, така и между ΔT_{av} и ΔT_{max} на слабо позитивни и силно позитивни реакции.

Гранични стойности на ΔT при късно (7-и ден) отчитане:

На база на отчетените резултати, могат да бъдат изведени следните гранични стойности:

Силно позитивните реакции се характеризират с ΔT_{av} от 0,7 до 1,1 градуса и ΔT_{max} от 0,7 до 1,1 градуса.

Слабо позитивните реакции се характеризират с ΔT_{av} от 0,1 до 0,3 градуса, а на ΔT_{max} от 0,2 до 0,4 градуса.

Негативните реакции се характеризират ΔT_{av} от 0 до 0,2 градуса и на ΔT_{max} от 0 до 0,2 градуса.

Анализ на разпределението на изследваните пациенти по пол и по наличие на анамнестични данни за алергични заболявания при различните температурни показатели

При разпределението на изследваните пациенти по пол не се установяват разлики между температурните показатели на мъжете и на жените. Разлики не се установяват и между температурните показатели на пациентите със и без анамнестични данни за алергични заболявания, освен при негативните реакции.

3. Обсъждане по задача 3

Да се изследват кожни реакции след интрадермално тестване чрез термовизиография

В изследването на интрадермални реакции с термовизиография бяха разгледани показатели, свързани с температурата на кожата, и разликата между температурата на кожата при положителни реакции и температурата на кожата на отрицателната и положителната контрола. В изследването на Коуама и кол. също се измерва температурата на кожата след теста. Положителните реакции, които се разглеждат от техния екип, както и в нашето изследване, са с папула и еритем над 7/7 mm. Термовизионното заснемане е на 10-ата минута, докато при нас е на 20-ата (след стандартно отчитане на реакциите) [105].

Резултатите при положителните реакции, установени от нас ($34,1^{\circ}\text{C} \pm 1,9$) са близки с техните ($35,8^{\circ}\text{C} \pm 0,26$ при реакции без лидокаин и $34,6^{\circ}\text{C} \pm 0,31$ при реакции с лидокаин). Резултатите от реакциите към положителната контрола в нашето изследване са по-ниски, съответно $-33,4^{\circ}\text{C} \pm 1,7$.

Коуама и кол. изследват и промяната в температурата на кожата преди и след теста. Интрадермалните тестове са свързани с травма вследствие на инжектирането на алерген. В тяхното изследване промяната на температурата на реакцията се изчислява, като от температурата на кожния участък след теста се извади температурата преди теста. В този случай температурната промяна се дължи не само на алергичното възпаление, но и на травмата, причинена от иглата по време на теста. За да бъде този показател представителен, в нашето изследване го изчислихме само за алергичното възпаление, като от температурата на кожната реакция след теста извадихме температурата на кожната реакция с негативна контрола след теста. При отрицателните реакции получихме стойности, близки до нула, както се очакваше. При положителните реакции стойностите са $dT(+)=1,3^{\circ}\text{C} \pm 0,7$. В изследването на Коуама и кол. стойностите са по-големи: $1,4^{\circ}\text{C} \pm 0,23$.

Разликата между температурата на кожните участъци след теста и реакциите не е разглеждана досега в други изследвания. Въпреки това нашите резултати показват, че тя може да се използва при термовизионен анализ: положителните реакции са със стойност, близка до нула, докато при отрицателните реакции стойността е $-2,1$ градуса, при стандартно отклонение $0,8$ градуса.

Анализ на разпределението на изследваните пациенти по пол при различните температурни показатели

Анализът показва, че между мъжете и жените не съществуват различия при изследваните температурни показатели. Отчетената температура на кожните участъци при мъжете е по-висока, отколкото при жените, както при негативните реакции и негативната контрола, така и при позитивната контрола. Единствено при позитивните реакции измерената температурата при жените е по-висока.

Показателят, сравняващ разликите между положителната и отрицателната контрола, има еднакви стойности при двата пола. Останалите показатели, сравняващи разликата между температурата на кожата на реакциите и положителните и отрицателни контроли ($dT(+)$, $dT(-)$, $\Delta T(+)$, $\Delta T(-)$) също не показват статистически значими разлики между мъжете и жените.

Показатели, по които може да се направи най-точен анализ за наличието на положителна алергична реакция

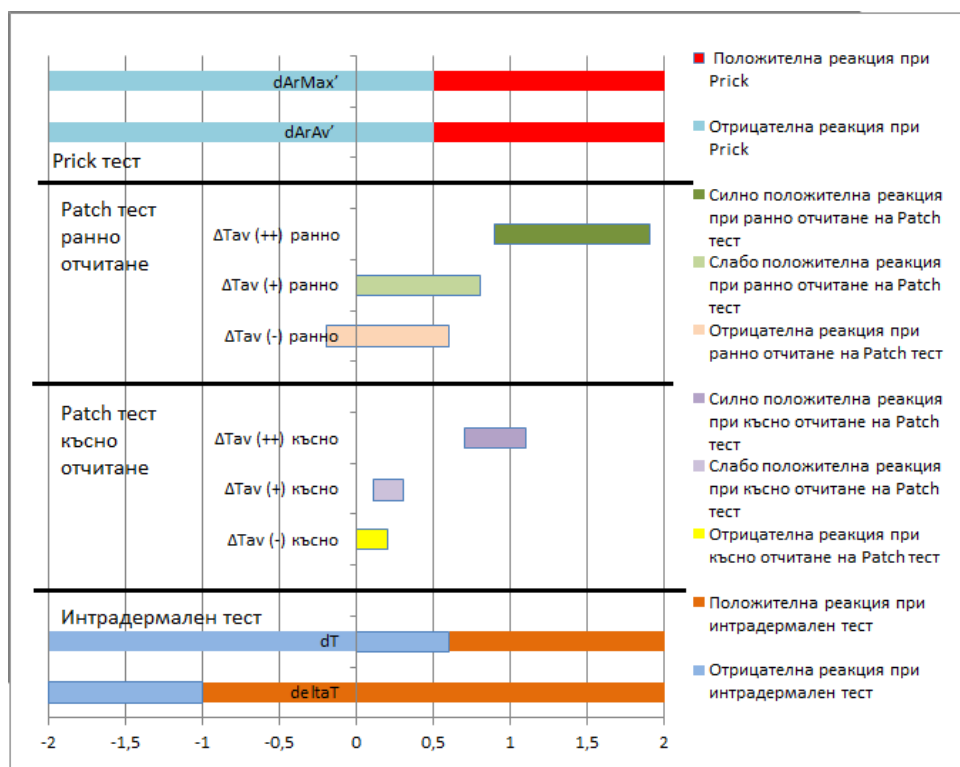
В нашето изследване проучихме различни показатели, които могат да послужат за разграничаване на положителните от отрицателните реакции при термовизиографско изследване:

- 1. dT** – При положителни реакции стойностите на този показател са **над 0,6**. При отрицателни реакции са **под 0,6**.
- 2. ΔT** – При положителни реакции стойностите на този показател са **над -1,0**. При отрицателни реакции са **под -1,0**.

От изследваните показатели за термовизиография при кожно-алергична диагностика най-подходящи за разграничаване на различните по сила реакции са: **$dArAv'$, $dArMax'$, Tav , dT , ΔT** .

4. Общо обсъждане

В нашето изследване анализирахме различни температурни показатели при трите кожно-алергични теста. За всеки тест определихме показатели, които могат да послужат за разграничаване на реакциите за нуждите на клиничната практика в общата и денталната клинична алергология. Въпреки че някои температурни показатели са изследвани, досега не е правен подобен анализ и не са определяни гранични стойности (фиг. 57).



Фиг. 57. Гранични стойности при различните кожно-алергични тестове

Най-сигнификантни разлики между показателите на положителни и отрицателни реакции се установяват при интрадермалните тестове. При Prick теста разграничаването на положителни и отрицателни реакции също може да бъде направено при анализ на разгледаните показатели. Приложението на термовизиографския анализ е успешно при Patch тест за разграничаване на силно позитивните и екстремно позитивните от останалите реакции. Разграничаването на слабо позитивните от негативните е затруднено от близките стойности на температурните показатели.

За термовизиографски анализ на **Prick** тест най-подходящите показатели са dArAv' и dArMax'. При стойност на dArAv' под 0,5 – реакцията се приема за

отрицателна, а при стойност над 0,5 – за положителна. При стойност на $dArMax'$ под 0,5 – реакцията се приема за отрицателна, а при стойност над 0,5 – за положителна.

За термовизиографски анализ на **Patch** тест при **ранно** отчитане най-подходящият показател е ΔT_{av} . При стойност на ΔT_{av} над 1,6 – реакцията се приема за екстремно позитивна, при ΔT_{av} от 0,9 до 1,9 градуса – реакцията се приема за силно позитивна, при ΔT_{av} от 0 до 0,8 градуса – за слабо позитивна и при ΔT_{av} от -0,2 до 0,6 градуса се приема за негативна.

За термовизиографски анализ на **Patch** тест при **късно** отчитане най-подходящият показател е ΔT_{av} . При ΔT_{av} от 0,7 до 1,1 градуса – реакцията се приема за силно позитивна, при ΔT_{av} от 0,1 до 0,3 градуса – за слабо позитивна и при ΔT_{av} от 0 до 0,2 градуса се приема за негативна.

За термовизиографски анализ на **интрадермален** тест най-подходящите показатели са **dT** и **deltaT**. При стойност на **dT** под 0,6 – реакцията се приема за отрицателна, а при стойност над 0,6 – за положителна. При стойност на **deltaT** под -1,0 – реакцията се приема за отрицателна, а при стойност над -1,0 – за положителна.

ИЗВОДИ

1. Показателят **dArAv'** от термовизиографията може да бъде използван успешно за разграничаване на положителните от отрицателните реакции при **Prick** тест. При стойност, по-голяма от $0,5^{\circ}\text{C}$, реакцията е позитивна, при стойност под $0,5^{\circ}\text{C}$ – отрицателна.
2. Показателят **dArMax'** от термовизиографията може да бъде използван успешно за разграничаване на положителните от отрицателните реакции при **Prick** тест. При стойност, по-голяма от $0,5^{\circ}\text{C}$, реакцията е позитивна, при стойност под $0,5^{\circ}\text{C}$ – отрицателна.
3. Показателят ΔT на средната температура от термовизиографията може да бъде използван успешно при термовизиографски анализ на Patch тест при ранно отчитане. Силно позитивните реакции са със стойност $0,9^{\circ}\text{C}$ – $1,9^{\circ}\text{C}$; слабо позитивните: 0° – $0,8^{\circ}\text{C}$; негативните: $-0,2^{\circ}$ – $0,6^{\circ}\text{C}$.
4. Показателят ΔT на средната температура от термовизиографията може да бъде използван успешно при термовизиографски анализ на Patch тест при късно отчитане. Силно позитивните реакции са със стойност $0,7^{\circ}$ – $1,1^{\circ}\text{C}$; слабо позитивните: $0,2^{\circ}$ – $0,4^{\circ}\text{C}$; негативните: 0° – $0,2^{\circ}\text{C}$.
5. Показателят **dT** от термовизиографията може да бъде използван успешно за разграничаване на положителните от отрицателните реакции при интрадермален тест. При положителните стойността му е над $0,6^{\circ}\text{C}$, при отрицателните е под $0,6^{\circ}\text{C}$.
6. Показателят **deltaT** от термовизиографията може да бъде използван успешно за разграничаване на положителните от отрицателните реакции при интрадермален тест. При положителните стойността му е над $-1,0^{\circ}\text{C}$, при отрицателните е под $-1,0^{\circ}\text{C}$.

7. Термовизиографският анализ може успешно да допълни стандартното отчитане в алергологията и денталната клинична алергология. Той дава информация за температурните промени по време на различните кожно-алергични тестове.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

1. За първи път в България се прави подробен термовизиографски анализ при кожно-алергична диагностика
2. Установява се нуждата от разграничаване на температурните показатели на две групи: основни и допълнителни
3. Изследват се основни и допълнителни температурни показатели и се определят възможностите им при термовизиографски анализ.

Приноси с научно-практически характер

1. За първи път се създава стойка за термовизиографско изследване за Prick тест
2. Създават се допълнителни показатели и се определят гранични стойности за различните по сила реакции, за всеки един от изследваните кожно-алергични теста.

Приноси с потвърдителен характер

1. Установяват се статистически значими разлики при показателите преди и след Prick тест между мъже и жени, което потвърждава различната реактивност на кожата.
2. Потвърждават се връзката между алергичното възпаление и температурните промени в кожата при трите теста.
3. Потвърждават се възможностите на термовизиографията като метод за разграничаване на различните по сила реакции.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Грозданова Р.** Термодиагностика на фокалната инфекция в лицево-челюстната област. Дисертация, София, 2012.
2. **Денчева М.** Комплексна огнищна санация на устната кухина при пациенти с предстояща и извършена огнищна трансплантация. София, “Проф. Марин Дринов”, 2012.
3. **Денчева М.** 7-и международен конгрес по алергология, 2018.
4. **Денчева М,** Киселова А. Иновативен метод на диагностика в денталната клинична алергология. 3-ти научен конгрес на БЗС. Столична колегия. 23-24 ноември 2013.
5. **Денчева М,** Филчев Д, Киселова А и др. Протокол за термовизионно изследване на костта по време на поставяне на зъбни импланти. 3-ти научен конгрес на БЗС. Столична колегия. 23-24 ноември 2013.
6. **Денчева М,** Ляпина М. Проучване на честотата на положителни алергични реакции към локални анестетици, използвани в денталната практика за периода от 2011 до 2017.
7. **Златков Н,** Цанков Н. Дерматология и венерология. Учебник за студенти по медицина и стоматология, София, Мед и физк, 2011.
8. **Истаткова Я,** Денчева М. Алергия към латекс в денталната практика (литературен обзор). Проблеми на денталната медицина. 2018, 44(1); 68-75.
9. **Киселова А,** Петрунов Б, Кръстева А и кол. Алергология и орална медицина: принципи и практики, 2013.
10. **Кръстев З,** Киселова-Янева А. Коларов Р. Орална медицина. Учебник. С., “Иван Сапунджиев”, 2009.
11. **Кръстева А,** Киселова А, Панов Вл, и др. Орални лезии. Учебник. „Ив. Сапунджиев, 2011.
12. **Овчаров Вл,** Ванков В. Анатомия на човека – АРСО 14-о издание, 2017.
13. **Петрунов Б,** Киселова-Янева А, Димитров В. Клинична имунология, клинична алергология, дентална клинична алергология. Учебник, АРСО, 2009.
14. Сборник “Резюмета на изследователски проекти 2010-2011”, http://www.mu-sofia.bg/wp-content/uploads/2018/08/СМН_2010_2011.pdf.

15. **Станев Е.** Денчева М. Термовизиографско изследване на кожни реакции след Patch тест. Проблеми на денталната медицина, 2018, 44/2 62-67.
16. **Стоева И.** Дисертация, София, 2008.
17. **Aalto-Korte K,** Kuuliala O, Suuronen K U, Alanko K. Occupational contact allergy to formaldehyde and formaldehyde releasers. *Contact Dermatitis*, 2008;59(5), 280-289.
18. **Abate M,** Di Carlo L, Di Donato L, et al. Comparison of cutaneous thermic response to a standardised warm up in trained and untrained individuals. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 2013,53, 209-215.
19. **Alexandre D,** Prieto M, Beaumont F, et al. Wearing lead aprons in surgical operating rooms: ergonomic injuries evidenced by infrared thermography. *J Surg Res*, 2017, 209, 227-233.
20. **Amalu WC,** Hobbins WB, Head JF, Elliott RL. Infrared imaging of the breast: a review. In: *Medical Infrared Imaging*, N.A. Diakides, J.D. Bronzino (Eds.), CRC Press, Taylor & Francis, US. 2007, 9.1-9.19.
21. **Ammer K.** Diagnosis of Raynaud's phenomenon by thermography. *Skin Res Technol*, 1996; 2, 182-185.
22. **Ammer K,** Melnizky P, Rathkolb O. Skin temperature after intake of sparkling wine, still wine or sparkling water. *Thermol Int.* 2003, 13, 99-102.
23. **Ammer K.** Protocol for thermographic assessment in humans. 2015.
24. **Ammer K.** The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermol Int*, 2008;18(4), 125-144.
25. **Anbar M,** Gratt BM, Hong D. Thermology and facial telethermography. Part I: History and technical review. *Dentomaxillofacial radiology.* 1998, 27(2), 61-67.
26. **Anderson JA.** Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA.* 1992, 268 (20): 2844-2857.
27. **Ang QY,** Goh H, Cao Y, et al. A new method of infrared thermography for quantification of brown adipose tissue activation in healthy adults (TACTICAL): a randomized trial. *J Physiol Sci*, 2017; 67(3), 395-406.
28. **Anzengruber F,** Alotaibi F, Kaufmann LS, et al. Thermography: High sensitivity and specificity diagnosing contact dermatitis in patch testing. *Allergol Int*, 2019; 68(2), 254-258.
29. **Atmaca I,** Yigit A. Predicting the effect of relative humidity on skin temperature and skin wettedness. *J Therm Biol.* 2006, 31:442-452.

30. **Bagavathiappan S**, Saravanan T, Philip J, et al. Infrared thermal imaging for detection of peripheral vascular disorders. *J Med Physics*. 2009, 34(1), 43-7.
31. **Bagnato GF**, Gulli S, Denuzzo G, et al. Measurement of allergen-induced skin reactions by computerized dynamic telethermography. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997, 7:238-241.
32. **Baillie AJ**, Biagioni PA, Forsyth A, et al. Thermographic assessment of patch-test responses. *Br J Dermatol*. 1990, 122: 351-60.
33. **Baker A**, Empson M, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. *Clin Exp Allergy*, 2015; 45(3), 669-676.
34. **Baker FC**, Waner JJ, Vieira EF, et al. Sleep and 24 hour body temperatures: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *J Physiol*. 2001, 530, 565-574.
35. **Batinac T**, Sotošek Tokmadžić V, Peharda V, Brajac I. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: analysis of 331 patients. *J Dermatol*, 2013; 40(7), 522-527.
36. **Berry DC**, Yemm R. Variations in skin temperature of the face in normal subjects and in patients with mandibular dysfunction. *Br J Oral Surg*. 1971, 8, 242-247.
37. **Blackley C**. Hay fever: its causes, treatment and effective prevention; experimental researches. 1880, London: Baillieres, Tindal & Cox.
38. **Bouzas Marins JC**, Gomes Moreira D., Piñonosa Cano S. Time required to stabilize thermographic images at rest. *Inf Phys Technol*. 2014, 65, 30-35.
39. **Chamberlain JM**, Terndrup TE, Alexander DT, et al. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med*. 1995, 25, 15-20.
40. **Chudecka M**, Lubkowska A, Kempieńska-Podhorodecka A. Body surface temperature distribution in relation to body composition in obese women. *J Therm Biol*, 2014, 43 1-6.
41. **Chudecka M**, Lubkowska A. Thermal maps of young women and men. *Inf Phys Technol*. 2015, 69: 81-8.
42. **Clark RP**, Goff MR, Mullan BJ. Skin temperatures during sunbathing and some observations on the effect of hot and cold drinks on these temperatures [proceedings]. *J Physiol*, 1977, 267, 8P-9P.

43. **Clayton TH**, Wilkinson SM, Rawcliffe C, et al. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one UK centre. *British J Dermatol*, 2006;154(1), 114-117.
44. **Collins AJ**, Ring EFJ, Cosh JA, Bacon PA. Quantization of thermography in arthritis using multi-isotherm analysis. *Ann Rheum Dis*, 1974, 33, 1133-115.
45. **Ćurković S**, Antabak A, Halužan D, et al. Medical thermography (digital infrared thermal imaging – DITI) in paediatric forearm fractures – A pilot study. *Injury [serial online]*. 2015, 46 Suppl 6:S36-S39.
46. **Czerny M**. Über Photographieim Ultraroten. *Physik*, 1929, 25 (1), 53.
47. **Darton K**, Black CM. Pyroelectric vidicon thermography and cold challenge quantify the severity of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*, 1991; 30, 190-195.
48. **Dencheva M**, Balcheva M, Panov V, et al. Dental clinical Allergology – Sofia, 2014.
49. **Dencheva M**, Martinov O, Hristova S. Temperature Fluctuations in Soft Tissues During the Treatment of Periodontitis Chronica Granulomatosa Diffusa Cum Fistulae. Poster. BaSS, Bucurest, 2015.
50. **Dencheva M**, Rubiev M, Garov Sv. Excision of Benign Soft Tissue Formations with Er:Yag Laser and Reparative Process Follow up with Thermal Imaging. Poster. FDI Istanbul, 2013, IDJ 2013;63(Suppl.1), 82.
51. **Dencheva M**, Lyapina M, Kisselova-Yaneva A, et al. Thermovision in dental allergology. *J IMAB – Annual Proceeding Scientific Papers*, 2014, 20(3), 558-562.
52. **Deng ZS**, Liu J. Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics *Comput. Biol Med.* 2004, 34; 495-521.
53. **De Weck AL**, Derer T. Critical evaluation of the use of skin tests and cellular tests in standardization of allergens. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M.* 1994, 87: 89-114.
54. **Diakides M**, Bronzino JD, Peterson D. R. *Medical infrared imaging: principles and practices.* CRC press. 2012.
55. **Ditrichova D**, Kapralova S, Tichy M, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007, 151(2):333-9.
56. **Engert V**, Merla A, Grant J, et al. Exploring the use of thermal infrared imaging in human stress research. *Plos One [serial online]*. 2014;9(3):e90782.

57. **Farage MA.** Does sensitive skin differ between men and women? *Cutaneous and ocular toxicology*, 29(3), 2010, 153-163.
58. **Fernández-Cuevas I,** Marins JCB, Lastras JA, et al. Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: A review. *Infrared Physics & Technology*, 2015; 71, 28-55.
59. FLIRA320, Технически данни: <http://wesams.com/wp-content/uploads/2016/04/FLIR-A320-Datasheet.pdf>
60. FLIRT620, Технически данни: <http://www.digitest.com.sg/UploadedImg/FLIR%20T640.pdf>
61. **Fournet D,** Ross L, Voelcker T, et al. Body mapping of thermoregulatory and perceptual responses of males and females running in the cold. *J Therm Biol.* 2013, 38, 339-344.
62. **Fraser J.** Hot bodies; Cold War: the forgotten history of breast thermography. *CMAJ*, 2017; 189(15), E573-E575.
63. **Frick-Engfeldt M,** Gruvberger B, Isaksson M, et al. Comparison of three different techniques for application of water solutions to Finn Chambers. *Cont Derm.* 2010, 63: 284-288.
64. **Gade R,** Moeslund, TB. Thermal cameras and applications: a survey. *Machine vision and applications*, 2014, 25(1), 245-262.
65. **Gandhi G,** Vasani R. White dermographism. *Ind J Paediatric Derm*, 2018, 19(2), 173.
66. **Garagiola U,** Giani E. Use of telethermography in the management of sports injuries. *Sports Med.* 1990, 10, 267-272.
67. **Gautherie M,** Gros C. M. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer*, 1980, 45(1), 51-56.
68. **Gautherie M.** Thermobiological assessment of benign and malignant breast diseases. *Am J Obs Gynecol*, 1983, 147, 861-869.
69. **Glickman-Weiss EL,** Hearon CM, Nelson AG, Kime J. Relationship between thermoregulatory parameters and DEXA-estimated regional fat. *Wild. Environ Med.* 1996; 7, 19-27.
70. **Goldsby RA.,** Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Immunology*, W.H. Freeman & Company, New York, 2003.
71. **Gómez Carmona PM.** Influencia de la información termográfica infrarroja en el protocolo de prevención de lesiones de un equipo de fútbol profesional español,

Sports Department, Faculty of Sciences for Physical Activity and Sport (INEF), Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, 2012.

72. **Gruchalla R.** Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000, 105 (6 Pt 2): S637-S644.
73. **Haas F,** Rebecca A, Kruczek AO, et al. Use of infrared imaging to evaluate sex differences in hand and finger rewarming patterns following cold water immersion *Thermol Int,* 2007,17, 147-153.
74. **Hamann D,** Ricks Response to: Thermography: High sensitivity and specificity diagnosing contact dermatitis in patch testing. *Allergol Int.* 2019.
75. **Hara Y,** Shiraishi A, Yamaguchi M, et al. Evaluation of allergic conjunctivitis by thermography. *Ophthalm Res,* 2014, 51(3), 161-166.
76. **Hashiguchi N,** Feng Y, Tochiara Y. Gender differences in thermal comfort and mental performance at different vertical air temperatures. *Eur J Appl Physiol.* 2010, 109, 41-48.
77. **Hassoun-Kheir N,** Bergman, R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J dermatol,* 2016, 55(11), 1219-1224.
78. **Heinzerling L,** Mari A, Bergmann KC et al. The skin prick test – European standards. *Clin Trans Allergy,* 2013, 3(1), 3.
79. **Hildebrandt C,** Zeilberger K, Ring EFJ, Raschner C. The application of medical Infrared Thermography in sports medicine. K.R. Zaslav (Ed.), In: *International Perspective on Topics in Sports Medicine and Sports Injury,* InTech: 2012; 257-274.
80. **Huang H W,** Horng, TL. Bioheat transfer and thermal heating for tumor treatment. In: *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes* Academic Press. 2015, 1-42.
81. **Hug AM,** Schmidts T, Kuhlmann J, et al. Skin hydration and cooling effect produced by the Voltaren® vehicle gel. *Skin Res Technol.* 2012, 18, 199-206.
82. <https://www.drugs.com/pro/allergenic-extract-coca-glycerine.html>, Allergenic Extract, Coca Glycerine.
83. <https://www.drugs.com/pro/positive-skin-test-control-histamine.html>, Positive Skin Test Control – Histamine.
84. <http://hawkvine.sell.everychina.com/p-107847480-handheld-thermal-imaging-camera-thermal-detector-thermal-vision-camera-infrared.html>.
85. <https://www.mobilesentry.ca/flir-thermal-imaging-camera-for-iphone-ipad>.

86. <http://movitherm.com/knowledgebase/netd-thermal-camera/>, NETD in a Thermal Camera.
87. <https://www.chemotechnique.se/products/series/dental-screening/>
88. <https://www.amazon.com/Parrot-Thermal-Precision-Ultra-Compact-Professionals/dp/B07RYBD86M>.
89. <https://www.amazon.com/FLIR-C3-COMPACT-THERMAL-CAMERA/dp/B01MS85Q85>.
90. **Infernuso T**, Loughin CA, Marino DJ, et al. Thermal Imaging of Normal and Cranial Cruciate Ligament-Deficient Stifles in Dogs. *Veterinary Surg*, 2010;39(4), 410-417.
91. International Organisation for Standardisation. Evaluation of thermal strain by physiological measurements. ISO 9886, I. S. O. 1992: <https://www.iso.org/standard/34110.html>.
92. **Ioannou S**, Ebisch S, Aureli T, et al. The autonomic signature of guilt in children: a thermal infrared imaging study PLoS ONE, 2013,8, e79440.
93. **Ioannou S**, Gallese V, Merla A. Thermal infrared imaging in psychophysiology: potentialities and limits *Psychophysiology*, 2014,51, 951-963.
94. **Ismail E**, Capo A, Amerio P, Merla A. Functional-thermoregulatory model for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. *Biomed Eng*. 2014, 13, 162.
95. **Ismail E**, Orlando G, Corradini ML, et al. Differential diagnosis of Raynaud's phenomenon based on modeling of finger thermoregulation. *Physiol Meas*. 2014, 35, 703-716.
96. IACT, Thermology guidelines, standards and protocols in clinical thermography imaging, In: International Academy of Clinical Thermology. IACT, 2002, 1-9.
97. **Jenerowicz D**, Polańska A, Glińska O, et al. Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Postępy Dermatol Alergol*, 2014, 31(3), 134.
98. **Jiang L**, Ng E, Yang Y, et al. A perspective on medical infrared imaging. *J Med Engin Technol* 2005, 29(6):257-267.
99. **Johansen JD**, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 2015; 73(4), 195-221.

100. **Johnston GA**, Exton LS, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol.* 2017, 176(2), 317-329.
101. **Jonker MJ**, Bruynzeel D P. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis.* 2000 ,42: 330-335.
102. **Knobel RB**, Guenther BD, Rice HE. Thermoregulation and thermography in neonatal physiology and disease. *Biol Res Nurs.* 2011, 13, 274-282.
103. **Kolacz S**, Moderhak M, Jankau J. New perspective on the in vivo use of cold stress dynamic thermography in integumental reconstruction with the use of skin-muscle flaps. *J Surg Res,* 2017, 212, 68-76.
104. **Konstantinou GN**, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010, 151 (4): 343-345.
105. **Koyama N**, Hirata K, Hori K, et al. Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin. *PAIN,* 2000, 84(2-3), 133-139.
106. **Kragh H.** Max Planck: the reluctant revolutionary. *Physics World,* 2000, 13(12), 31.
107. **Krauchi K**, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol.* 1994, 267, R819-R829.
108. **Lahiri BB**, Bagavathiappan S, Jayakumar T, et al. Medical applications of infrared thermography: a review. *Infrared Phys Technol.* 2012, 55: 221-235.
109. **Laino L**, Di Carlo A. Telethermography: an objective method for evaluating patch test reactions, *Dermatology,* 2010; 20(2), 175-180.
110. **Lee J-Y**, Koscheyev VS, Kim U-H, et al. Thermal dynamics of core and periphery temperature during treadmill sub-maximal exercise and intermittent regional body cooling. *J Korean Soc Living Environ Syst.* 2009, 16:89-10.
111. **Legrand FD**, Bertucci WM, Arfaoui A. Relationships between facial temperature changes, end-exercise affect and during-exercise changes in affect: a preliminary study. *Eur J Sport Sci.* 2014, 15, 161-166.
112. **Lockey RF**, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987, 79 (4): 660-677.

113. **Lyapina M**, Dencheva M, Krasteva A, et al. Contact sensitization to metals in dental exposures in Bulgaria. *Biotechnol Biotechnological Equipment*, 2018, 32(3), 707-713.
114. **Lyapina M**, Krasteva A, Dencheva M, et al. Methacrylate and acrylate allergy in dental students. *J IMAB*, 2013, 19(4), 359-366.
115. **Mannara G**, Salvatori GC, Pizzuti GP. Ethyl alcohol induced skin temperature changes evaluated by thermography. Preliminary results *Boll. Soc Ital Biol Sper.* 1993, 69, 587-594.
116. **Matsui Y**, Murayama R, Tanabe H, et al. Evaluation of the Predictive Validity of Thermography in Identifying Extravasation With Intravenous Chemotherapy Infusions. *J Infus Nurs.* 2017, 40(6), 367.
117. **Mehta A**, Godse K, Agarwal S, Patil S. Feasibility and utility of the Fric test in symptomatic dermatographism: A pilot study. *Indian J Dermatol.* 2015, 60, 638.
118. **Murray AK**, Moore T L, Wragg E, et al. Pilot study assessing pathophysiology and healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis using laser Doppler imaging and thermography. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 (suppl 1005), 100-5.
119. **Nelson HS**, Knoetzer J, Bucher B: Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1996, 97 (2), 596-601.
120. **Neves E B**, Bandeira F, Ulbricht L, et al. Influence of Muscle Cross-sectional Area in Skin Temperature. In *BIOIMAGING*, 2015; 64-68.
121. **Novembre E**, Bernardini R, Bertini G, Massai G, Vierucci A: Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy.* 1995, 50 (6), 511-513.
122. **Oppenheimer J**, Nelson HS: Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006, 96 (2 Suppl 1): S6-S12.
123. **Pascoe DD**, Fisher G. Comparison of measuring sites for the assessment of body temperature *Thermol. Int.*, 2009, 19, 35-42.
124. **Peeters KA**, Koppelman SJ, Van Hoffen E et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(1), 108-115.
125. **Phipatanakul CS**, Slavin RG. Use of thermography in clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1972, 50: 264-275.

126. **Pogrel, MA**, Erbez G, Taylor R C, Dodson T. B. Liquid crystal thermography as a diagnostic aid and objective monitor for TMJ dysfunction and myogenic facial pain. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain*, 1989, 3, 65-70.
127. **Pogrel MA**, Yen CK, Taylor RC. Infrared thermography in oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989, 67, 126-31.
128. Popov, TA, Kralimarkova TZ, Dimitrov VD. Measurement of exhaled breath temperature in science and clinical practice. *Breathe*, 2012, 8(3), 186-192.
129. **Price A**, Stone NM, Harding KG. An unusual presentation of a common condition: Allergic contact dermatitis. *Int Wound J*, 2018; 15(4), 645-648.
130. **Priego Quesada JI**, Carpes FP, Bini RR. Et al. Relationship between skin temperature and muscle activation during incremental cycle exercise. *J Therm Biol*. 2015, 48, 28-35.
131. **Raap U**, Stiesch M, Reh H, et al. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis*. 2009, 60(6), 339-343.
132. **Rasmussen LK.**, Mercer JB. A comparison of thermal responses in hands and feet of young and elderly subjects in response to local cooling as determined by infrared imaging. *Thermol Int.*, 2004, 14, 71-76.
133. **Reid MJ**, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993, 92 (1 Pt 1): 6-15.
134. **Riezzo I**, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V: Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy*. 2010, 65 (1): 130-131.
135. **Ring E**, Ammer K. The technique of infra red imaging in medicine. *Thermol Int*. 2000, 10:7-14.
136. **Ring EFJ**. Cold stress test for the hands. In *The Thermal Image in Medicine and Biology* (Vienna, Austria: Uhlen Verlag), 1995, 237-240.
137. **Ring, EFJ**. The discovery of infrared radiation in 1800. *Imaging Sci J*, 2000, 48(1), 1-8.
138. **Rokita E**, Rok T, Tatoń G. Application of thermography for the assessment of allergen-induced skin reactions. *Med Phys*, 2011, 38(2), 765-772.
139. **Rokita E**, Rok T, Tatoń G. Evaluation of allergic response using dynamic thermography. *Opto-Electronics Rev*, 2015, 23(1), 55-61.

140. **Rok T**, Rokita E, Tatoń G, et al. Thermographic assessment of skin prick tests in comparison with the routine evaluation methods. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016, 33(3), 193.
141. **Rok T**, Rokita E, Tatoń G, et al. Thermographic imaging as alternative method in allergy diagnosis. *J Therm An Calorim*, 2017, 127(2), 1163-1170.
142. **Roy RA**, Boucher JP, Comtois AS. Digitized infrared segmental thermometry: time requirements for stable recordings. *J Manipulative Physiol Ther.*, 2006, 29, (6):468.e1-10.
143. **Salamunes ACC**, Stadnik AMW, Neves EB. The effect of body fat percentage and body fat distribution on skin surface temperature with infrared thermography. *J Therm Biol.* 2017, 66, 1-9.
144. **Savic M**, Fonda B, Sarabon N. Actual temperature during and thermal response after whole-body cryotherapy in cryo-cabin. *J Therm Biol.* 2013, 38, 186-191.
145. **Schoepke N**, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol.* 2015, 40(4), 399-403.
146. **Schuhfried O**, Vacariu G, Lang T, et al. Thermographic parameters in the diagnosis of secondary Raynaud's phenomenon. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000, 81, 495-499.
147. **Schwamm E**, Reeh J. Die Ultrarotstrahlung des Menschen und seine Molekularspektroskopie. *Hippokrates*, 1953, 24, 737-742.
148. **Settas L**, Papadimitriou GM, Macfarlane DG., et al. Infrared Thermography in the Assessment of Intradermal Skin Tests in Man. In: *Recent Advances in Medical Thermology.* 1984, 525-533.
149. **Sivanandam S**, Anburajan M, Venkatraman B, et al. Medical thermography: a diagnostic approach for type 2 diabetes based on non-contact infrared thermal imaging. *Endocrine*, 2012, 42, 343-351.
150. **Spoerri I**, Bircher AJ, Link S, et al. Delayed-type allergy to cobalt—comparison of a flow cytometric lymphocyte proliferation test with patch testing. *Contact dermatitis.* 2018, 79(1), 31-33.
151. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, Preliminary criteria for

- the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arth Rheum*, 1980; 23, 581-590.
152. **Sumikura H**, Andersen OK., Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Spatial and temporal profiles of flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin. *Pain*, 2003, 105(1-2), 285-291.
 153. **Svedman C**, Isaksson M, Björk J, et al. Calibration' of our patch test reading technique is necessary. *Contact Dermatitis*. 2012, 66: 180-187.
 154. **Syed M**, Chopra R, Sachdev V. Allergic reactions to dental materials-a systematic review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2015, 9(10), ZE04.
 155. **Szentkuti A**, Kavanagh HS, Grazio S. Infrared thermography and image analysis for biomedical use, *Period Biol*. 2011, 113(4):385-392.
 156. Thermal imaging for Science FLIR – https://www.flirmedia.com/MMC/THG/Brochures/T820486/T820486_EN.pdf
 157. Thermography machines not authorized to screen for breast cancer. Ottawa: Health Canada; 2012. Available: (14.04.2018). http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64636a-eng.php?_ga=2.109301441.578796072.1523695335-533915521.1523695335
 158. **Toshihiko U**, Yoshiharu T, Atsuhiko M, et al. Application of thermography to the evaluation of the histamine skin test in man. *J Pharmacol Meth*. 1987, 18(2), 103-110.
 159. **Tomaka B**, Szwed M, Targosz J. Application of infrared thermography for evaluation of patch test results. 2015.
 160. **Tschopp JM**, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*. 1998, 53 (6): 608-613.
 161. **Van Neste, D**. Skin response to histamine dry skin prick test: influence of duration of the skin prick on clinical parameters and on skin blood flow monitoring. *J Derm Sci*, 1990, 1(6), 435-439.
 162. **Villaseñor-Mora C**, Sanchez-Marin FJ, Garay-Sevilla ME. Contrast enhancement of mid and far infrared images of subcutaneous veins. *Infrared Phys Technol*. 2008, 51, 221-228.

163. **Waddell RE**, Marino DJ, Loughin, CA. et al. Medical infrared thermal imaging of cats with hyperthyroidism. *Am J Vet Res*, 2015, 76(1), 53-59.
164. **Warriss PD**, Pope SJ, Brown SN, et al. Estimating the body temperature of groups of pigs by thermal imaging. *Vet Record*. 2006, 158, 331-334.
165. **Weinert D**. Circadian temperature variation and ageing. *Ageing Res Rev*. 2010, 9, 51-60.
166. **Williams K**. Lloyd FJ, Handley R S. Infra-red thermometry in the diagnosis of breast disease. *Lancet*. 1961, 2(7217):1378-81.
167. **Wood RA**, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999, 103 (5 Pt 1): 773-779.
168. **Wunderlich CRA**. Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten Leipzig, 2nd edition, 1868.
169. **Yip L**, Hickey V, Wagner B, et al. Skin prick test reactivity to recombinant latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 121(4), 292-299.
170. **Yorulmaz A**, Yalçın B, Boyvat A, et al. Dental materyal ilişkili oral likenoid kontakt reaksiyonun malign dönüşümü: Amalgam çıkarımı sonrası sonuçların ortaya konulduğu bir olgu. *ACEM*. 2018, 3(1), 35-37.
171. **Zaproudina N**. Methodological Aspects of use of Infrared Thermography in Healthy Individuals and Patients with Nonspecific Musculoskeletal Disorders, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, 2012, 66.
172. **Zheng B**, Chang YH, Wang XH, Good WF. Comparison of artificial neural network and Bayesian belief network in a computer-assisted diagnosis scheme for mammography. *International Joint Conference on Neural Networks*, 10-16 July 1999, Washington, DC, 6, pp. 4181-4185.
173. **Zuber J**, Klosowicz SJ., Zmija J, et al. Attempt to apply liquid-crystal thermography in prick test allergy diagnosis. In: *Liquid and Solid State Crystals: Physics, Technol Applic* 1993, 1845, 569-571.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

HERAENIUM-P

Описание:

Heraenium P е сплав от кобалт-хром-молибден за изработка на корони и мостове от порцелан или пластмасови фасети.

Химически състав:

Co	Cr	Mo	Mn	Si	W
59.0	25.0	4.0	0.8	1.0	10.0

DURACRYL PLUS

Състав: Ethyl and methyl methacrylate; N,N-dimethyl-para-toluidine; Methylmethacrylate; Dibenzoyl peroxide

Foredent: "SpofaDental", Чехия

Течност А: 45-55% формалдехид; 20-60% глицерин

Теност В: 10-20% резорцин, 1,3-бензолдиол; 20-80% глицерин; 10-15% солна киселина

Прах: 10-60% бариев сулфат; 45-55% цинков оксид; 2-5% параформалдехид

Приложение 2

Анкетна карта

за пациенти, на които ще бъде провеждано алергологично тестване

1. Трите имена:.....
2. Години:.....
3. Телефон:.....
4. Адрес:.....

5. Имали ли сте алергологично заболяване и какво:
.....
6. Имате ли роднини с алергични заболявания и какви:
.....
7. Имате ли изследвания, направени във връзка със заболяването:
.....
8. В случай че страдате от алергично заболяване само през определен сезон, моля опишете кое е заболяването, как се проявява, през кой сезон и какви мерки сте предприемали:
.....
9. Имате ли алергия към дентални материали и медикаменти?
.....
10. Има ли прах, повишена влажност, задух, химически замърсявания, изгорели частици, работа с билки, брашно, сено в помещенията, в които живеете и работите?
.....
11. Приемали ли сте и приемате ли в момента медикаменти, повлияващи алергични заболявания или промяна в имунния отговор на организма? Кога е бил последният прием (по-малко от седем дни; повече от седем дни; повече от месец)?
.....
.....

Приложение 3

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА “ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА“
1431 София, ул. “Св. Георги Софийски“ № 1, тел. 954-12-47
Клиника по клинична алергология към болница “Александровска“

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Долуподписаният/ата,
(име, презиме, фамилия)

ЕГН, декларирам, че съм съгласен/а да ми бъде извършена комплексна огнищна и алергологична диагностика (КОД) от д-рчлен на екипа на проект №..... .

Уведомен/а съм за естеството на изследванията, включени в КОД и описани в информацията за пациента, която е неразделна част от този документ.

Запознат/а съм с условията, на които трябва да отговарям за изследванията, както и с тяхната същност и възможните последствия от провеждането им.

Запознат/а съм с факта, че получените от изследванията резултати ще бъдат използвани за целите на провежданото научно изследване.

Дата:г.

Пациент:
(име, подпис)

Получил информираното съгласие: д-р
(име, подпис)

Приложение 4

TERMOINEF протокол 2015 г. [23]

- Запознаване на пациента с термовизионното изследване, включително с писменна информация.
- Всички изследвания се провеждат по едно и също време на денонощието, обикновено сутрин.
- Не бива пациентът да е упражнявал спорт или друга физическа активност поне 6 часа преди изследването.
- Върху кожата, която ще бъде изследвана, не бива да се използват гелове, кремове или козметика.
- Да се избягва употребата на алкохол, кафе, цигари и стимуланти поне 6 часа преди изследването.
- Да не се прилагат масажи и физиотерапевтични процедури поне 6 часа преди изследването.
- Да се избягва излагане на директна слънчева светлина.
- Да се избягва приемът на лекарства поне един ден преди изследването.
- Да се избягва къпането поне 1-2 часа преди изследването.
- Да не се допускат промени в рутинните дейности и хранителните навици на пациента.
- Заснемането трябва да се извърши в специализирано за тази дейност помещение.

Препоръчва се да се използва камера с разделителна способност равна или по-голяма от 320 x 240 пиксела и минимална NETD от 65 mK. Диапазонът на температурата която се изследва трябва да обхваща от 0 до 50 градуса по Целзий (температурата на човешкото тяло е в този диапазон). Температурната чувствителност трябва да е поне 0,02° C или по-малка.

В деня на изследването:

- Осигурява се информация на пациента във връзка с изследването.
- Попълва се информирано съгласие и декларация от пациента, че отговаря на условията за термовизионно заснемане.

- Докато първите две точки се изпълняват, протича процес на аклиматизация, който трябва да е поне 10-15 минути.
- Залата е с температура, близка до 21° C. Камерата е поставена на статив (той не е задължителен, но е препоръчителен). Разстоянието от камерата до обекта зависи от това, каква част от повърхността на кожата ще се заснеме, а центърът ѝ – да сочи геометричния център на изследваната област.
- Термокамерата е включена поне 20 минути по-рано. С нея се проверява стаята за наличие на източници на топлинно излъчване.
- Подготовка на базата, в която ще се съхраняват получените данни.
- Проверка на паметта, върху която ще бъде запазено изображението (USB, card...)
- Включване на компютъра с инсталиран специализиран софтуер за анализ на изображението.