



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

Катедра "ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА И КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ,
ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ"

Д-р Валентин Иванов Вълчев

**ПРОУЧВАНЕ НА НЯКОИ РИСКОВИ ФАКТОРИ
И ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЕТИОЛОГИЧНИТЕ
ПРИЧИНИТЕЛИ ПРИ ОНИХОМИКОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

*ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР” ПО МЕДИЦИНА*

Научен ръководител: ДОЦ. Д-Р ДИМИТЪР КОНСТАНТИНОВ ГОСПОДИНОВ, Д.М.

Научен консултант: ДОЦ. Д-Р ГРИША СТЕФАНОВ МАТЕЕВ, Д.М.

ПЛЕВЕН, 2011

Дисертационният труд съдържа 148 страници, 5 приложения и е онагле-ден с 35 таблици, 18 фотоси и 43 фигури. Библиографията обхваща 122 заглавия – 14 на кирилица и 108 на латиница.

Защитата на дисертационния труд ще се състои наот.....ч. в
.....
Материалите по защитата са предоставени на разположение.....

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
Увод	5
I. Цел и задачи на проучването	6
II. Материал и методи	7
II.1. Материал	7
II.2. Методи	9
III. Резултати от собствените проучвания	11
III.1. Клинико-епидемиологичен анализ на изследваната популация	12
III.2. Анализ на рисковите фактори сред изследваната популация.....	16
III.3. Анализ на лабораторните показатели при изследваната популация.....	27
III.4. Чувствителност и специфичност на прилаганите диагностични методи	34
IV. Дискусия на получените резултати	37
IV.1. Проучени лица с онихомикоза тип 1.....	37
IV.1.1. Контролна група и онихомикоза	37
IV.1.2. Професионални футболисти и онихомикоза.....	39
IV.2. Проучени лица с онихомикоза тип 2.....	40
IV.2.1. Псориазис и онихомикоза	40
IV.2.2. Хронична венозна недостатъчност и онихомикоза	44
IV.2.3. Диабет тип 1 и онихомикоза	45
IV.2.4. Имуносупресирани болни и онихомикоза.....	48
IV.3. Диагностични методи за онихомикоза	50
V. Заключение	52
VI. Програма за ранна диагностика и профилактика на онихомикозата	53
VII. Изводи	54
VIII. Приноси на дисертационния труд	56
IX. Научна продукция, свързана с темата на дисертационния труд	57
X. Приложения	58

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БПО – Бяла повърхностна онихомикоза

ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина

ДСА – Dermasel Selective Agar

ДСЛО – Дистална субунгвална и латерална онихомикоза

ЕО – Ендониксна онихомикоза

КО – Кандида онихомикоза

КОН – калиева основа

ОМ – Онихомикоза

ПБО – Проксимална бяла субунгвална онихомикоза

СА – Sabouraud Agar

ТОМ – Тотална дистрофична онихомикоза

мин – минута/и

мм – милиметър

н.б. – нуклеотидни бази

обр – оборот/и

см – сантиметър/и

сек – секунда/и

В – регресионен коефициент

df – степен на свобода

EDTA – етилендиаминтетраоцетна киселина

Exp(B) – показва с колко допринася всеки показател за увеличаване на шанса за положителен резултат (онихомикоза), ако останалите показатели са постоянни

g – грам

h – час/а

l – литър

mg – милиграм/а

ml – милилитри

mM – милимоларен

NaCl – натриев хлорид

ng – нанограма

pmol – пикомола

PCR – полимеразна верижна реакция

SE – стандартна грешка

µg – микрограма

µl – микролитър/и

M – моларен

УВОД

Онихомикозата (ОМ) е гъбично заболяване на нокътната плочка, причинено от дерматофити, дрожди и плесени. Застаряването на населението, широката употреба на антибиотици и кортикостероиди, повишаването на броя на имунокомпрометираните болни, замяната на памучните дрехи със синтетични, носенето на тесни обувки, използването на обществени басейни и зали за фитнес е причина за нарастващия брой пациенти с тази инфекция.

Българската дерматология има дългогодишни традиции в диагностицирането и лечението на онихомикозата. Въпреки това, до този момент в България няма унифицирана бланка (фиш), по която да бъдат изследвани всички пациенти с онихомикоза. Няма и проучвания, които да определят влиянието на различните рискови фактори върху появата на онихомикозата. Същевременно, редица социално значими системни заболявания протичат със засягане на нокътните плочки, което представлява предизпозиция за вторично инфектиране с бактерии и гъбички на ноктите. (псориазис, диабет, имunosупресивни състояния, венозна недостатъчност и др.).

За идентифициране на гъбичките при онихомикоза в рутинната практика най-често се прилагат нативен препарат с 30% КОН и посевка на Sabouraud Agar. Днес съвременната медицина изисква използването на високоспецифични хранителни среди и методи, които да повишават диагностичната чувствителност за дерматофити и дрожди при болните с онихомикоза (Dermasel Selective Agar, PCR и др.).

Познаването на рисковите фактори, както и определянето на точния микотичен причинител за развитие на онихомикозата, е от съществено значение за предотвратяването на усложненията. Пример за това е диабетът, за който развитата се онихомикоза е входна врата за навлизане на бактерии, с последващо развитие на еризипел, гангрена или ампутация на крайник. Комбинацията на повече рискови фактори, както и на системните нокътни дистрофии, допълнително увеличават възможността за развитие на микотично заболяване на ноктите.

Тези факти ни мотивираха и аргументират основната цел на нашата разработка.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ на настоящият дисертационен труд е да се проучи влиянието на някои рискови фактори за развитие на онихомикоза и да се определят етиологичните причинители на заболяването

За постигането на тази Цел си поставихме следните ОСНОВНИ ЗАДАЧИ:

1. *Да се разработи бланка – протокол за изследване на онихомикозата*
2. *Да се определи разпространението на онихомикозата сред изследваната популация*
3. *Да се определи разпространението на различните форми и типове онихомикоза*
4. *Да се типизират отделните микотични причинители*
5. *Да се установи има ли връзка между даден рисков фактор и определен микотичен причинител*
6. *Да се опише връзката между предразполагащите (рисковите) фактори и онихомикозата*
7. *Да се изследва честотата на онихомикозата и въздействието на придружаващото заболяване върху появата на онихомикозата.*
8. *Да се направи оценка за специфичност и чувствителност на приложените методи за диагностика на онихомикозата*
9. *След анализиране на получените данни, да се създаде дългосрочна програма за ранна диагностика и профилактика на онихомикозата*

II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

II.1. МАТЕРИАЛ

В периода 2007 – 2010 г. бяха събрани и изследвани нокътни материали, взети от променени нокти на пациенти с клинична картина за ониходистрофия. В случай, че има засягане на космите и кожата, те също са били обект на изследване. В микологичната лаборатория на ДКБ по дерматология и венерология бяха изследвани амбулаторни пациенти, и такива на стационарно лечение в клиниките по кожни и венерически болести и ендокринология към УМБАЛ „Д-р Г. Странски” – Плевен. За извършване на научното изследване се изработи унифицирана бланка-протокол (*Приложение № 1*), по която бяха изследвани всички пациенти.

❖ КОНТРОЛНА ГРУПА – 129 амбулаторни пациенти

Изследвана е случайно подбрана кохорта от потърсили дерматологична помощ, несварзана с заболяване на ноктите (пациенти прегледани по време на кампаниите „Евромеланома” и за алергологично тестване) без псориазис, диабет, венозна недостатъчност, които не са имunosупресирани и не са активни спортисти.

Бяха проучени 129 амбулаторни пациенти в микологичната лаборатория на Диагностично-консултативния блок по дерматология и венерология към УМБАЛ – гр. Плевен.

❖ ФУТБОЛИСТИ – 79 футболисти от „А” и „Б” футболна група

Футболистите са изложени на по-голям риск от развитие на онихомикоза, поради факта, че носят затворени обувки, използват общи душове и др. Бяха изследвани 79 футболисти от „А” и „Б” футболна група на възраст от 16 до 34 години. Изследван е материал, получен от ноктите и кожата на долни крайници. Материал за анализ е взет от крака с клинични белези за микотична инфекция.

Ако не е имало клинична картина на микологично заболяване по ноктите и/или кожата на долни крайници, е взет материал от палеца на по-силния крак. Проучване е проведено сред мъже, които не са използвали перорални антимиотични медикаменти през последните 180 дни.

❖ **БОЛНИ С ПСОРИАЗИС – 195 хоспитализирани в ККВБ псориазици**

Псориазисът е широко разпространена хронично-рецидивираща дерматоза. Нокътните промени често придружават кожните лезии и много рядко се представят като самостоятелна изява на болеста. Псориазичните промени по ноктите са петнисти изменения (мазни петна), отлепване на свободния край на нокътя от нокътното ложе, субунгвална хиперкератоза, точковидни депресии, липса на епонихиум, повечето от които са суспектни и за гъбична инфекция. В групата са включени и анализирани 37 души с Ps. Palmo-plantaris и 34 с Ps. Arthropathica.

❖ **БОЛНИ С ХРОНИЧНА ВЕНОЗНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – 77 пациенти стационарно лекувани в ККВБ – гр. Плевен.**

Венозната недостатъчност води до нарушение на трофиката и инервацията на нокътната плочка, което е предразполагащо обстоятелство за развитие на онихомикоза. Изследвани са пациенти, които са с доказана венозна недостатъчност чрез доплер на долни крайници.

❖ **БОЛНИ С ДИАБЕТ – 130 пациента с диабет тип 1 от клиника по ендокринология към УМБАЛ – гр. Плевен.**

Диабетът е хронично болестно състояние, което се характеризира с хипергликемия, в резултат на абсолютен или релативен дефицит на инсулин. Високите нива на глюкоза са предпоставка за развитие на различни микотични, бактериални и вирусни инфекции. Диабетно болните имат по-голям риск от сериозни усложнения от болестта, включително и ампутация на пръсти и крайници. Онихолитично променените нокти са входна врата за навлизане на бактериалните причинители. Ефективното лечение при тези пациенти е от първостепенно значение за предотвратяване на усложнения.

❖ **ИМУНОСУПРЕСИРАНИ БОЛНИ – 39 пациента от ККВБ и Клиника по хематология към УМБАЛ – гр. Плевен**

Имунният дефицит е рисков фактор за появата на много инфекции, вкл. микотични заболявания на нокътната плочка. Изследваните са пациенти на дългогодишна имunosупресия поради автоимунно заболяване (пемфигус, еритемен лупус) и хематологично болни с лимфопролиферативни заболявания на цитостатъчна терапия. Всички са с доказани ниски нива на серумните имуноглобулини.

II.2. МЕТОДИ

За да се направи качествено и точно определяне на микологичните причинители са спазени правилата при вземането на нокътен материал, описани в инструкцията № 3 на МЗ. За да се избегне бактериалната контаминация преди събирането на клиничен материал, нокътят се третира със 70% етилов спирт, след което се изчаква да изсъхне. Взима се материал със стерилен скалпел или със стерилна ножичка (когато има цял нокът, преди изследването той се раздробява на по-малки парченца). За нуждите на нашето проучване, след вземане материалът е разделен на четири части.

Първата е обработена с 30% КОН за директно микроскопско изследване. Втората и третата част са култивирани върху Sabouraud dextrose agar и Dermasel **selective agar** на 27°C за 3 седмици и получените изолати са идентифицирани по фенотипни характеристики на колонията и последващо микроскопско изследване на макро- и микро-конициите. Четвъртата част от нокътната проба е използвана за доказване на *T. rubrum* чрез PCR. Контролите са предоставени от Националната референтна лаборатория по микология на Националния център по заразни и паразитни болести – София .

Нативен препарат за директна микроскопия с 30% калиева основа (КОН) – изследването с нативен препарат е универсален метод за диагностика в микологията за изследване на сквами от кожа, косми, нокти и лигавици (директна микроскопия с 10 – 30% КОН). Калиевата основа се поставя, за да се размекне кератинната материя за се постигне „просветляване” на материала. Готовият препарат се наблюдава с увеличение 60-120 пъти на светлинен микроскоп. При положителна находка на нативния препарат се наблюдават единични или мрежа от мицелни нишки, които са септирани и разклонени, или спори.

Културелни диагностични методи – за по-прецизна диагностика и идентификация на микотичния причинител е необходимо да се направи посевка върху хранителна среда. Чрез селективна хранителна среда за гъбички се цели да се изолира патогенният микроорганизъм и да се определи неговата видова принадлежност на базата на макро- и микроскопска морфология. Ние използвахме Sabouraud Dextrose Agar (SA) и Dermasel Selective Agar (DSA). Sabouraud Agar е универсална среда за изолиране и култивиране на всички видове гъбички. SA се използва от лабораториите по целия свят поради ниската себестойност и бързия и лесен метод на приготвяне. За идентифициране на дрожди (*Candida spp.*) се прави и тест за патогенност (тест

филаментация) на *Candida albicans*. SA е слабо селективен към бактерии. Dermasel Selective Agar на фирма OXOID е селективна среда за дерматофитни гъби, която се препоръчва за изследването на косми, кожа и нокти. Не се препоръчва за диагностика на плесени и причинители на системните микози. DSA се апробира за първи път в България при определянето на микотични причинители при ОМ (*Приложение №2*).

PCR - Полимеразна верижна реакция – Реакцията представлява молекулярен метод за верификация на етиологичните причинители за ОМ директно от нокътния материал и намалява значително времето за диагностика. най-надеждните методи. PCR-методът е приложен по методиката, описана от Ставракиева. За идентифициране на *Trichophyton rubrum* са използвани два прамера – прав и обратен (T1 прав 5'-TGG TCT GGC CTT GAC TGA CC – 3' и T1 обр. 5'-GTA AGG ATG GCT AGT TAG GGG G – 3')

Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO) – Клиничен индекс за оценка на съществуваща онихомикоза – основава се на клиничното състояние и включва важни фактори, които могат да окажат влияние върху резултатите от лечението на онихомикозата. Тези фактори включват клиничната форма на онихомикозата, дълбочина на заразените нокти, субунгвална хиперкератоза и засегнатата нокътна плочка на пръстите. SCIO не се изчислява при лица с ОМ на пети пръст, приемал системна антимиотична терапия за последните 3 месеца, при болни с псориазис, артериална и венозна недостатъчност, диабетици на антидиабетни препарати, сърдечна недостатъчност.

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index – с индексът се измерва нокътното засягане при пациенти с псориазисна болест, чиито стойности рефлексират върху тежестта на дерматозата. Общата оценка за целия нокът представлява сбор от промените на нокътния матрикс, от една страна и на нокътно ложе, от друга. Общият NAPSI варира в зависимост от 0 до 80, за сумата от точките за всички нокти на горни крайници, е до 0 до 160, ако са включени и ноктите на долни крайници.

PASI – Psoriasis Area and Severity Index – Чрез пасиметрията се измерва моментното състояние на болните с псориазис, като се изчислява интензивността на еритема, инфилтратата и десквамацията чрез точкова скала – от 0 до 1 – лека, 2 – умерена, 3 – тежка или 4 – много тежка. Трите резултата се отчитат за всеки от четирите региона на човешкото тяло (глава и шия, горни крайници, торс, долни крайници) след определяне и на процентното засягане от кожата.

Измерване на Влажността на кожата – Измерването на влажността на всеки пациент е извършено с Hydrosensor®. Уредът позволява да се направят индивидуални

настройки, съобразно температурата на околната среда и влажността на въздуха, и чрез допир на кожата със сонда да се установи степента на хидратация. Hydrosensor измерва влажността на кожата чрез тристепенна скала – I-суха кожа; II-добре хидратирана кожа и III-влажна кожа. Повишената влажност на кожата благоприятства появата и развитието на гъбички не само по кожата, но и по ноктите.

Измерване на Субунгвална хиперкератоза – Субунгвалната хиперкератоза е важен морфологичен белег за степента на засягане на ноктите при различни заболявания. За да се определи точният размер на СХК в милиметри, е използван електронен шублер. За измерване на този белег е изработена скала, която включва четири степени: I степен – няма, II степен - минимална < 1 mm, III степен - умерена < 2 mm и IV степен - тежка > 2 mm.

Статистически методи за обработка на данните - бяха използвани следните статистически методи и програми: Дескриптивна статистика за таблично и графично представяне на резултатите, Хи-квадрат на Пирсън и точен тест на Фишер за изследване на зависимости между описателни данни, Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) за проверка нормалността на разпределенията на изследваните променливи, Параметричен тест за проверка на хипотези при две независими извадки (t-тест на Стюdent), Логистична регресия за построяване на прогностичен модел, Криви на Рок за оценка на сензитивност и специфичност на методите, метод на най-малките квадрати. Данните бяха обработени с програмите SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) и Exel (Office 2007)

III. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

За осъществяване на целта и задачите на проучването беше попълвана бланка-протокол за всеки един от изследваните лица – общо 649. Получените резултати са интерпретирани в три основни направления: **Клинико-епидемиологичен анализ**, с разпределение на участниците по пол, възраст, тип на онихомикозата (тип 1 и 2), локализация и клинична форма на ОМ. **Анализ на рисковите фактори за ОМ**, на база анамнеза, обективно състояние и дерматологичен статус, от една страна (възраст, пол, професия, травми на ноктите, други микози, влажност на кожата, субунгвална хиперкератоза) и съпровождащи заболявания (псориазис, диабет, ХВН и муносупресирани пациенти, вкл. псориазици на лечение с локални кортикостероиди и метотрексат) от друга, и **Анализ на лабораторните микроскопски, културелни и**

апаратен методи за диагностика, обективизиращи гъбичната нокътна инфекция, с **оценка** за чувствителност и специфичност на използваните методики.

III.1. КЛИНИКО – ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА ИЗСЛЕДВАНАТА ПОПУЛАЦИЯ

Статистическата обработка показва, че изследваните лица от различните групи са съпоставими по възраст и пол и проучването може да се осъществи, съгласно набелязаната цел. (Табл. 1) В таблицата не е включена групата на професионалните спортисти, които са 79 мъже, на възраст 16 – 34 години, с ОМ само на долни крайници.

ГРУПА	СЕК	n	ВЪЗРАСТ		
			MEAN	SD	SE
КОНТРОЛНА ГРУПА	МЪЖЕ	68	60,8	13,4	1,6
	ЖЕНИ	61	58,2	13,3	1,7
ПСОРИАЗИС	МЪЖЕ	100	54,2	14,6	1,5
	ЖЕНИ	95	55,6	12,8	1,3
ВЕНОЗНА НЕДАСТАТЪЧНОСТ	МЪЖЕ	41	66,7	7,8	1,2
	ЖЕНИ	36	60,5	11,0	1,8
ДИАБЕТ	МЪЖЕ	59	53,8	12,7	1,6
	ЖЕНИ	71	51,9	15,4	1,8
ИМУНОСУПРЕСИЯ	МЪЖЕ	20	49,3	8,2	1,8
	ЖЕНИ	19	54,4	8,7	2,0

Табл.1: Съпоставимост на данните по пол и възраст

Всички, включени в изследването са с нокътни промени (различни форми на ониходистрофия), като само при 379 бе доказана онихомикоза (при 216 мъже и 163 жени) (Фиг. 1). Онихомикозата е разглеждана в два аспекта (Фиг. 2) :

- ✚ **ОМ тип 1** (72 лица с инфекция, развила се като **първична, върху непроменени нокти**)
- ✚ **ОМ тип 2** (307 лица с инфекция, развила се като **вторична, върху дистрофични нокти**, следствие от различни болестни състояния)



Фиг. 1: Изследван контингент



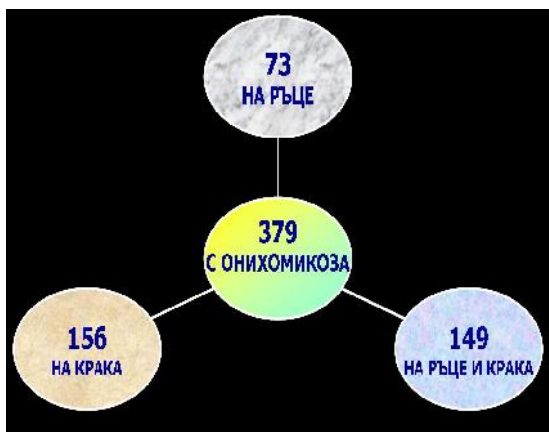
Фиг. 2: Разпределение на ОМ по типове

Представянето на резултатите в табличен вид показва, че честотата на ОМ е по - висока сред болните с ОМ тип 2, с преобладаване сред мъжкия пол, като ОМ тип 1 се среща предимно сред лицата от контролната група и професионалните спортисти (футболисти), като няма връзка с пола на индивида. (Табл. 2)

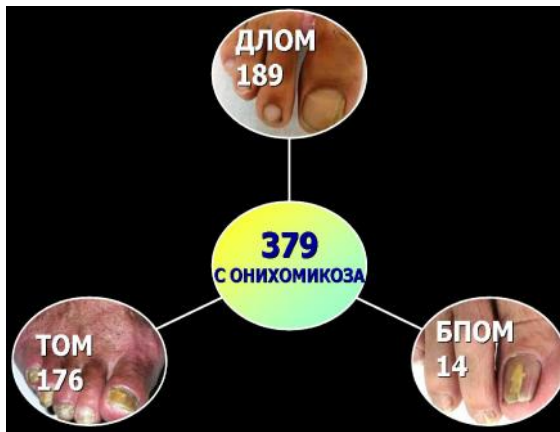
МАТЕРИАЛ	Общ брой лица	Възраст	С онихомикоза ♂ : ♀
КОНТРОЛИ	129	22 – 85	42 – (22 : 20)
ФУТБОЛИСТИ	79	16 – 34	30 – (30 : 0)
ПСОРИАТИЦИ	195	17 – 84	135 – (72 : 63)
БОЛНИ С ХВН	77	34 – 82	56 – (33 : 23)
ДИАБЕТИЦИ	130	20 – 85	85 – (43 : 42)
ИМУНОСУПРЕСИРАНИ	39	30 – 70	31 – (16 : 15)

Табл. 2: Честота на ОМ сред изследваната популация и разпределение по пол

Локализацията на ОМ, на база 379 диагностицирани с микотична инфекция на ноктите, е – 156 със засягане на ноктите на долните крайници, 73 на горните и 149 с ангажиране на нокътните плочки на ръцете и на краката (Фиг. 3). При 72-ма ОМ е от тип 1, а при 302 – ОМ тип 2 (Табл. 3). Установиха се 3 от обичайно срещаните клинични форми на ОМ – най-често дистално-латерална ОМ (ДЛОМ при 189), тотална ОМ (ТОМ при 176) и бяла повърхностна ОМ (БПОМ при 14) (Фиг. 4)



Фиг. 3: Локализация на ОМ



Фиг. 4: Клинични форми на ОМ

Анализът на резултатите в подкатегориите показва висока честота на инфекцията, засягаща долните крайници при контролите, футболистите (за ОМ тип 1) и болните с ХВН (за ОМ тип 2). Комбинирано ангажиране на ноктите с онихомикоза е типично за пациенти с псориазис, диабет и имunosупресия по тип 2-ри ОМ.

	контроли	футболисти	псориазици	ХВН	диабетици	ИС	ОБЩО
РЪЦЕ	5	-	26	14	24	4	73
ХОДИЛА	28	30	47	23	25	4	157
РЪЦЕ И ХОДИЛА	9	-	62	19	36	23	149
ОБЩО	42	30	135	56	85	31	379

Табл. 3: Локализация на ОМ тип 1 и 2 (ОМ тип 1 – жълто, ОМ тип 2 – лилаво)

ДЛОМ се среща сред пациентите с ОМ тип 1 (при 22 от контролите и 30, всички засегнати футболисти), както и при ОМ тип 2 (72 псориазици и 51 диабетци). ТОМ превалява при болни с ХВН (42) и при тези с подтиснат имунитет (26) (Табл. 4)

	контроли	футболисти	псориазици	ХВН	диабетици	ИС	ОБЩО
ДЛОМ	22	30	72	11	51	3	189
ТОМ	20	-	60	42	28	26	176
БПОМ	-	-	3	3	6	2	14
ОБЩО	42	30	135	56	85	31	379

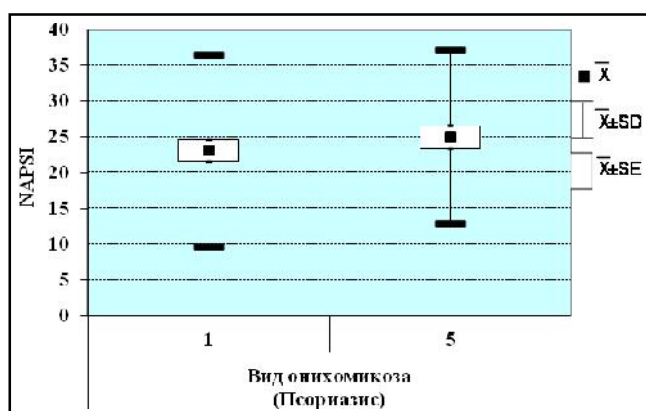
Табл. 4: Клинични форми на ОМ (ОМ тип 1 – жълто, ОМ тип 2 – лилаво)

Интерес представлява разпределението на клиничните форми на онихомикозите при различните изследвани групи. При контингента с ОМ тип 1 (контроли и футболисти) беше изчислен показателя SCIO, който варираше от 0 до 10,7. Не открихме статистически значима зависимост между вида на ОМ при ОМ тип 1 и стойностите на SCIO. В контролната група се установи 22 болни с ДЛОМ и 20 с ТОМ, докато всички спортисти с ОМ (30 на брой) са с ДЛОМ.

Изчисляване на индекса е противоположано при индивиди с ОМ тип 2. При болните с псориазис беше изчислен показателя PASI, като стойностите са от 0 до 60. Той е динамично променящ се клиничен показател, който се влияе от провежданото лечение, но не оказва влияние нито за наличието, нито за вида на съпътстваща ОМ. 72-ма от тях са с ДЛОМ, 60 с ТОМ и 3 с БПОМ. В тази група пациенти беше изчислен индекса NAPSI (по P. Rich), като стойностите бяха от 0 до 57. Степента на засягане на нокътната плочка при тази категория пациенти се приема като показател за тежестта на заболяването, прогностичен белег за псориазичен артрит и др. тежки клинични варианти. Променените нокти, по принцип, са предразполагащ фактор за вторични инфекции, включително гъбична инфекция. При статистическата обработка на данните, с метода на най-малките квадрати, не се откри закономерност между стойностите на NAPSI и различните видове ОМ (Табл. 5 и Фиг. 5).

		X-SE	X-SD	X	X+SD	X+SE
Вид онихомикоза (Псориазис)	ДЛОМ	21,5	9,7	23,1	36,5	24,6
	ТОМ	23,4	12,9	25,0	37,1	26,6

Табл. 5: Статистически резултати при корелацията на различните видове ОМ при псориазичните и стойностите на NAPSI



Фиг. 5: Клиничната форма на ОМ при псориазични пациенти не сависи от стойностите на NAPSI

Палмо-плантарната форма на псориазичната болест винаги предизвиква основан интерес, както със своята локализация и клинична картина, така и с широките диференциално-диагностични възможности. При нашите 195 пациенти с Psoriasis 37 са с Psoriasis palmo-plantaris, от тях 31 са с ОМ (11 с ДЛОМ и 20 с ТОМ). Статистическата обработка на данните с Fisher's Exact Test ($p < 0,0263$) показва, че клиничната форма на дерматозата влияе върху клиничната форма и на вторичната микотична нокътна инфекция (Табл. 6).

Засегнати длани и стъпала от псориазиса	Видове онихомикоза			Общо	P (Fisher's Exact Test)
	1 – ДЛОМ	3 – БПОМ	5 – ТОМ		
Не	63 (85,1%)	2 (100%)	39 (66,1%)	104 (77%)	0,0263
Да	11 (14,9%)	0 (0%)	20 (33,9%)	31 (23%)	

Табл. 6: Палмо-плантарен псориазис като фактор за вида на онихомикозата

III.2. АНАЛИЗ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА ОНИХОМИКОЗА СРЕД ИЗСЛЕДВАНАТА ПОПУЛАЦИЯ

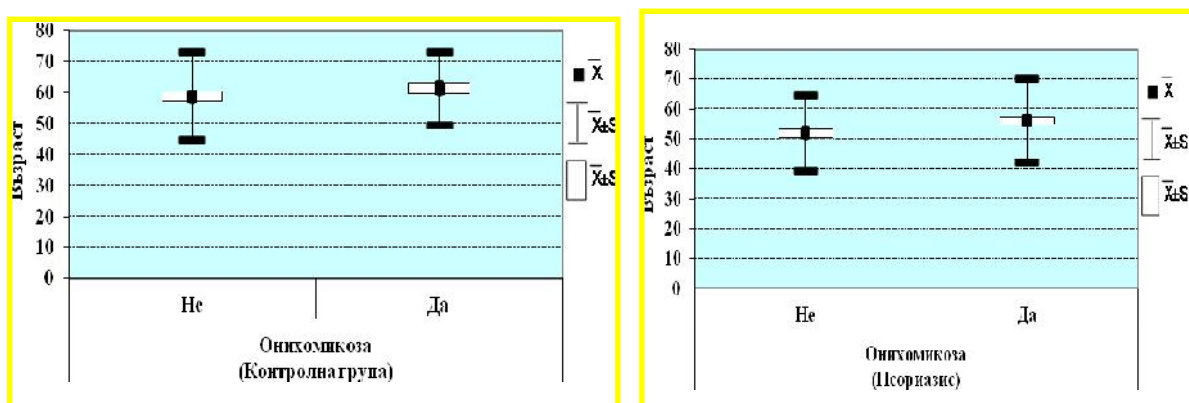
В направената библиографска справка рисковите фактори за ОМ са достатъчно много за да бъдат всички те обхванати при проучените от нас болни. Би могло да се направи разграничение за различните обстоятелства, които предразполагат към тази инфекция, нещо което сме се постарали да направим в нашето проучване, а именно – физиологични фактори (възраст, пол, професия, фамилност и др.), както и прадразполагащи за ОМ ф-ри, дължащи се на патофизиологични механизми (влажност на кожата по длани и ходила, травми на долни и горни крайници, субунгвална хиперкератоза), вкл. съпровождащи кожна (псориазис, съпътстващи микози), съдова, метаболитна и имунна алтерации.

Физиологични рискови фактори за онихомикоза

По отношение на стареенето на организма получените резултати категорично показват повишаване на риска от ОМ със нарастване на възрастта на индивида. Обработка на данните с метода на най-малките квадрати доказва статистическата значимост на тази корелация само в контролната група и при пациентите с псориазична болест (Табл. 7 и Фиг. 6)

Група	N	Онихомикоза	Възраст			t	df	p
			Mean	SD	SE			
Псориазис	60	Не	52,0	12,9	1,7	-1,98	193	0,049
	135	Да	56,2	14,0	1,2			
Контролна група	22 мъже	Да	57,4	12,7	2,7	-2,42	40	0,020
	20 жени	Да	65,7	9,0	2,0			

Табл. 7: Възрастта като рисков фактор за ОМ



Фиг. 6: Сигнификантност на връзката м/у възрастта, като рисков фактор за ОМ и лицата от контролната група и групата на болните от псориазис

Не установихме корелативни зависимости между онихомикозата и полът, фамилната обремененост и професията на изследваните групи.

Патофизиологични рискови фактори за ОМ

Влажността на кожата е предразполагащо условия за развитие на гъбична инфекция, за което съществуват много доказателства. Същевременно, **субунгвалната хиперкератоза** е състояние на нокътната плочка, което може да протича самостоятелно, но и като следствие от самата микотична нокътна инфекция. Затова ние проследихме получените данните от тези патофизиологични феномени при нашите групи болни, търсейки връзка/и с налична тип 1 и тип 2 ОМ. За целта на изследването използвахме тристепенна скала за влажността на кожата по ходила и длани, измерена чрез Hydrosensor (1 – суха кожа; 2 – добре хидратирана кожа; 3 – влажна кожа). Хиперкератотичната деформация на ноктите се измерваше чрез електронен шублер в 4 степени (0 – липса на СУХК; 1 – минимална, под 1 мм.; 2 – умерена, 1-2 мм.; 3 – тежка, над 2 мм.). (Табл. 8)

Чрез Fisher's Exact Test установихме статистическа зависимост ($p < 0,0002$) м/у влажност на ходилата и ОМ при индивидите от контролната група и при професионалните спортисти (футболисти). Особено висока сигнификантност ($p < 0,00001$) се проектира при корелацията м/у субунгвална хиперкератоза и съществуваща ОМ при контролите, футболистите и пациентите с диабет.

Показател Групи	СУБУНГВАЛНА ХИПЕРКЕРАТОЗА				ВЛАЖНОСТ		
	0	1	2	3	1	2	3
КОНТРОЛНА <i>n = 42</i>	2 4,76	24 57,14	13 30,95	3 7,14	23 54,8	12 28,6	7 16,7
ФУТБОЛИСТИ <i>n = 30</i>	0 0	22 73,33	7 23,33	1 3,33	4 13,3	5 16,7	21 70,0
ПСОРИАЗИС <i>n = 135</i>	10 40	46 34,07	61 45,19	18 13,33	112 83,0	19 14,0	4 3,0
ХВН <i>n = 56</i>	1 1,79	10 17,86	12 21,43	33 58,93	45 80,4	9 16,1	2 3,6
ДИАБЕТ <i>n = 85</i>	9 10,51	32 37,65	32 37,65	12 14,12	60 70,6	16 18,8	9 10,6
ИС <i>n = 31</i>	3 9,68	15 48,39	13 41,94	0 0	25 80,6	6 19,4	0 0

Табл. 8: Резултати от измерванията за влажност на кожата и налична СУХК при изследваните групи болни с налична ОМ

Влажността на кожата бе измерена при всички обхванати индивиди, някои от които без ОМ. Затова зависимостите бяха анализирани и потвърдени чрез метода на Pearson χ^2 - за контролната група (Табл. 9)

Група	Влажност на кожата	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Контролна група	1	59 (67,8%)	23 (54,8%)	82 (63,6%)	9,157191	2	0,0103
	2	26 (29,9%)	12 (28,6%)	38 (29,5%)			
	3	2 (2,3%)	7 (16,7%)	9 (7,0%)			

Табл. 9: Влажност на кожата като рисков фактор за онихомикоза при контролите

Анализирайки получените данни от изследваните спортисти, в съображение взехме факта, че 28 от тях са членове на водещ екип от «А» професионалната футболна група, 18 (Б1) от лидер и 33 от аутсайдер (Б2) в «Б» - ПФГ. Честотата на ОМ е най-висока в група Б2 (21) срещу общо 9 инфектирани от лидерите в гр. А и Б1 (Табл. 10).

Футболисти – група	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
	Не	Да				
А	24 (49,0%)	4 (13,3%)	28 (35,4%)	14,79	2	0,0002
Б1	13 (26,5%)	5 (16,7%)	18 (22,8%)			
Б2	12 (25,5%)	21 (70,0%)	33 (41,8%)			

Табл.10: Зависимост между упражнявания спорт и налична ОМ

Влажността на кожата влияе върху развитието на онихомикоза при всички играчи от футболната лига (Табл. 11).

Група	Влажност на кожата	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Футболисти	1	27 (55,1%)	2 (6,7%)	29 (36,7%)	38,26264	2	0,0000
	2	20 (40,8%)	9 (30,0%)	29 (36,7%)			
	3	2 (4,1%)	19 (63,3%)	21 (26,6%)			

Табл. 11: Повишената влажност на кожата като рисков фактор за онихомикоза при всички изследвани футболисти

Ако разгледаме поотделно футболните отбори, се наблюдават различия. Повишената влажност на кожата по ходилата не е рисков фактор за онихомикоза при футболистите от А и Б1, но категорично е рискова за ОМ при футболистите от задните позиции в „Б” група (Б 2) (Табл. 12)

Футболисти – група	Влажност на кожата	Онихомикоза		Общо	p (Fisher's Exact Test)
		Не	Да		
А	1	12 (50%)	0 (0%)	12 (42,9%)	0,2337
	2	11 (45,8%)	4 (100%)	15 (53,6%)	
	3	1 (4,2%)	0 (0%)	1 (3,6%)	
Б1	1	8 (61,5%)	2 (40%)	10 (55,6%)	0,6218
	2	4 (30,8%)	2 (40%)	6 (33,3%)	
	3	1 (7,7%)	1 (20%)	2 (11,1%)	
Б2	1	7 (58,3%)	0 (0%)	7 (21,2%)	0,0000
	2	5 (41,7%)	3 (14,3%)	8 (24,2%)	
	3	0 (0%)	18 (85,7%)	18 (54,5%)	

Табл. 12: Повишената влажност на кожата като рисков фактор за онихомикоза при всички футболисти

Статистически значима е връзката между степента на субунгвална хиперкератоза и появата на ОМ сред проучените индивидите при контроли, футболисти и диабетно болните (Табл. 13).

	Субунгвална хиперкератоза	Онихомикоза		Общо	p (Fisher's Exact Test)
		Не	Да		
Контролна група	0	87 (100%)	2 (4,76%)	89 (68,99%)	0,0000
	1	0 (0%)	24 (57,14%)	24 (18,6%)	
	2	0 (0%)	13 (30,95%)	13 (10,08%)	
	3	0 (0%)	3 (7,14%)	3 (2,33%)	
Футболисти	0	44 (89,8%)	0 (0%)	44 (55,7%)	0,0000
	1	5 (10,2%)	22 (73,33%)	27 (34,18%)	
	2	0 (0%)	7 (23,33%)	7 (8,86%)	
	3	0 (0%)	1 (3,33%)	1 (1,27%)	
Диабет	0	38 (84,44%)	9 (10,59%)	47 (36,15%)	0,0000
	1	7 (15,56%)	32 (37,65%)	39 (30,00%)	
	2	0 (0%)	32 (24,62%)	32 (24,62%)	
	3	0 (0%)	12 (14,12%)	12 (9,23%)	

Табл. 13: Зависимост между степента на СУХК и ОМ

Травмите на ноктите по крайниците са обичайни и ежедневни събития, на които почти никога не се обръща сериозно внимание. Често водят до деформация на нокътните плочки, периунгвално възпаление, онихолиза, импетигинизация с различни микробиологични видове, отпадане на нокти. В нашето проучване установихме конкретни обстоятелства, при които те представляват рисков фактор, както за развитие на онихомикоза, така и за вида (клиничната форма) на инфекцията. Получените резултати, обработени статистически, показаха:

- Травмите на ноктите на ръцете не са рисков фактор за онихомикоза при изследвания контингент (*Pearson χ^2*)
- Травматичната увреда на ноктите на ръцете е рисков фактор за развитие на различните видове онихомикоза на ръцете при болните с диабет (ДЛОМ, ТОМ) ($p < 0,019$; *Fisher's Exact Test*), (Табл. 14)
- Травматичната увреда на нокътната плочка на долните крайници е рисков фактор за развитие на онихомикозата при контролната група ($p < 0,00001$) и псориатиците ($p < 0,00001$), (*Pearson χ^2*) – (Табл. 15 и 16)

- Травмите на ноктите на краката не оказват влияние върху вида на онихомикозата (*Pearson χ^2*)

Група	Травми на ръцете	Видове онихомикоза			Общо	P (Fisher's Exact Test)
		1 ДЛОМ	3 БПОМ	5 ТОМ		
Диабет	Не	35 (68,6%)	1 (16,7%)	13 (46,4%)	49 (57,6%)	0,019
	Да	16 (31,4%)	5 (83,3%)	15 (53,6%)	36 (42,4%)	

Табл. 14: Травми на ръцете и вид ОМ при диабетно болните

Група	Травми на краката	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Контрола	Не	78 (89,7%)	22 (52,4%)	100 (77,5%)	22,58	1	0,000
	Да	9 (10,3%)	20 (47,6%)	29 (22,5%)			

Табл. 15: Травми на ноктите на краката и онихомикоза при контролите

Група	Травми на краката	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Псориазис	Не	50 (83,3%)	78 (57,8%)	128 (65,6%)	12,03	1	0,001
	Да	10 (16,7%)	57 (42,2%)	67 (34,4%)			

Табл. 16: Травми на ноктите на краката и онихомикоза при псориазисно болни

Съпътстващи заболявания, като риск за ОМ

Гъбичните инфекции са едни от най-честите заболявания на човешкия организъм. Те могат да протичат както самостоятелно, така и при почти всички състояния, свързани с нарушение на имунитета (автоимунни болести, злокачествени новообразования, метаболитен дисбаланс и др.).

Микози и онихомикози – хронична микоза по крайниците беше клинично установена и микробиологично доказана при 39 контроли (от които 33-ма са с ОМ тип 1), 38 футболисти (от които 25 с ОМ тип 1), 69 псориазисни (от които 57 са с ОМ тип 2),

30 пациенти с хронична венозна недостатъчност (от тях 23 с ОМ тип 2), 29 диабетици (от тях 22 с ОМ тип 2) и 12 имунокомпрометирани болни (11 от които с ОМ тип 2). Статистическа обработка с методите Pearson χ^2 показва сигнификантни стойности единствено в групите на контроли, псориазис и футболисти (Табл. 17).

Група	Микотични заболявания	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Контролна група	Не	81 (93,1%)	9 (21,4%)	90 (69,8%)	68,99	1	0,0000
	Да	6 (6,9%)	33 (78,6%)	39 (30,2%)			
Футболисти	Не	36 (73,5%)	5 (16,7%)	41 (51,9%)	22,05	1	0,0000
	Да	13 (26,5%)	25 (83,3%)	38 (48,1%)			
Псориазис	Не	48 (80%)	78 (57,8%)	126 (64,6%)	8,97	1	0,0027
	Да	12 (20%)	57 (42,2%)	69 (35,4%)			

Табл. 17: Микози и онихомикози при контроли, футболисти и псориазици

Получените резултати при футболистите са на база всички изследвани спортисти – 79 на брой. От тях с микози на ходилата са 38 младежи (48%) – *Tinea plantae pedis et interdigitale*; от които 25 с онихомикоза (Фиг. 7).



Фиг. 7: Клинични фотоси на микотична инфекция по ходилата при футболисти.

При детайлно разглеждане на данните, прави впечатление, че съпътстващи микози на ходилата са най-чести при група Б 2 (27 от които 21 с ОМ тип 1). Високата статистическа достоверност ($p < 0,0008$) с Fisher's Exact Test за тази категория определя, като цяло, положителната зависимост между микозите и ОМ на краката при всички спортисти (Табл. 18).

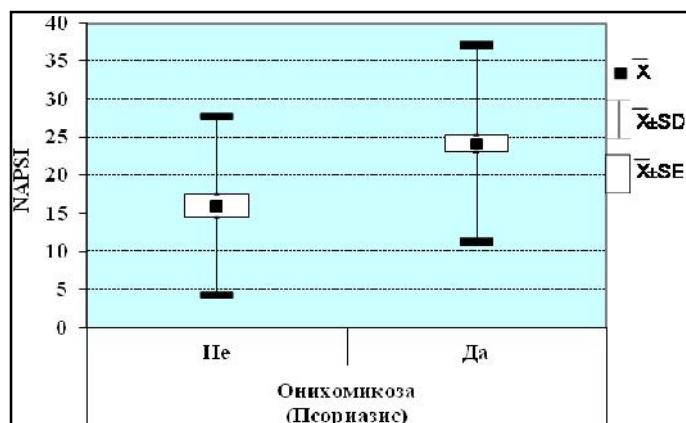
Футболисти – група	Микотични заболявания	Онихомикоза		Общо	p (Fisher's Exact Test)
		Не	Да		
А	Не	20 (83,3%)	2 (50%)	22 (78,6%)	0,1915
	Да	4 (16,7%)	2 (50%)	6 (21,4%)	
Б1	Не	10 (76,9%)	3 (60%)	13 (72,2%)	0,5827
	Да	3 (23,1%)	2 (40%)	5 (27,8%)	
Б2	Не	6 (50,0%)	0 (0%)	6 (18,2%)	0,0008
	Да	6 (50,0%)	21 (100%)	27 (81,8%)	

Табл. 18: Статистически зависимости за микози и онихомикози при футболистите от различните отбори

В групата на пациентите с псориазис, чрез метода на най-малките квадрати, се установи, че високите стойности на NAPSI не са рисков фактор за вида на онихомикозата, но категорично оказват благоприятно влияние за развитие на нокътната инфекция (Табл. 19 и Фиг. 8)

		X-SE	X-SD	X	X+SD	X+SE
Онихомикоза (Псориазис)	Не	14,5	4,3	16,0	27,8	17,5
	Да	23,1	11,2	24,2	37,1	25,3

Табл. 19: NAPSИ като рисков фактор за развитие на ОМ



Фиг. 8: Графичен израз на NAPSИ като рисков фактор за развитие на ОМ

Подобна контралатерална характеристика бе установена при болните с Psoriasis palmo-plantaris. Чрез Fisher's Exact Test анализът на получените данни за тази подкатегория от 31 псориатици не установи статистическа зависимост за палмо-плантарната форма на болестта като рисков фактор за ОМ, въпреки доказаната корелация между тази клиничната форма на псориатичната болест и клиничната форма на ОМ. Същевременно, в зависимост от клиничната форма, тежестта и активността на дерматозата, 33-ма пациенти (от които 28 с ОМ) бяха лекувани комбинирано с локални кортикостероиди и Methotrexate – табл. 2,5 мг. (в дозировка до 25 мг/седмично). Обработване на данните с Pearson χ^2 метода показва сигнифактността на използваните имunosупресори като рисков фактор за развитие на онихомикозата при псориатично болни (Табл. 20).

Група	Рисков фактор	Онихомикоза		Общо	Pearson Chi-Square	df	p
		Не	Да				
Псориазис	Не	55 (91,7%)	107 (79,3%)	162 (83,1%)	4,55	1	0,033
	Да	5 (8,3%)	28 (20,7%)	33 (16,9%)			

Табл. 20: Комбинираното лечение с локални КС и метотрексат като рисков фактор за онихомикози

В хода на клиничното проучване се постарахме да изследваме възможно максимален брой рискови за ОМ фактори. В различните изследвани групи бе очевидно комбинирано въздействие на повече от едно обстоятелство, предразполагащо към развитие на гъбична нокътна инфекция.

Едновременното въздействие на повече от един рисков за ОМ фактор ни провокира да извършим мултифакторен анализ за оценка на прогностичният риск за развитие на инфекцията, именно при действието на много фактори към един и същ, даден, момент. Чрез множествена логистична регресия бе изграден регресионен модел за вероятността от настъпване на едно събитие (в случая ОМ), чрез изглаждане с кривата на логистичната функция за контроли, футболисти и болни с ХВН (Табл. 21, 22 и 23). Такъв модел, обаче, не можа да се изгради за болните с псориазис, диабет и имunosупресираните пациенти.

Показатели	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
v1 Травми на краката (0;1)	1,731	0,728	5,653	1	0,0174	5,645	1,355	23,542
v2 Семейна обремененост (0;1)	1,429	0,675	4,480	1	0,0343	4,175	1,112	15,681
v3 Микотични заболявания (0;1)	3,755	0,672	31,232	1	0,0000	42,747	11,453	159,544
v4 Влажност на кожата (1;2;3)	1,089	0,490	4,943	1	0,0262	2,972	1,138	7,767
Constant	-4,551	0,974	21,353	1	0,0000	0,011		

Табл. 21: Логистична регресия при контролната група

Уравнение на логистичната регресия при контролите:

$$\ln(p/(1-p)) = \ln(\text{ODDS}) = -4,551 + 1,731 \cdot v1 + 1,429 \cdot v2 + 3,755 \cdot v3 + 1,089 \cdot v4$$

p - вероятността за настъпване на едно събитие (в случая вероятност за ОМ)

Отношение на шансовете:

$$\text{ODDS} = \exp(-4,551 + 1,731 \cdot v1 + 1,429 \cdot v2 + 3,755 \cdot v3 + 1,089 \cdot v4)$$

Exp(B) – показва с колко допринася всеки показател за увеличаване на шанса за положителен резултат (ОМ), ако останалите показатели са постоянни.

Показатели	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
v1 Семейна обремененост (0;1)	0,670	0,312	4,601	1	0,0320	1,954	1,059	3,603
v2 Влажност на кожата (1;2;3)	2,213	0,559	15,665	1	0,0001	9,146	3,057	27,369
Constant	-5,520	1,225	20,316	1	0,0000	0,004		

Табл. 22: Логистична регресия при професионалните спортисти

Уравнение на логистичната регресия при футболистите:

$$\ln(p/(1-p)) = \ln(\text{ODDS}) = -5,520 + 0,670 \cdot v1 + 2,213 \cdot v2$$

Показатели	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
v1 Местоживееие (1;2)	2,632	1,887	8,812	1	0,0030	13,856	2,445	78,975
v2 Травми на ръцете (0;1)	1,680	1,725	5,367	1	0,0205	5,364	1,295	22,211
v3 Семейна обремененост (0;1)	1,852	1,660	7,867	1	0,0050	6,370	1,747	23,231
Constant	-3,555	1,247	8,125	1	0,0044	0,029		

Табл. 23: Логистична регресия при пациентите с хронична венозна недостатъчност

Уравнение на логистичната регресия при болните с ХВН:

$$\ln(p/(1-p)) = \ln(\text{ODDS}) = -3,555 + 2,632 \cdot v1 + 1,680 \cdot v2 + v3 \cdot 1,852$$

За доказателственост на получените данни, при всяко едно уравнение бе изчислена специфичност и чувствителност на използвания метод.

- ✚ **Специфичността** (Specificity) показва коректно класифицираните с негативен резултат,
- ✚ **Чувствителността** (Sensitivity) показва коректно класифицираните положителни случаи,
- ✚ **Общият процент** показва коректно общия брой класифицирани лица - (негативни и позитивни). Получените резултати отразяват обективни зависимости и могат да бъдат приети за доверителни (Табл. 24).

Наблюдавани (Контролна група)		Предсказани (Контролна група)		%	
		Онихомикоза			
		Не	Да		
Онихомикоза	Не	81	6	93,1%	<i>Specificity</i>
	Да	9	33	83,3%	<i>Sensitivity</i>
Общо				89,9%	
Наблюдавани (Футболисти)		Предсказани (Футболисти)		%	
		Онихомикоза			
		Не	Да		
Онихомикоза	Не	44	5	89,8%	<i>Specificity</i>
	Да	8	22	73,3%	<i>Sensitivity</i>
Общо				83,5%	
Наблюдавани (Венозна недостатъчност)		Предсказани (Венозна недостатъчност)		%	
		Онихомикоза			
		Не	Да		
Онихомикоза	Не	9	12	42,9%	<i>Specificity</i>
	Да	5	51	91,1%	<i>Sensitivity</i>
Общо				77,9%	

Табл. 24: Специфичност и чувствителност на използваният метод

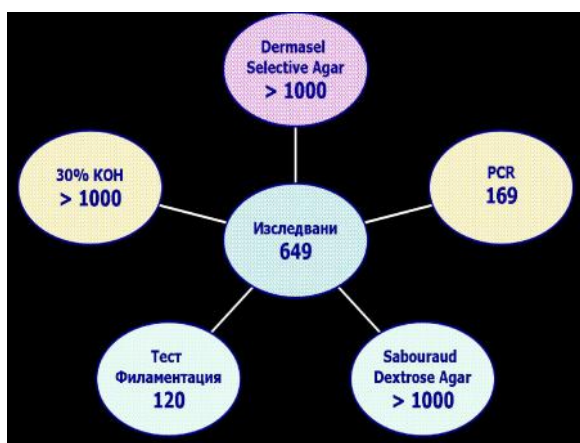
При всички изследвани с ОМ тип 2 бе изчислено отношение на шансовете за поява на ОМ (ODDS Ratio), сравнени с резултатите, получени при контролите. Най-висок риск за развитие на ОМ бе установен при имunosупресирани лица – 8,03; при ХВН – 5,52; при пациентите с псориазис – 4,66 и при тези с диабет – 3,91 (Табл. 25).

Група	ODDS Ratio	95% CI	
		Lower	Upper
Псориазис	4,66	2,89	7,51
Венозна недостатъчност	5,52	2,96	10,29
Имуносупресирани	8,03	3,40	18,97
Диабет	3,91	2,34	6,55

Табл. 25: Рискът от поява на онихомикоза при изследваните групи с ОМ тип 2

III.3. АНАЛИЗ НА ЛАБОРАТОРНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ИЗСЛЕДВАНАТА ПОПУЛАЦИЯ

При общо 649 изследвани лица бяха извършени над 4000 изследвания – повече от 1000 нативни препарати с 30% КОН и посявки на SA и DSA, 120 филаментационни теста за доказване на патогенност при *Candida* spp. и 169 доказателствени за *Trichophyton rubrum* PCR проби (Фиг. 9). От проучените 649 лица с доказана културелно онихомикоза бяха 379. Изолираните причинители са *Trichophyton rubrum* (249), *Trichophyton mentagrophytes* (30), *Candida albicans* (68), плесени и смесена инфекция (по 16 позитивни проби) (Фиг. 10)



Фиг. 9: Използвани диагностични методи и изследван контингент



Фиг. 10: Изолирани причинители при позитивните проби

Следвайки разделянето на онихомикозата на тип 1 и 2 се установи висока честота на *T. rubrum* сред изследваните индивиди с ОМ тип 1 (46 от 72 с доказана нокътна инфекция, 64%) и сравнително често изолирана *C. albicans* в групите на

болните с псориазис и диабет (съответно 16 и 27 култури, втора по-честота гъбична инфекция след *T. rubrum* в двете групи). Установихме висок процент на смесена инфекция при болните с Хронична Венозна слабост и имуносупресия (фотоси 1 – 6).



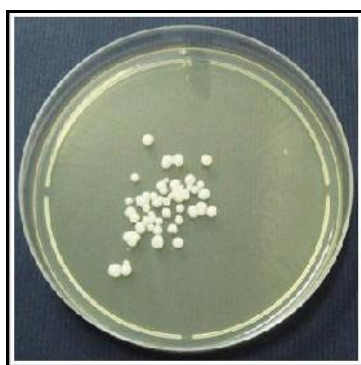
1. *T. rubrum* в DSA



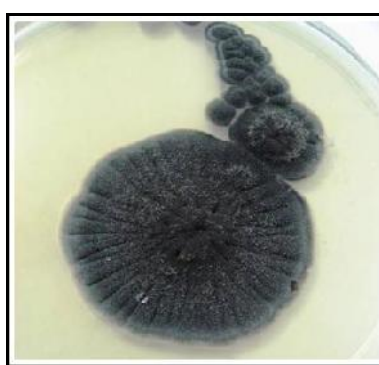
2. *T. rubrum* в DSA



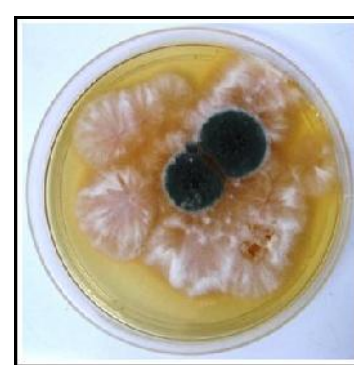
3. *T. Mentagrophytes* в DSA



4. *C. albicans* в DSA



5. Плесен (*Cladosporium* spp.) в SA



6. Смесен растеж в DSA

Причинители на онихомикозата в изследваните групи (Табл. 26)

Резултатите от посявките на SA и DSA в различните проучвани групи са следните: **В контролната група – 42 положителни проби** (*T. rubrum* – 30, *T. mentagrophytes* – 2, *C. albicans* – 10); **В групата на футболистите – 30 положителни проби** (*T. rubrum* – 16, *T. mentagrophytes* – 7, *C. albicans* – 7); **В групата с псориазисна болест – 135 положителни проби** (*T. rubrum* – 97, *T. mentagrophytes* – 11, *C. albicans* – 16, Плесени – 7, Смесена микотична инфекция – 4); **В групата с хронична венозна недостатъчност – 56 положителни проби** (*T. rubrum* – 42, *T. mentagrophytes* – 2, *C. albicans* – 5, Плесени – 2, Смесена микотична инфекция – 5); **В групата на болните с диабет тип 1 (ЗД-1) – 85 положителни проби** (*T. rubrum* – 45, *T. mentagrophytes* – 7, *C. albicans* – 27, Плесени – 4, Смесена микотична инфекция – 2); **В групата на имуносупресирани пациенти – 31 положителни проби** (*T. rubrum* – 19, *T. mentagrophytes* – 1, *C. albicans* – 3, Плесени – 3, Смесена микотична инфекция – 5)

	контроли	футболисти	псориазици	ХВН	диабетици	ИС	ОБЩО
T. rubrum	30	16	97	42	45	19	249
T. mentagrophytes	2	7	11	2	7	1	30
C. albicans	10	7	16	5	27	3	68
Плесени	-	-	7	2	4	3	16
Смесена инфекция	-	-	4	5	2	5	16
ОБЩО	42	30	135	56	85	31	379

Табл. 26: Изолирани причинители при лицата с ОМ тип 1 (жълто) и пациентите с ОМ тип 2 (лилаво)

Анализирахме данните при 29 с Psoriasis arthropathica (Фотос 7) и 37 пациенти с Psoriasis palmo-plantaris (Фотос 8). Потърсихме зависимости между клиничната форма на дерматозата и вида на микотичния причинител. Селектираните пациенти с псориазичен артрит бяха изследвани културелно и на двете среди – SA и DSA. Посявките на DSA показаха 16 положителни резултата за C. albicans, докато тези на SA – 14. Чрез Fisher's Exact Test се установи статистическа значимост на връзката болест – причинител ($p < 0,00001$) (Табл. 27). Не се откри положителна корелация с причинителя при пациентите с палмо-плантарната форма на псориазис.



7: Psoriasis arthropathica



8: Psoriasis palmo-plantaris

Посевка на Сабуро агар	Псориагичен артрит		Общо	P (Fisher's Exact Test)
	Не	Да		
1 – T. rubrum	45 (28%)	3 (8,8%)	48 (24,6%)	
2 – T. mentagrophytes	5 (3,1%)	2 (5,9%)	7 (3,6%)	
3 – C. albicans	0 (0%)	14 (41,2%)	14 (7,2%)	0,0000
4 – плесен	5 (3,1%)	2 (5,9%)	7 (3,6%)	
5 – смесена микотична инфекция	3 (1,9%)	0 (0%)	3 (1,5%)	
Посевка на Дермазел селективен агар	Псориагичен артрит		Общо	P (Fisher's Exact Test)
	Не	Да		
1	79 (49,1%)	5 (14,7%)	84 (43,1%)	
2	8 (5%)	3 (8,8%)	11 (5,6%)	
3	0 (0%)	16 (47,1%)	16 (8,2%)	0,0000
5	4 (2,5%)	0 (0%)	4 (2,1%)	

Табл. 27: Psoriasis arthropathica като рисков фактор за ОМ, причинена от C. albicans

В категорията пациенти с подтиснат имунитет имахме възможност да наблюдаваме и изследваме два редки случая:

- ✚ Случай на HIV – Асоцииран сарком на Капоши с дистална онихомикоза, причинена от плесен (клиничен случай 1)
- ✚ Случай на хронична мукокутанна кандидиоза (ХМКК) и alopecia areata при 6 годишно дете с автоимунен полиендокринен синдром тип I (клиничен случай 2)

Клиничен случай 1: Синдромът на придобита имунна недостатъчност (СПИН) е крайната фаза в еволюцията на инфекциозния процес у човека, причинен от вируса на човешкия имунен дефицит – HIV (Human Immunodeficiency Virus). При него се уврежда клетъчният имунитет, на фона на което се развиват опортюнистични инфекции и неоплазии с лоша прогноза. Последните съпътстват клиничната прогресия на разгърнатата HIV инфекция и са характерни за клинична категория C (<200 CD4 cells/mm³) по CDC класификационната система за HIV. Наблюдават се при 25-65 % от пациентите и водят до летален изход.

Анамнеза: Наблюдавахме 58 год. хетеросексуален мъж, диагностициран като HIV-позитивен през ноември 2007 г. в Южна Африка. През м. януари 2008 г. пациентът е хоспитализиран с данни за лимфом и тежък имунен дефицит (169 CD4 cells/mm³).

Хистопатологичното и имунохистохимично (CD20) изследване на биопсия от лимфен възел доказва дифузен едроклетъчен (центробластен) В-клетъчен неходжкинов лимфом. Диагнозата СПИН е потвърдена и в България. Проведено е лечение със Sumamed и Trizivir, след което пациентът е насочен да продължи лечението в Инфекциозна клиника УМБАЛ – Плевен. **Общ статус:** Мъж в увредено общо състояние, брадипсихичен, с изразен консумативен синдром и генерализирана лимфаденомегалия. В областта на корема се палпират големи, окръглени туморни формации с хрущялна плътност. Налице е хепатомегалия. **Дерматологичен статус:** Патологичните промени ангажират лигавицата на твърдото небце и се представят от еритемо-ливидни макули и плаки. Върху горната и странични повърхности на езика са налице ерозивни лезии, покрити с жълтокафеникави плътни налепи. В областта на glans penis, sulcus coronarius и скротума има ерозивно-крупозни плаки. По ноктите краката е налице дистална ониходистрофия (*Фотоси 9, 10 и 11*).



9: Sarcoma Kaposi на твърдо небце



10: Ерозивно-крупозни плаки по glans penis и скротума



11: ДЛОМ на десния палец

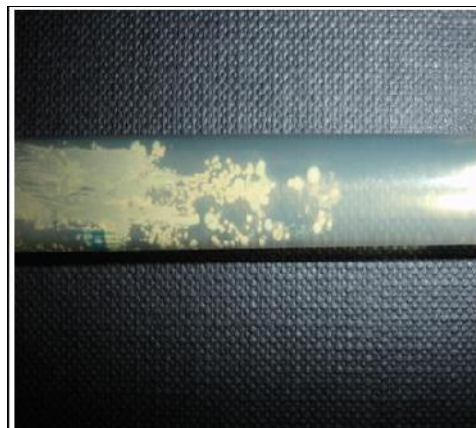
Проведени изследвания: От имунофлуориметричното изследване се доказва нарушение на клетъчно-медиерания имунитет с изразен дисбаланс на лимфоцитните субпопулации: общи Т-лимфоцити (CD3+) – 73,13%; активирани Т-хелпери (CD3 + DR+) - 27 % (норма: 8.0-15); Т-хелпери (CD4 +) – 3,45 % (норма: 3–46); Т-супресори (CD8 +) – 69,78 % (норма: 31-40); Съотношение Th /Ts – 0,05 (норма: 1,1-1,5); В-лимфоцити (CD19 +) – 1,08 % (норма: 5–16); Общи NK-клетки (CD3 - /CD16+56+) – 10,32 % (норма: 2-11). Anti HCV (+) позитивни. Серологични проби за сифилис са негативни. Хистопатологично изследване (некропсия от твърдо небце) показва съдови формации с преобладаване на ендотелни клетки и вретеновидно-клетъчни формации със съдови цепки в тях; вазодилатация с екстравазати и възпалителен перивазален дермален инфилтрат, характерна за Саркома на Капоши. При микологичното изследване на нокти на долни крайници се изолира редкия причинител *Scopulariopsis brevicaulis* (Sabouraud

agar) (фотос 12), а от устна кухина, езика и glans penis – *Candida albicans* (Sabouraud agar и Dermasel selective agar (фотос 13), положителен филаментозен тест). Ехографията на коремни органи визуализира хепатомегалия, мултиплени пакети от лимфни възли, в десен бъбрек - наличие на 4-5 хипоехогенни окръглени зони с размери 16-18 mm., някои с двоен контур тип „бивоолско око”, хидронефроза I-II ст. Ръо-графия на бял дроб показва плеврален излив вляво.

Описваният пациент е с HIV - асоцииран Sarcoma Kaposi, B-cell lymphoma, Hepatitis Viralis C, лигавична кандидиаза и дистална субунгвална онихомикоза (от плесен). Изолираната плесен се среща рядко в клиничната практика, но при пациенти с имуноен дефицит може да се срещне в около 12% от изледваните болни като опортюнистична инфекция. Асоциацията на *Candida albicans* и *Scopulariopsis brevicaulis* в казус със СПИН се описва за пръв път в България.



12: *Scopulariopsis brevicaulis*
от нокти на краката



13: *Candida albicans*
от букална мукоза, език и glans penis

Клиничен случай 2: Автоимунните полиендокринни синдроми (АПС) са съчетания от различни ендокринни и неендокринни автоимунни заболявания.

Анамнеза и статус: Представяме дете на шест годишна възраст с АПС тип I. Началото на заболяването е на 1 годишна възраст с тетанични гърчове и хипопаратиреоидизъм, хипокортицизъм, рецидивиращи микотични инфекции на лигавиците на устна кухина, ониходистрофични промени на ноктите на горни и долни крайници, с изолиран причинител *C. albicans*. От месец декември 2008 г. започнало гнездовидно отпадане на космите по скалпа, а в последствие отпадали миглите и веждите. През месец юли 2009 г. е диагностициран АПС тип I с хипопаратиреоидизъм, хипокортицизъм, алопеция ареата и хронична мукокутанна кандидиаза. **Общ статус:**

Дете от женски пол на видима възраст, отговаряща на действителната, в добро общо състояние, с нормостеничен хабитус и нормално за възрастта физическо и нервно-психическо развитие. **Дерматологичен статус:** Кожните промени ангажират лигавиците на устна кухина, косми и нокти. По скалпа – множество алопетични плаки с гладка атрофична повърхност и неясни граници, изразено разреждане на космите на веждите и миглите двустранно. Устна кухина- едем на букалната лигавица с бял налеп и атрофични папили на езика. Нокти на ръцете и краката са с тотална онихолиза (*Фотоси 14, 15, 16, 17 и 18*).



Фотос 14: Алопетични полета по скалпа



Фотос 15: Разреждане на космите по вежди и мигли



Фотос 16: Glositis candidotica



Фотос 17: ТОМ на нокти на ръка



Фотос 18: ТОМ на нокти на крак

Проведени изследвания: Рутинните параклинични изследвания са в норма. ТРО – 65 UI/L (норма до 60 UI/L), Микологично изследване от нокът (Sabouraud agar и Dermasel selective agar) – *C. albicans*. Тестът за филаментация е положителен.

Описаният казус е рядък случай на имunosупресирани пациент – дете, с АПС тип I и ХМКК в съчетание с автоимунна хронична дерматоза – Alopecia areata и тотална онихомикоза (ТОМ) .

III.4. ЧУВСТВИТЕЛНОСТ И СПЕЦИФИЧНОСТ НА ПРИЛАГАНИТЕ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

В настоящото научно проучване са използвани 4 метода за верифициране на микотичните причинители – методи от ежедневната практика (директна микроскопия на препарат с материал от сквами, обработен с 30% КОН и посявка на среда на Sabouraud), апробиране, за пръв път в България, на културелно изследване на Dermasel selective agar и Polimerase chain reaction (PCR) – ДНК амплификация на генетичен материал за доказване на *T. rubrum* от нокът (по метода на Ставракиева– Кърджиева. PCR – методът е най-надеждната технология за идентификация на инфекциозните причинители от различни видове, чувствителен и специфичен в 100% от изследваните проби. Бяха използвани прав и обратен праймери за причинеля:

- T1 прав – 5'-TGG TCT GGC CTT GAC TGA CC – 3'
- T1 обратен – 5'-GTA AGG ATG GCT AGT TAG GGG G – 3'

Въз основа на собствените проучвания върху 169 пациенти с онихомикоза (59 болни с псориазична болест, 50 пациенти с ХВН и 60 диабетици с ЗД-1), направихме оценка за ефективността на рутинно прилаганите изследвания и нововъведената Dermasel selective agar на база доказана чрез PCR *T. rubrum* нокътна инфекция – 133 проби (Табл. 28).

Група	Онихомикоза	PCR			%
		Не	Да		
Псориазис n = 59	Не	12	0	Specificity	100,0%
	Да	0	47	Sensitivity	100,0%
				Общо	100,0%
Група	Онихомикоза	PCR			%
ХВН n = 50	Не	8	0	Specificity	100,0%
	Да	0	42	Sensitivity	100,0%
				Общо	100,0%
Група	Онихомикоза	PCR			%
Диабет n = 60	Не	16	0	Specificity	100,0%
	Да	0	44	Sensitivity	100,0%
				Общо	100,0%

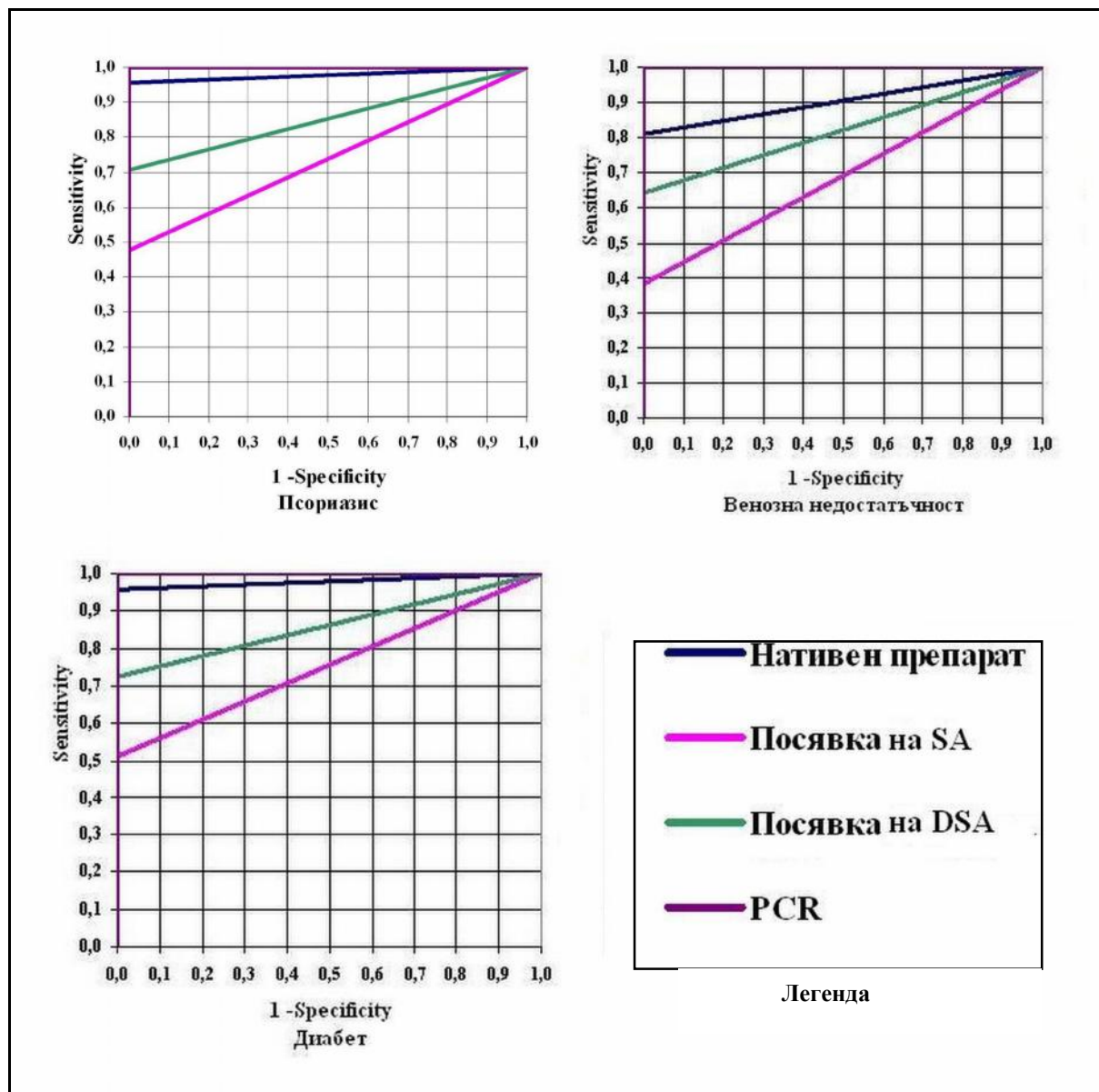
Табл. 28: Брой пациенти с ОМ, причинена от *T. rubrum*, доказана чрез PCR при специфичност и чувствителност 100% на използвания метод, като общият процент показва коректно общия брой класифицирани лица (негативни и позитивни)

Ефективността на скрининговите тестове обикновено се измерва според тяхната **сензитивност** и **специфичност**. По редове са нанесени реално диагностицираните случаи (с или без съответната диагноза). По колони са нанесени броя на случаите, класифицирани от тествания модел (Табл. 29).

ГРУПА	ПРИЛАГАН МЕТОД	SENSITIVITY	SPECIFICITY
<i>Псориазис</i>	Нативен препарат с 30% КОН	1,000	1,000
		0,957	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Sabouraud agar	1,000	1,000
		0,511	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Dermasel agar	1,000	1,000
		0,723	0,000
		0,000	0,000
	PCR	1,000	1,000
		1,000	0,000
		0,000	0,000
<i>Венозна недастатъчност</i>	Нативен препарат с 30% КОН	1,000	1,000
		0,810	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Sabouraud agar	1,000	1,000
		0,381	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Dermasel agar	1,000	1,000
		0,643	0,000
		0,000	0,000
	PCR	1,000	1,000
		1,000	0,000
		0,000	0,000
<i>Диабет</i>	Нативен препарат с 30% КОН	1,000	1,000
		0,955	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Sabouraud agar	1,000	1,000
		0,477	0,000
		0,000	0,000
	Посявка на Dermasel agar	1,000	1,000
		0,705	0,000
		0,000	0,000
	PCR	1,000	1,000
		1,000	0,000
		0,000	0,000

Табл. 29: Данни за определяне на чувствителност и специфичност на диагностиките при тествания модел

Графичният израз се представя с кривите на Рок, чиято площ е обективният критерий за търсения ефект (Фиг. 11)



Фиг. 11: Криви на Рок за определяне чувствителността и специфичността на използваните диагностични методи

Получените данни показват, че приложени методи за диагноза на ОМ имат високи стойности за специфичност и сензитивност. По отношение на културелната диагностика, тези, при посавките на апробирания Dermasel selective agar биха могли да се приемат като по-доверителни от получените при културите на Sabouraud agar. Същевременно, нативният препарат с 30% КОН доказва своята висока ефективност в диагностиката на гъбичната инфекция, което го определя като „златен стандарт” в ежедневната лекарска практика.

IV. ДИСКУСИЯ

IV.1. ПРОУЧЕНИ ЛИЦА С ОНИХОМИКОЗА – ТИП 1

IV.1.1. Контролна група и онихомикоза

Проучването обхваща и изследва 129 души, контролна група, кохорта от случайно набрани индивиди, посетили дерматологичната амбулатория в хода на кампаниите „Евромеланома” за алергологично тестване или друг кожно-лигавичен проблем. Никой от тях не беше търсил специализирана помощ по повод нокътни или други гъбични проблеми. При 42 (мъже – 22, жени – 20) бе диагностицирана ОМ (32,55%) – 32 с изолирани дерматофити (24,8%), 10 с дрожди (7,75%). Полученият резултат показва сравнително висока честота на заболяването сред тези лица. Според световните проучвания честотата на онихомикозата при контролните групи варира от 2,0 до 26,4%. Намnerius и сътр. установяват честота от 2,4% на онихомикоза (95% CI +/- 1,9 %) при 245 контроли, използвани за сравнение с псориа тично болни с ОМ. В подобна публикация на Leibovici и сътр. установяват при 102 здрави контроли, че дерматофити се срещат при 26,4%, а дрожди при 2,0%. Висока честота на ОМ при 22 контроли посочват Масига и сътр. в своята разработка за ОМ при диабетно болни. Не може да не се съобразим с факта, че колкото повече са изследваните здрави лица, толкова по-малък ще е процентът на ОМ. Данните от нашия анализ съвпадат с множеството публикувани резултати, което оправдава избора ни за случаен подбор на контролите. Изводът е, че поради ограничения брой на проучените пациенти честотата с точност не може да бъде установена. Въпреки това високата честота на ОМ потвърждава съмнението за увеличаване на случаите с болестта в много географски региони.

По данни на Sigurgeirsson и сътр. ОМ е седем пъти по-често срещано заболяване на ноктите на краката, отколкото на ръцете. Причината за това е почти 3 пъти по-бавният растеж на нокътната плочка на долните крайници. От 42-мата наши здрави контроли, положителни за онихомикоза, 5-ма са с локализация по горни крайници, при 29 - на долни крайници, а при 9 ангажирани са и ръце, и ходила. Резултатите ни се подкрепят и от редица автори, разработвали през последните 20 години множество епидемиологични проучвания. Gupta и сътр. установяват честотата на ОМ при изследваната популация от 15 000 души е 6,5%, а съотношението на ОМ по ноктите на краката /ноктите на ръцете е било 19:1 (6:1 в нашите резултати, подобни на тези на Sigurgeirsson и сътр.). В същото проучване от 2000 г., едно от базисните в съвременната

микология, най-честата форма на онихомикоза е дистално латералната онихомикоза (ДЛОМ). Посочва и следното разпределение ДЛОМ : БПОМ : Ендониксна ОМ = 360 : 59 : 1. Нашите изводи съвпадат с посочените данни за 22-ма с ДЛОМ. Други 20 са с тотална онихомикоза (ТОМ), която Gupta и сътр. не описват. Следвайки дизайна на нашия проект, установихме точно тези две клинични форми, като най-често срещани и сред здрави и болни от българската популация – от общо 379 положителни за мицели – 189 с ДЛОМ, 176 с ТОМ и 14 с БПОМ. В направената литературна справка по този проблем не срещнахме източници за проучване вида на ОМ в България, поради което си позволяваме да твърдим, че ДЛОМ и ТОМ са двете най-често срещани форми на засягане на ноктите от микотични причинители, с лек превес на ДЛОМ.

В хода на дисертационната разработка сред контролните лица не доказахме зависимости между ОМ и пола на лицата, тяхната професия и нокътния травматизъм на ръцете. Въпреки че редица проучвания подкрепят тезата, че мъжкият пол е рисков фактор за онихомикозата, за разлика от тях ние установихме почти равно засягане на ноктите в двата пола (22 мъже и 20 жени) и не бе намерена статистическа значима връзка в подкрепа на съществуващото мнение, което съвпада с получените от Larsen и сътр. резултати при 142 здрави контроли на възраст 42 – 59 години, както тези на Roberts и сътр., които изследват общо 9 332 пациенти на възраст над 16 години и установяват преобладаване на дерматофитна инфекция на нокътната плочка при 2,8% от мъжете и при 2,6% от жените.

Всеизвестен факт е, че напредването на възрастта е рисков фактор за поява на онихомикоза. Причините за това са много и най-различни – от чисто физиологични феномени (намалена трофика на долните крайници, забавени регенераторни механизми) до съпътстващи метаболитни, съдови, неврологични и други заболявания. Sigurgeirsson и сътр. в епидемиологично проучване показват висок процент на заболели с онихомикоза след 70-годишна възраст, като определят честотата до 48% от хора без оплаквания за нокътни промени. Това се установи статистически и при направените от нас изследвания (с метода на най-малките квадрати, $p < 0,02$). Статистически значими корелации между ОМ и рисковите фактори при контролите има при травми на краката ($p < 0,00001$), повишена влажност на кожата на ходилата ($p < 0,0103$), степента на субунгвалната хиперкератоза ($p < 0,00001$) и съпътстваща интердигитална микоза ($p < 0,00001$). При 20 лица от нашия контингент се отбелязва травма на долни крайници, при 12 - хиперхидроза, 16 са със субунгвална хиперкератоза и 33 имат микоза по ходилата. Тези резултати отговарят на многото литературни източници, третиращи

проблема. Микотичната инфекция се предава от стъпалото към нокътя, а не обратно. Именно това е причина за високата честота на хронична интердигитална микоза при пациенти с ОМ – извод, подкрепен и в литературата. Изследователски проект „Achilles” определя причинителите от вид *Trichophyton* spp., при 3 085 души, което е 75,1% от всички позитивни култури. На следващо място са изолирани дрожди – *Candida* spp. при 484 (11,8%) пациенти. *Trichophyton rubrum* е най-често съобщаваният микотичен причинител, изолиран от ноктите. Получените данни за нашия контингент включват 379 култури с микотичен растеж, от тях 249 са с *T. rubrum* (65,71%); 68 с *C. albicans* (17,94%); 30 с *T. mentagrophytes* (7,91%); 16 с плесени (4,22%) и 16 със смесена микотична флора (4,22%). При нашите резултати в контролната група изолирахме 30 положителни проби за *T. rubrum* (71,42%); 2 за *T. mentagrophytes* (4,76%) и 10 за *C. albicans*, предимно при женския пол (23,82%). С резултатите си се доближаваме до посочените в множеството публикувани заключения и бихме могли да определим *T. rubrum* за най-честия инфектен причинител на гъбична инфекция по ноктите.

IV.1.2. Професионални футболисти и онихомикоза

Безспорно спортистите по целия свят са огромен контингент хора, изложени на травматизъм и инфекции. В световната литература обаче няма достатъчно на брой съобщения, по които би могло да се съди за носителството на инфекциозен материал сред атлетите по всички континенти. Групата на професионалните футболисти включва атлети на три клуба на възраст от 16 до 34 години – 28 от лидер в «А» ПФ Лига (А 1), 18 от лидер в «Б» ПФЛ (Б 1) и 33 от аутсайдер в «Б» ПФЛ (Б 2). От общо 79 спортисти ОМ беше диагностицирана при 30 (37,97%) – 4 (5,06% от 79) от «А» ПФЛ; 5 (6,33% от 79) от лидера в «Б» ПФЛ и 21 (26,58% от 79) от изпадащия отбор в «Б» ПФЛ. Всички те бяха с дистално латерална форма на ОМ. Перманентно действащи рискови фактори в групата са повишената влажност на ходилата (при 19 с ОМ – 63,3%), използването на общи бани и душеве, чести травми на долните крайници (при всички), с деформации на нокътната плочка (някои с предхождащо отпадане на нокти) и субунгвална хиперкератоза. Анамнестични данни за наличие на нокътни промени по типа на ОМ в семействата се получиха от 25 младежи. Важно обстоятелство са откритите 25 случая (83,3%) на съпровождаща микотична инфекция по ходилата при футболисти с ОМ. Статистическата обработка на данните показва сигнификатност на корелациите с хиперхидроза ($p < 0,0002$), субунгвална хиперкератоза ($p < 0,00001$) и микози по долни крайници ($p < 0,00001$). Би трябвало обаче да се отчете фактът, че най-голям относителен

дъл за тези данни имат резултатите при лицата от Б 2 група (на аутсайдерите) – честотата на онихомикозата в група А1 е 14,28%, в гр. Б1 – 27,77%, и в гр. Б2 – 63,63%.

Връзката между *Tinea pedum* и ОМ в спорта е дискутирана в многобройни източници. В проучване на Purim и сътр. се оценява появата на микози, засягащи краката на футболисти и се сравняват с резултати при неспортуващите индивиди от същия пол и възраст. Прегледани са ходилата на 105 спортисти и 24 контроли, както и на хора без редовна физическа активност. Изследвани са ходилата, междупръстията и ноктите на краката чрез микологична диагностика (култура). Нокътните проби са изследвани и чрез хистопатологичен анализ. Чрез Fisher's Exact Test те определят честотата на тинеа педис сред футболистите като по-ниска, в сравнение с другите групи и вероятно това се дължи на здравно образование и професионална медицинска грижа. Чрез логистична регресия (уравнение $\ln(p/(1-p)) = \ln(\text{ODDS}) = 5,520+0,670*v_1+2,213*v_2$, 89,8% специфичност и 73,3% сензитивност на метода) се установи значима връзка по отношение на фамилната обремененост при спортистите. Въпреки това считаме, че в тази категория изследвани конкретен извод за фамилността като рисков фактор не може да се приеме като доверителен при липса на генетични изследвания и потвърждение на редица изискуеми критерии, според проучванията на Faergemann и сътр. и Zaias и сътр. Травматизмът на долните крайници, който е ежедневие при футболистите, е изявен в 100% от нашия контингент, поради което присъствието на травмите представлява може би риск № 1 при тях, поради което не са търсени статистически закономерности, с което се доближаваме до изводите на Seebacher и сътр. *T. rubrum* се изолира с най-висока честота при 16 спортисти (53,333%) от общо 30 с ОМ. При другите 14 се типизираха *T. mentagrophytes* при 7 (23,333%) и *S. albicans* също при 7 футболисти (23,333%). Тези резултати се доближават до изнесените от Purim и сътр. данни за 83 бразилски спортисти (вкл. футболисти) с инфектирани нокти на краката – с *T. rubrum* (40%); с *T. mentagrophytes* (36,4%) и с *Candida spp.* (20%).

IV.2. ПРОУЧЕНИ ЛИЦА С ОНИХОМИКОЗА – ТИП 2

IV.2.1. Псориазис и онихомикоза

Връзката онихомикоза и псориазис обаче според световните проучвания продължава да е спорна. Има редица автори, които смятат, че бързото израстване на ноктите е причина да няма разлика в честотата на онихомикоза при пациенти с псориазис и хора без това заболяване. Други са на мнение, че именно псориазично променените нокти са причина за по-високата честота на онихомикозата. Спектърът на

ноктните промени при псориазис е много широк. Псориазичните нокти губят естествената си бариера, поради това в по-голяма степен са предразположени към гъбични инфекции. Тези факти ни мотивираха с настоящото проучване да се опитаме да отговорим на въпроса рисков фактор ли е заболяването за развитие на ОМ, каква е честотата на инфекцията сред болните, има ли зависимости между клиничната форма на дерматозата и вида на онихомикозата, както и връзката ѝ с конкретен причинител, ще помогне ли внедряването в дерматологичната практика на рутинната микологична диагностика при псориазична онихопатия. От изследваните 195 пациенти в групата на болните с псориазис 135 (69,23%) са с онихомикоза. Палмо-плантарен псориазис е установен при 37 болни, от тях 31 (83,78%) са с ОМ, а при 34 с псориазичен артрит 29 (85,29%) са ОМ. Разпределението на клиничните форми на ОМ при псориазичните: ДЛОМ – 72 (53,333%), ТОМ – 60 (44,444%) и БПОМ – 3 (2,222%). В направената библиографска справка не открихме клинични проучвания и конкретни изследвания на зависимости между дерматозата и формата на ОМ, поради което си позволяваме да определим дистално латералната онихомикоза като най-честата клинична изява на инфекцията. Честотата на онихомикоза е различна според различните автори, въпреки това при изследваната от нас популация тя е по-висока в сравнение с многото публикувани данни. Това отдаваме на комплексното действие на рисковите фактори, което е променящо се при различните групи изследвани псориазични – възраст, травматично увреждане на нокътната плочка на долни крайници, микотичните заболявания на кожата, клинична форма на болестта, повишените стойности на NAPSI, перорален прием на Methotrexate – табл. с едновременно приложението на локални кортикостероиди и др. В литературата единствено Leibovici и сътр. констатира, че разпространението на онихомикозата е по-високо при палмо-плантарната форма на заболяването, за разлика от плакатния псориазис, докато Salomon и сътр. установяват, че при псориазис артропатика ноктите обикновено са засегнати по-често. След направения обстоен анализ на рисковите фактори, данните показаха, че в статистически значима връзка между напредването на възрастта и появата на онихомикоза (чрез метод на най-малките квадрати; $p < 0,049$) – твърдение, съобщавано от почти всички изследователи. Проучването установи, че травматичната увреда на нокътната плочка на долните крайници (57 с ОМ от общият брой 195 болни – 29,23% и 42,22% от 135-тимата с ОМ) е рисков фактор за развитие на онихомикозата при псориазичните (Pearson χ^2 , $p < 0,001$), както и съпътстващите микотичните заболявания на кожата (също при 57 с ОМ; Pearson χ^2 , $p < 0,0027$). Не открихме статистически значима връзка между

степената на субунгвална хиперкератоза и появата на онихомикоза при псориатично болните поради факта, че субунгвалната хиперкератоза е една от характеристиките на псориатично променената нокътна плочка (Fisher's Exact Test $p > 0,1706$). Травмите на ноктите на ръцете също не оказват влияние за появата на ОМ при болните с псориазис (Pearson $\chi^2 p > 0,129$). Колективът на Larsen смята, че променените нокти могат дори да експресират Кьобнер феномена, като причинят травма поради неравната повърхност на нокътната плочка, и това допълнително да увеличи тежестта на псориазиса. Не са малко и авторите, които приемат за възможно обяснението, че абнормните капилляри и липсата на епонихиум са предразполагащи условия за гъбичната инфекция. *T. rubrum* е най-често изолираният микотичен причинител от ноктите на псориатиците, установен при 97 (71,85%) пациенти. *T. mentagrophytes* е диагностициран при 11 (8,14%). Колонии на *C. albicans* са прораснали в DSA при 16 (11,85%). Плесените са причина за онихомикозата при 7 (5,18%) от изследваните случаи. Смесени микотични причинители са изолирани при 4 (2,96%). Получените данни съответстват на тези в статиите на Larsen и сътр., Leibovici и сътр., Szepietowski и сътр. и ги приемаме за доверителни. При 37 наши пациенти с Psoriasis palmo plantaris 31 са с ОМ. Въпреки, че не установихме статистическа значимост за клиничната форма на болестта (псориазис), като рисков фактор за ОМ, данните от епидемиологичното проучване потвърждават резултатите на Leibovici и сътр. Чрез Fisher's Exact Test за изследване на зависимости между описателни данни доказахме, че палмо-плантарната форма на дерматозата оказва влияние върху вида на онихомикозата ($p < 0,001$) – ТОМ (при 20 болни с ОМ от 31 за подгрупата). Psoriasis arthropathica е една от най-сериозните форми на псориатичната болест, често с ониходистрофия, водеща до инвалидизация на пациентите. В групата на псориатиците 34 лица бяха с артропатия. От тях с 29 са ОМ (85,29%). Сред изолираните причинители доминира *C. albicans* (16 – 55,17%), следван от *T. rubrum* (5 – 17,24%). С Fisher's Exact Test ($p < 0,00001$) се доказва високата сигнификантност на връзката между артритната форма на болестта и конкретния микотичен агент (*C. albicans*), при коефициент за силата на връзката $\phi = 0,78$. Една от причината за това може да бъде интердигиталната мацерация, поради анкилоза на интерфалангиалните стави и ограничение в активните и пасивни движения на пръстите, както и невъзможността да се поддържа много добра хигиена на кожата на крайниците. Високата доказателствена зависимост считаме за достатъчно значима, още повече, че в проучената литература не срещнахме еднозначни резултати за честотата на *Candida* – онихомикоза, нито търсена връзка с дискутираната клинична форма на псориазис. В

групата изследвахме показателя Psoriasis Area and Severity Index (PASI) при всички пациенти, но не установихме връзка между стойностите на PASI и появата на онихомикоза, поради факта, че те отразяват моментната тежест на дерматозата, която подлежи на лечение и контрол. Същевременно изчислихме стойностите на Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Апробиран от P. Rich и R. Scher през 2003 год. и наложен в практиката, той определя тежестта на болестта (псориазис) на базата на променине в нокътния матрикс и нокътното ложе. Чрез метода на най-малките квадрати ($p < 0,00001$) успяхме да докажем, че колкото е по-голяма стойността на NAPSI, толкова е по-голям рискът от онихомикоза. Същия анализ показва, че NAPSI не оказва влияние върху вида на онихомикозата при изследваната група псориазици ($p < 0,0395$). В библиографската справка не открихме публикувани изследвания в тази насока, поради което приемаме резултатите за доказателствени. Част от проучените псориазици бяха на локално лечение с различни локални кортикостероиди и същевременно на перорален прием с табл. 2,5 мг. Methotrexate – табл. Световната практика определя локалните КС като средство на избор при лечението на заболяването, поради временният им ефект, бързи рецидиви след спиране на медикацията и изязяваща се с времето терапевтична резистентност. Макар че Българската дерматологична школа е противник на лечението със стероиди при псориазис, голяма част от пациентите прилагат тези медикаменти в домашни условия или по предписание на своите лични лекари. Същевременно, продължителната употреба на тази група лекарства води до добре известни странични явления, най-чести от които са предразположеност към бактериални, вирусни, гъбични и др. инфекции поради срив в локалния имунитет на кожата. Метотрексат е имуносупресор, антагонист на фолиевата киселина, използван като средство на избор за лечение на резистентните форми на болестта и псориазичния артрит. Твърде много и чести са страничните ефекти на препарата, поради което предписването му изисква познаване в детайли на фармакокинетиката и динамиката на продукта. Смушения в хемопоезата и чернодробната функция са само част от тях. Задължителният контрол на биохимичните показатели, за жалост, е доста трудно осъществим в амбулаторни условия, което прави тази категория пациенти податливи на риска от всички прояви на подтиснатия имунитет. Тези факти ни провокираха да проучим има ли връзка между посочените имуномодулатори, използвани за лечение и от наши пациенти (33-ма – 16,92% от общия брой псориазици, от които 28 с ОМ – 84,84%). Установихме, че комбинираното лечение с локални кортикостероиди и метотрексат наистина представляват рисков фактор за развитието на онихомикоза

(Pearson $\chi^2 - p < 0,033$). В тази връзка Rigoroulos и сътр. изказват мнение, че Methotrexate не е идеалното лечение за псориазис на ноктите, тъй като значително забавя техния растеж. В тези случаи биологичното лечение е по-ефективно, макар и значително по-скъпо.

IV.2.2. Хронична венозна недостатъчност и онихомикоза

Съдовата болест засяга между 30 и 80% от възрастното население на планетата. Нарушена нормалната трофика на тъканите, особено по долните крайници води до видими кожни промени по подбедриците и ходилата, вкл. ониходистрофия до онихогрифоза, известни като Постфлебитен синдром (ПФС). Тъканната алтерация, особено язвеният стадий на ХВН, са предпоставка за вторично инфектиране, с различни бактериални, вирусни и микотични агенти, вкл. онихомикоза. Изследвахме 77 стационарни пациенти с ПФС и нокътни деформации, от тях 56 (72,72 %) са с онихомикоза. Разпределението на клиничните форми на ОМ при болните е: ДЛОМ – 11 (19,65 %), ТОМ – 42 (75,00 %) и БПОМ – 3 (5,35 %). *T. rubrum* е най-често изолираният микотичен причинител от ноктите на болните с ХВН, установен е при 42 (75 %) пациенти. *T. mentagrophytes* е диагностициран при 2 (3,571%). *C. albicans* е установена при 5 (8,928 %), плесените са причина за онихомикозата при 2 (3,571 %), а смесени микотични причинители са верифицирани при 5 (8,928 %) от пациентите. Анализирайки получените резултати ги сравнихме с две базисни проучвания, третиращи същата проблематика. Shemer и сътр. имат за цел да определят честотата на деформации на ноктите на краката при пациенти с ХВН и честотата на онихомикоза на краката при тях. От 44 изследвани пациенти с ХВН, 37 (84%) са имали деформации на ноктите, като 28 от тях (75%) са имали ОМ. Като цяло, нокътните деформации са преобладаващи при ХВН (84%), като в напреднала възраст 75% от засегнатите нокти са с ОМ, в най-голяма степен причинена от *T. rubrum*. Faergemann и сътр. определят пушенето и периферните артериални аномалии като предиктори на онихомикозата. Анализът на пациентите показва значима връзка между пациенти с периферна артериална болест и онихомикоза. Установено е, че 35 от пациентите са ОМ (62,85%). Собствените изведени данни са аналогични до цитираните, въпреки че при нашите болни 100% са имали нокътни деформации по ходилата (според изискването на дизайна на нашето проучване). Чрез статистическите методи за изследване на зависимости между описателни данни (хи-квадрат на Пирсън и точен тест на Фишер), потърсихме връзка на действащите рискови фактори и наличието на нокътната инфекция. Не оказват влияние за появата на онихомикоза: напредналата възраст (Fisher's Exact Test p

> 0,05), травмите на ноктите на горни и долни крайници (Pearson χ^2 $p > 0,53$), микотичните заболявания на кожата (Pearson χ^2 $p > 0,071$), влажността на кожата (Fisher's Exact Test $p > 0,892$), субунгвалната хиперкератоза (Fisher's Exact Test $p > 0,0518$). Безспорно, някои от данните са противоречиви, тъй като в цитираните източници възрастта и травматизмът се определят като немаловажни обстоятелства, поради което чрез логистична регресия потърсихме вероятността от развитие на ОМ при същите лица при едновременното въздействие на всички проследявани рискови фактори. Чрез логистична регресия се установи значима връзка по отношение на местоживеенето, травмите на горни крайници и фамилната обремененост при пациентите с ХВН. Считаме тези зависимости за твърде дискусионни и не бихме си позволили да ги обобщим в конкретен извод – особено жителство и травми на ръцете. Фамилната обремененост за ХВН е безспорен факт, но в комбинация с ОМ не открихме събирателни данни в литературата. За по-голяма информативност и за нуждите на клинично-епидемиологичния анализ установихме, че от 77 болни с ХВН, 14 (18,18%) са с ОМ само по ноктите на ръцете, независимо от проблемите по долните крайници, а с комбинирана ОМ – 19 (24,67%), стойности, неинтерпретирани от нас в контекста на главната ни цел. Макар че не открихме подобни проучвания, считаме за особено ценна оценката на шансовете (ODDS Ratio) при събирателното действие на всички рискови фактори, според което вероятността за развитие на ОМ при болните с ХВН е 5,52 пъти по-голяма в сравнение с тази при индивидите от контролната група.

IV.2.3. Диабет тип 1 и онихомикоза

Всеизвестен факт е че високите нива на глюкоза са предпоставка за развитие на различни микотични, бактериални и вирусни инфекции, което се благоприятства и от смутени имунни механизми на защита на макроорганизма към различните инфекциозни причинители. Въпреки че общата честота на кожните микози при диабетиците е не висока в сравнение със здравето население, те страдат от някои видове микози по често. Това са не само *Tinea pedis* и ОМ, но също и кандидоза. В нашето изследване бяха обхванати 130 пациенти с инсулин – зависим диабет (ЗД-1). Всички те са с декомпенсирана глюкозна обмяна, давност на болестта между 2 и 40 години и дистрофични промени по нокътните плочки на крайниците. От тях 85 (42 жени и 43 мъже) са с онихомикоза (65,38%). Клинично-епидемиологичният анализ и направените изследвания показаха, че ОМ на ръцете има при 24 болни (28,23%), ОМ краката при 25 (29,41%), а комбинирана ОМ на ръце и крака при 36 (42,355). Клинично с ТОМ са 28 (33%) болни, с ДЛОМ са 51 (60%), а с БПОМ 6-ма (7%). Диабетиците с онихомикоза,

при които са установени и придружаващи микотични заболявания са 16 (18,8%) с *Tinea pedum* и 6 (7%) с *tinea manum*. Диагностикумите верифицираха *Trichophyton rubrum* като най-често изолираният микотичен причинител от ноктите на болните, установен при 45 пациенти (52,94%). *Trichophyton mentagrophytes* е доказан при 7 (8,23%). Колонии на *Candida albicans* са прораснали при 27 болни (31,76%). Плесените са причина за онихомикоза при 4 (4,7%) от изследваните, а смесени микотични причинители са изолирани при 2 (2,35%) от изследваните. Много подобни проучвания са правени в световен мащаб. Chang и сътр. правят изследване на ОМ като усложнение на захарния диабет, с цел да анализира разпространението на гъбична инфекция сред 1245 диабетици и да анализират факторите, свързани с ОМ след корелиране на възраст и пол. Резултатите от анализа показват, че разпространението на ОМ е 30,76% (383/1245), значително по-високо сред мъжете ($p = 0,024$). Тези обобщени за захарната болест резултати не съвпадат с получените от нас пациенти, които също са с дисбалансирана глюкозна обмяна. Една от вероятните причини е, че азиатският контингент включва лица и с двата типа диабет (ЗД-1 и ЗД-2). Като цяло, големият брой проведени проспективни изследвания по проблема ”диабет – онихомикоза” говорят категорично в полза на висока честота на микотичната инфекция в корелация с мъжкия пол и продължителността на основното заболяване. Нашите резултати съвпадат с получените от Manzano-Gayosso и сътр. върху 250 пациенти с ЗД-2. и публикуваните от Eckhard и сътр. за 95 пациенти с дългогодишен ЗД-1, 78 от които (82,1%) са с вероятна гъбична инфекция, като за 66 (84,6%) са били потвърдени чрез пряка микроскопия и/или култура. Микози на ноктите на краката са потвърдени при 35,5% от тях, а *T. rubrum* е бил най-честият причинител (в 69,2%). Връзката между диабет и *Candida albicans* не подлежи на съмнение. Ние установихме дрождата като втори по значение патоген за ОМ при 27 болни (31,76%). Подобни резултати публикуват Масуга и сътр. Doriko и сътр. (27) също публикуват резултатите си за връзката между диабета и кандидозата, като поддържат мнението, че *C. albicans* е най-честият причинител на ОМ, паронихия и ендофталмит когато е налице и придружаваща кожно-лигавична форма на инфекцията. Изолирането на плесени и смесени микотични инфекции от ноктите на диабетици също не е необичайно. Плесените са причина за онихомикозата при 4 (4,7%) от изследваните в Плевен пациенти, а смесени микотични агенти са доказани при 2-ма (2,35%). Manzano-Gayosso и сътр., установяват ОМ при 70 пациенти. Най-честият дерматофит е *T. rubrum*, от дрождите – *C. albicans*, а също плесени (*Chrysosporium keratinophylus*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus fumigatus* и

един *Ascremonium Sp.*), установени са и смесени микотични инфекции. В подкрепа на съществуващите мнения Rich и сътр. обследват за ОМ 1177 диабетици с морфологично променени нокти. При 33% от тях с ДТМ култура са идентифицирани 92% дерматофити и 8% плесени.

По отношение на действащите рискови фактори на първо място установихме, че има статистически значима връзка между появата на онихомикозата при диабетиците спрямо контролната група (Pearson χ^2 , $p < 00001$). Тази закономерност е достатъчно цитирана в научната литература и потвърждението при нашият контингент говори за наличие на достатъчна аргументираност на нашата цел. Статистическият анализ на получените от нас данни показва, че има статистически значима връзка между степента на субунгвална хиперкератоза и появата на онихомикоза при диабетиците. Тя се наблюдава в различна степен (предимно 1 и 2) при 76 от всички тези с ОМ. (Fisher's Exact Test, $p < 00001$). Същевременно, интересна зависимост се очерта и между травматизма на крайниците и ОМ при болните със захарна болест – травмите на ноктите на горните крайници, съобщени за 36 от тях, не са рисков фактор за онихомикоза (Pearson χ^2 , $p < 0,1614$), но са предразполагащо обстоятелство за развитие на различните видове онихомикоза на ръцете при болните с диабет – 16 случая с ДЛОМ и 15 с ТОМ (Fisher's Exact Test, $p < 0,019$). Корелация с травми на краката и влажността на кожата им не установихме. Независимо от това, трябва да се имат предвид изводите в проучването на Nikoleishvili и сътр. Те обхващат 195 пациенти с ЗД-2, които са анализирани на базата на тежестта на диабетна периферна невропатия (DPN). Колективът разкрива, че влажността на кожата зависи от DPN (при тежка DPN сухотата на кожата на стъпалата е 2 до 4 пъти по-изявена, с което и рискът от развитие на хиперкератоза и клавуси). Gupta и сътр. обръщат внимание, че заради близостта на нокътното легло с костта може да се развие остеомиелит, като последица от променената нокътна плочка, което благоприятства инвазията с различни гноеродни бактерии. Установяват, че онихомикозата е свързана с трикратно увеличение на язви по стъпалата и гангрена сред диабетиците. При изследваните в нашия труд диабетици с логистична регресия, направихме преценка на шансовете за възможността те да развият ОМ при едновременното влияние на всички действащи предразполагащи фактори. Резултатът говори, че този риск е 3,91 пъти по-голям в сравнение с индивидите от контролната група (ODDS Ratio). В проучената библиографска справка не открихме публикации, свързани с прогностичен за ОМ риск, което отчитаме като научно-приложен принос в нашата работа.

IV.2.4. Имуносупресирани болни и онихомикоза

Онихомикозата засяга от 15% до 40% от болните с компрометиран имунитет, като най-често е причинена от *Trichophyton rubrum*. Някои гъбички са способни да индуцират инфекция само при имунокомпрометираните пациенти, като най-честия причинител е *C. albicans*, и в до 49% от случаите води до системна кандидиаза и кандидозен сепсис.

Изследвахме за ОМ 39 пациенти с имунен дефицит (с дългогодишна давност на Lupus Erythematosus и Pemphigus vulgaris, както и с миелопролиферативни заболявания, всички на имуносупресивна терапия). Те бяха на възраст между 30 и 70 години. От тях с ОМ са 31 (79,48%), 16 мъже и 15 жени. Подтиснатият имунитет бе доказан с рутинните проби за намалени серумни нива на циркулиращите имуноглобулини. При 4 болни ОМ ангажира само ноктите на ръцете (12,9%), също при 4 са засегнати само ноктите на краката (12,9%), а при 23 има комбинирана ОМ (74,19%). Най-разпространената форма на засягане е ТОМ (при 26, 83,87%), 3 с ДЛОМ (9,68%) и БПОМ при 2-ма (6,45%). Най-честият причинител е *T. rubrum* (при 19 болни – 61,29%), а втори по честота са смесените гъбични инфекции – при 5 (16,13%). *Candida albicans* и плесени са идентифицирани в по 3-ма (9,68%), а при един - *Trichophyton mentagrophytes* (3,22%). Преценихме, че към тези болни могат да бъдат приобщени част от псориатиците (най-вече с артритни прояви и такива на продължително лечение с метотрексат, както и тези с дългогодишна давност на ЗД-1. И двете състояния водят до имунни алтерации, на базата на които предразположението на организма към вторични инфекции е съобщавано в почти всички източници, използвани от нас. Затова приемаме нашите резултати, свързани с епидемиологията и клиниката на ОМ, за доверителни на базата на обобщените данни при пациентите с ОМ – тип 2 . Включвайки обаче и такава група в дизайна на нашето проучване, си поставихме за цел да анализираме връзките между локализацията на онихомикозата, причинителите и риска от поява на ОМ при тези пациенти в сравнение с контролите, данни за което не открихме в литературата. Прави впечатление високата честота на едновременно засягане на ноктите на крайниците при 23-ма (74,19%) срещу 9 от контролите (21,42%), като изследването на зависимости между описателни данни с теста Pearson χ^2 показва значима сигнификантност на корелацията ($p < 0,0001$). Подобна бе открита и при болните с диабет, което още веднъж доказва, че имунните алтерации са предразполагащ момент за вторични инфекции, вкл. микотични. Въпреки че не може да се изгради модел с логистична регресия при имунокомпрометираните, изчисленото отношение на

шансовете (ODDS Ratio) показа най-висок риск за поява на ОМ от всички пациенти с ОМ – тип 2 (8,03), сравнени с риска при здравите – при ХВН – 5,52; при пациентите с псориазис – 4,66 и при тези с диабет – 3,91. Считаме, че получените от нас резултати представляват интерес в научно-приложен аспект. В групата на имунокомпрометираните лица имахме шанса да наблюдаваме и изследваме двама пациенти (58 годишен мъж със СПИН и 6 годишно дете от женски пол с Хронична муко-кутанна кандидоза в съчетание с други две автоимунни болести – полигландуларен синдром и Alopecia areata).

HIV – асоцииран Сарком на Капоши с дистална онихомикоза

При наблюдавания от нас пациент са налице достатъчно клинични признаци за да отговаря и на диагностичните критерии на СЗО. Дерматофитните инфекции са чести при HIV-инфектирани пациенти. В 42,7% от болните се установява Candidiasis oris, а при 12,0% от случаите се развива ОМ, като при болните със СПИН по-често се среща проксимална субунгвална онихомикоза. При нашия пациент се установява дистална субунгвална онихомикоза, причинена от *Scorulariopsis brevicaulis*. Представеният болен е с клинично изявена, тежка HIV инфекция (положителна специфична серология и тотален имуен дефицит), асоциирани неоплазми (HIV-асоцииран Sarcoma Kaposi и нехочкинов B-cell lymphoma) и опортюнистични – вирусна (Hepatitis Viral C) и 2 микотични инфекции (лигавична кандидиоза и дистална субунгвална онихомикоза от *Sc. Brevicaulis*) и се съобщава за пръв път в България. Изнесен е на VIII Национален конгрес по дерматология и венерология с международно участие, Албена, 2 - 5 октомври 2008 год. и е публикуван в Journal of Biomed and Clinical Research през 2009.

Случай на Хронична Мукокутанна Кандидиоза и Alopecia areata при 6 годишно дете с Автоимунен полиендокринен синдром тип I

Автоимунните полиендокринни синдроми са хетерогенна група болести от съчетания на различни ендокринни и неендокринни автоимунни заболявания. Класическата триада на АПС тип 1 включва хроничната мукокутанна кандидоза, хипокортицизъм и хипопаратиреоидизъм, като те са налице при описаният от нас пациент. На фона на понижения имунитет, въпреки прилаганата от нас системна и локална терапия за хроничната мукокутанна кандидиоза и алопекция ареата, не се установи подобрение при описаната от нас пациентка. Представянето на този казуистичен случай на АПС тип I с хипопаратиреоидизъм, хипокортицизъм, хипотиреоидизъм и резистентни на лечение хронична мукокутанна кандидиоза и

алопеция ареата, считаме за още един български принос в иконографията на ХМКК и разнообразните автоимунни морбидни асоциации. Случаят е представен на годишната Научна конференция „XIX Софийски дерматологични дни – рядко наблюдавани клинични случаи” през 2010 год. и публикуван в сп. „МедИнфо” през 2011 год. (*Вълчев В., Йорданова И., Господинов Д., Случай на хронична мукокутанна кандидоза и alopecia areata при 6 годишно дете с автоимунен полиендокринен синдром тип I*, *МедИнфо*, 2011, 11 (5) : 45 – 47). Позволяваме си да напомним, че първият случай на Хронична мукокутанна кандидоза с остеолиза на фронталната кост в световната литература е описан в България – *Mateev G., Kantardjiev T., Vassileva S. et al., Chronic mucocutaneous candidosis with osteolysis of the frontal bone*, *Int J Dermatol.*, 1993; 32 (12): 888-889.

IV.3. Диагностични методи

За реализиране на целта си, а именно да типизираме различните микотични агенти сред избраната популация, използвахме класическите, отдавна прилагани в ежедневието на дерматолога нативен препарат за директна микроскопия на нокътен материал, обработен с 30% KOH и Sabouraud Agar – култура за дерматофити, дрожди и плесени (като при положителен резултат за *Candida spp.* бе правен тест филаментация за патогенност на микроорганизма). Апробирахме, с цел внедряване в практиката, на нова среда, не комерсиализирана до момента в България – Dermasel Selective Agar. Част от пробите подложихме на ДНК-амплификация чрез PCR-метод (извършен по методиката на Ставракиева – 53) за доказване на *Trichophyton rubrum* при пациенти с ОМ – тип 2 (ХВН, псориазис и ЗД-1). Именно верифицирането на *T. rubrum* (при 100% сигурност с PCR) дава възможност за сравнение на чувствителността и специфичността (при 100% доказателственост за PCR) между приложените от нас 3 диагностични тестове. За да получим резултати, подлежащи на анализ и дискусия, при 649 пациенти бяха извършени повече от 1000 нативни препарата, над 1000 посявки на SA, също толкова на DSA, 120 филаментационни теста и 169 PCR проби. При прорастване на повече от един инфекциозен агент се правеше препосаявка. От всяка една положителна култура бе правен нативен препарат за морфологично доказване на подвидов микотичен причинител. С PCR се установи носителството на *T. rubrum* при 133 от 169 с ОМ тип 2 изследвани с метода (псориазис – 47, ХВН – 42, ЗД-1 – 44). Оценката за чувствителност и специфичност с Кривите на Рок внушава идеята за най-високи стойности при нативния препарат с 30% KOH, доближавачи се до тези за PCR (приемани за 100%) и превишаващи получените за SA и DSA. Този факт обаче приемаме за недоверителен, тъй като от всички позитивни култури микроскопията бе

повтаряна с цел морфологично диференциране на причинителя, т.е. 100% и за чувствителност, и за специфика на метода. Същевременно, в хода на разработката немалко нативни проби бяха отговаряни като отрицателни, с последващи положителни културелни тестове. В никакъв случай обаче не би трябвало да се пренебрегва използването на препарата за мицели от нокти с 30% КОН. Прието за класика в микологията, това изследване е най-бързият тест за наличие на микоза по ноктите и е „златен стандарт” за амбулаторната дерматологична практика, посочен в много литературни източници, касаещи епидемиологията, клиниката и диагностиката на микозите изобщо. Определянето за специфичност и чувствителност на културелните методи показва по-висока сензитивност на Dermasel Selective Agar спрямо Sabouraud Agar (Табл30).

ГРУПИ СРЕДИ	ПСОРИАЗИС	ХВН	ДИАБЕТ
DSA	0, 723	0, 643	0, 705
SA	0, 511	0, 381	0, 477

Табл. 30: Чувствителност при различните групи болни при 100% специфичност на методите (за Dermasel Selective Agar в червено; за Sabouraud Agar в синьо)

Тези данни говорят в полза на апробираната от нас Dermasel Selective Agar. В хода на изследването се установиха и SA-посявки без растеж, които прораснаха в DSA, напр. в групата на псориазиците (подгрупа псориазична артропатия) – 14 позитивни за *C. albicans* и 3 за *T. rubrum* в SA срещу съответни 16 и 5 в DSA. Тези резултати не могат да се интерпретират с достатъчна категоричност поради факта, че в научната периодика липсва достатъчно доказателствен материал за сравнение. Съществуват единични съобщения за приложението на Dermasel Selective Agar в клиничната дерматомикология. Въпреки това считаме, че извършеното проучване за специфичност и чувствителност на диагностични в микологията методи има принос с оригинален характер поради факта, че е първо в България и в него се прави оценка на диагностичните възможности на неприлагана до момента хранителна среда – Dermasel Selective Agar.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият дисертационен труд има за цел да обогати познанията за гъбичната инфектология на нокътната плочка. Акцентирано е върху изследване на рисковите фактори за поява на инфекцията, клинично-епидемиологичните характеристики при засягането на ноктите и диагностичните методи за верификация на различните патогени. Потърсени са корелативни зависимости между отделните изследвани величини за извеждане на достатъчно доказателствени данни, някои от които несъобщавани досега. За да се изпълнят поставените задачи, онихомикозата е разделена на тип 1 (започваща на фона на непроменена нокътна плочка) и тип 2 (при пациенти с хронични кожни, съдови и метаболитни болести, както и при имунокомпрометирани пациенти). Изработи се унифицирана бланка – протокол за събиране на анамнестични данни, оценъчни индекси и лабораторни резултати, което не е правено досега. За пръв път в страната се апробира нова хранителна среда като културелен метод за идентификация на дерматофити и дрожди. Новаторско е и осъщественото сравнително проучване за чувствителност и специфичност на използваните диагностични тестове. На базата на задълбочен анализ върху едновременно въздействие на повече от едно предразполагащо за инфекцията обстоятелство се направи оценка за риска от развитие на онихомикоза при болни, страдащи от хронични заболявания, водещи до дефицит в органичния и тъканния имунитет на организма. Като следствие от подробен анализ на всички получени резултати и статистически връзки се разработи Програма за ранна диагноза и профилактика на онихомикозата.

Познаването на рисковите фактори, определянето на точния микотичен причинител за развитие на онихомикозата, както и правилната интерпретация на проблема, са от съществено значение за клиничната практика, с оглед предотвратяването на всички усложнения, настъпващи при нарушение на кожната бариера и при здрави, и при болни индивиди.

Настоящата разработка продължава традициите на българската дерматологична школа в областта на клиничната микология, като предлага нови диагностични възможности и прогностични критерии за една от най-честите гъбични инфекции – тази по ноктите на крайниците.

VI. ПРОГРАМА ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОФИЛАКТИКА НА ОНИХОМИКОЗАТА

- При промяна на цвета и/или структурата на нокътната плочка да се потърси дерматолог.
- След задължително микологично изследване и изчисляване на SCIO, да се провежда обучение на всеки пациент, включващо запознаване с рисковите фактори за ОМ, методите на лечение, хигиенни и терапевтични грижи. Използването на индивидуални комплекти за поддържане на ноктите (ножички, нокторезачка, пилчка и др.) е препоръчително.
- Да се има предвид, че зоните около водни басейни, фитнес салони, сауни и спа-комплекси, затворени обувки, маратонки и стелки, синтетични и тесни дрехи, чорапи и домашни чехли също могат да са резервоар за микотичните причинители.
- Повишената влажност на кожата е един от най-честите рискови фактори за появата на гъбична инфекция. Работещите във влажна среда и индивиди с този проблем по ходилата трябва да полагат ежедневни грижи, като след измиване щателно да се подсушават с индивидуална хавлия, включително в интердигиталните пространства.
- Травмите на ноктите на крайниците значително увеличават риска от микотично инфектиране на нокътната плочка. Най-сериозно застрашени са професионалните спортисти, за което е необходимо провеждане на ежегоден скрининг за наличие на онихомикози чрез преглед от специалист и микологично изследване.
- При наличие на съпътстваща гъбична инфекция, особено по длани и ходила, да се провежда адекватно продължително антимиотично лечение и проследява активно състоянието в периода на реконвалесценция срещу рецидив или реинфекция.
- Пациенти с хронично-рецидивиращи и булозни дерматози, СТБ, съдови проблеми по долните крайници, други автоимунни и лимфопролиферативни болести, диабет и неоплазми са с повишен риск от вторично инфектиране на нокътната плочка, както и от системна форма на кандидоза. Продължителната употреба на кортикостероиди, имunosупресори и цитостатици също води до повишена честота на онихомикоза.
- Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с диабет, при които ОМ може да е входна врата за различни бактерии, а импетиголизацията повишава риска от ампутация на пръсти и крайници. Важно е да се обясни на диабетиците, че трябва да поддържат много добра хигиена на краката и дори при най-малките промени по ноктите да потърсят лекарска помощ.
- При пациенти с псориатичен артрит и други ставни заболявания е висок рискът от развитие на микотична инфекция, причинени от *Candida albicans*. Причината за това може да бъде интердигиталната мацерация, най-често поради анкилоза на интерфалангиалните стави.
- Всички културелни микологични изследвания да се извършват само в лицензирани дерматологични и микробиологични лаборатории.

VII. ИЗВОДИ

1. Вторичната (тип II) онихомикоза се среща четири пъти по-често от първичната (тип I)

1.1. При пациентите с онихомикоза-тип I се засягат предимно долните крайници и мъжкият пол

1.2. Пациентите с онихомикоза-тип II боледуват от хронично-рецидивиращи дерматози и имунокомпрометиращи заболявания, като се ангажират едновременно ноктите и на ръцете, и на краката, без значение от пола

2. Дистално латералната онихомикоза и Тоталната онихомикоза са най-често срещаните видове на заболяването, с лек превес на ДЛОМ

2.1. Дистално латералната онихомикоза е характерна за долните крайници на пациентите с онихомикоза-тип I, ангажира ноктите на ръце и крака при тези с псориазис вулгарис и инсулино-зависим диабет

2.2. Тоталната онихомикоза е характерна за долните крайници на пациентите с Хронична венозна недостатъчност, ангажира ноктите на ръце и крака при имunosупресирани пациенти, болните с палмо-плантарна и артропатична форма на заболяването псориазис

3. Рисковите фактори за поява на онихомикоза са:

3.1. Напредване на възрастта, с което се увеличава рискът за ОМ при контроли и псориазици

3.2. Повишената влажността на кожата при контроли, професионални спортисти и псориазици

3.3. Травмите на ноктите на ръцете при диабетици

3.4. Травмите на ноктите на краката при контроли и псориазици

3.5. Съпътстващи микотични инфекции по длани и ходила при контроли, футболисти и псориазици

3.6. Субунгвалната хиперкератоза е рисков фактор за развитие на ОМ при контроли, футболисти и диабетици

4. При пациентите с псориатична болест стойността на NAPI е рисков ф-р за развитие на ОМ, без да влияе върху вида на микотичната нокътна инфекция

5. Локалните кортикостероиди и Methotrexate са рисков фактор за развитието на онихомикозата при псориатично болнит

6. Дерматофитът *Trichophyton rubrum* е най-честият причинител на онихомикоза, особено при мъжете. Дрождите – *Candida albicans*, са изолирани в по-голям процент сред женския пол и пациенти с диабет

6.1 Смесена инфекция се изолира с най-висока честота при болни с ХВН и имуносупресивни заболявания

6.2 Псориатичният артрит е заболяване с висок риск за тотална онихомикоза (ръце и крака), причинена от *Candida albicans*

7. Високите стойности за специфичност и чувствителност определят нативния препарат с 30% КОН като «златен стандарт» в диагностицирането на ОМ, особено в амбулаторната практика

8. Културелната диагностика с *Dermasel Selective Agar* превъзхожда със своята чувствителност резултатите получени със *Sabouraud Dextrose Agar* (при 100% специфичност и за двата метода)

9. Статистическата обработка на събраните резултати и мултифакторния анализ на данните определя риска за развитие на ОМ сред пациентите с ОМ-тип II, сравнени с тези с ОМ-тип I, както следва:

- при болни с потиснат имунитет – 8,03
- при болни с хр. венозна недостатъчност – 5,56
- при болни с псориатична болест – 4,66
- при диабетици – 3,91

VIII. ПРИНОСИ

I. Приноси с оригинален характер

1. За пръв път в България се провежда мащабно микологично изследване на болни с псориазис, венозна недостатъчност, диабет, имunosупресирани пациенти и професионални футболисти
2. За пръв път в България за идентифициране на микози се прилага културелна диагностика с Dermasel selective agar, който показва по-добра сензитивност и специфичност спрямо използвания в рутинната практика Sabouraud dextrose agar
3. За първи в България се изработва унифицирана бланка-протокол (фиш) за изследване на пациенти с онихомикоза
4. За първи път в България се предлага типизиране на онихомикозата като Първична - Тип I и Вторична - Тип II

II. Приноси с научно-потвърдителен характер

1. Научното ни изследване установи високи стойности на честотата на ОМ при пациенти с псориазисна болест. Това се дължи на факта, че по-голямата част от тях са с предхождаща ониходистрофия
2. Установени са високи стойности на честотата на ОМ при диабетците. Това потвърждава факта, че дългогодишният диабет води до периферна вазо- и невропатия, с което се нарушава трофиката на нокътната плочка
3. Изследваните от нас професионалните футболисти са изложени на висок риск от появата на онихомикоза, поради едновременно въздействие на повече от един рискови фактора

III. Приноси с научно-приложен характер

1. За първи път в България се създава дългосрочна програма за профилактика и ранна диагностика на онихомикоза
2. За пръв път в България се прави преценка на риска за поява на онихомикоза сред пациенти с ОМ – тип 2
3. Големият брой футболисти и болни с псориазис, диабет, венозна недостатъчност, имunosупресирани състояния, при които е диагностицирана онихомикоза, налага при всички пациенти с нокътни промени да се провежда задължително микологично изследване

IX. НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ, СВЪРЗАНА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в научната периодика, свързани с дисертационния труд

1. Вълчев В., Господинов Д., Матеев Г., *Онихомикози*, МедИнфо, 2008, 8 (5): 68 – 70
2. Valtchev V., Jordanova I., Gospodinov D., Dimitrova V., Haidudova H., Ilieva P., *HIV-associated Sarcoma Kaposi with distal onychomycosis.*, Journal of Biomed and Clinical Research, 2009, 1 (2) : 64 – 67
3. Вълчев В., Господинов Д., Матеев Г., *Рискови фактори за развитие на онихомикоза*, МедИнфо, 2009, 9 (5):68 – 70
4. Вълчев В., Господинов Д., Матеев Г., *Епидемиологично проучване на Онихомикози при стационарно лекувани пациентите в КДВ-Плевен за периода 2005 – 2007*, Военна медицина, 2009, 61 (3) : 35– 38
5. Zisova L., Valtchev V., Sotiriou E., Gospodinov D., Mateev G., *Onychomycosis in patients with psoriasis: A multicenter study*, Mycosen, 2011, doi: 10.1111/j. 1439-0507.2011.02053.x

Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. Вълчев В. *Клинична дерматомикология. Дерматофити*, Десетата научно–практическа конференция по Дерматология и Венерология, организирана от БДД – клон Плевен, Троян 06 – 09 декември, 2007
2. Вълчев В., Господинов Д., Матеев Г., *Епидемиологично проучване на Онихомикози при стационарно лекувани пациентите в КДВ– Плевен за периода 2000–2007*, VIII Национален Конгрес по Дерматология и Венерология, XVII Конференция „Софийски дерматологични дни – рядко наблюдавани клинични случаи”, Албена 02 – 05 октомври, 2008
3. Вълчев В., Йорданова Й., Илиева П., Димитрова В., Хайдудова Х., Христова С., Господинов Д., *HIV– Асоцииран Сарком на Капоши с дистална онихомикоза*, VIII Национален Конгрес по Дерматология и Венерология, XVII Конференция „Софийски дерматологични дни – рядко наблюдавани клинични случаи”, Албена 02 – 05 октомври, 2008

4. Вълчев В., *Футбол и онихомикоза*, XII Научно-практическа конференция по дерматология и венерология „Форум на докторантите”, Трявна, 27– 29 Ноември 2009
5. Вълчев В., Зисова Л., Господинов Д., Матеев Г., Пачкова С., *Онихомикоза при псориазис*, VIII Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология на Българската Асоциация на Микробиолозите (БАМ), Пловдив 22 – 25 април 2010
6. Zisova L., Valtchev V., Sotiriou E., Gospodinov D., Mateev G., *Onychomycosis in patients with psoriasis: A multicenter study*, 1st International Summit for Nail Diseases, Athens, Greece, 02– 04 July 2010

Х. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1

Бланка-протокол (фиш) за изследване на пациенти с онихомикоза

Приложение № 2

Сертификат от Фирма „ЕЛТА 90” за приложението на Dermasel Agar за идентификация на микотични причинители при онихомикоза, единствено и за пръв път в България

Микологична лаборатория
КДВ-Плевен

1. Име: Лаб.№

2. Възраст:..... 3. Пол: Мъж/ Жена

4. Професия: 5. Местоживее: Град/ Село 6. Хоби:

7. Диагноза:

8. Фамилна обремененост:

Травмирани нокти:

9. Ръце: Дясна- I ; II ; III; IV ; V # Лява- I ; II ; III; IV ; V

10. Крака: Десен-I ; II ; III; IV ; V # Ляв- I ; II ; III; IV ; V

Променени нокти:

11. Ръце: Дясна- I ; II ; III; IV ; V # Лява- I ; II ; III; IV ; V

12. Крака: Десен-I ; II ; III; IV ; V # Ляв- I ; II ; III; IV ; V

13. Субунгвална хиперкератоза: 0; минимална < 1mm; умерена < 2mm; тежка > 2mm

14. SCIO:	15. NAPI:	16. PASI:
-----------	-----------	-----------

17. Давност на промените по ноктите:

18. Други микотични заболявания:

19. Давност на микотични заболявания:

20. Придружаващи заболявания:

21. Давност на придружаващи заболявания:

22. Влажност на кожата: Суха; Нормална; Влажна

23. Нативен препарат с 30% KOH:

24. Посявка върху S: 25. Нативен препарат от S:

26. Посявка върху DSA: 27. Нативен препарат от DSA:

28. PCR:

Дата.....

Извършил изследването:

/Д-р В. Вълчев/

