

**АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА ЕАД**

**КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ**

**Д-р Мартина Тодорова Янева**

**ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ НУМУЛАРНА  
ЕКЗЕМА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Научна специалност: Дерматология и венерология

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

Проф. д-р Развигор Бориславов Дърленски, дмн

София  
2026 г.

Дисертационният труд е представен на 160 страници, съдържа 60 фигури и 35 таблици. Библиографията включва 184 литературни източника, от които 24 на български автори и 160 на чужди.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по Кожни и венерически болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 18.06.2026 г. от 13:00 часа в аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ на заседание на научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Здравка Величкова Демерджиева, дмн
2. Проф. д-р Жана Стоянова Казанджиева- Цанкова, дм

Външни членове:

3. Проф. д-р Соня Стоянова Марина- Кирова, дм
4. Доц. д-р Карен Лорис Мануелян, дм
5. Доц. д-р Климентина Димитрова Господинова, дм

Материалите по защитта на дисертацията са на разположение в библиотеката на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ гр. София, бул. „Н. Вапцаров“ 51Б

## Съдържание:

Използвани съкращения.....	4
Въведение.....	5
Цел и задачи на проучването.....	6
Материали и методи.....	6
Резултати.....	11
Обсъждане.....	40
Изводи.....	46
Приноси.....	48
Публикации свързани с темата на дисертационния труд.....	49
Участия в научни проекти по темата на дисертационния труд.....	49
Резюме/Summary.....	51

### **Използвани Съкращения:**

АД - атопичен дерматит

АКД- алергичен контактен дерматит

ВНС – визуално-нумеришна скала

ИДТ – интрадермален тест

ИКД – иритативен контактен дерматит

КНИ- калциневринов инхибитор

ЛКС- локални кортикостероидни средства

НД – нумуларен дерматит

НЕ – нумуларна екзема

AEDES – atopic eczema/dermatitis syndrome

CGRP – calcitonin gene-related peptide

eАД - extrinsic АД

FIAS-AAS – Flow injection analysis system- Atomic Absorption Spectrometry

iАД - intrinsic АД

ICP-MS – Inductively coupled plasma mass spectrometry

IgE – immunoglobulin E (имуноглобулин E)

IgE-RAST – IgE- radioallergosorbent test

IgG – immunoglobulin G (имуноглобулин G)

И- 23 – interleukin 23 (интерлевкин 23)

МСС – mast cell chymase

МСТ – mast cell tryptase

МСТС – mast cell tryptase/chymase

SIDATA- Societa` Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale

SP – substance P

SPT- skin Prick test

Th17 – T helper lymphocytes

TNF – tumor necrosis factor (тумор некротизиращ фактор)

VIP – vasoactive intestinal polypeptide

## Въведение

Нумуларната екзема (НЕ), наричана още дискоиден дерматит, нумуларен дерматит (НД), е хронично рецидивиращо състояние, което се характеризира с поява на окръглени сърбящи плаки, *nummulus* – лат. монета. Лезиите са рязко ограничени от околната кожа. В острата фаза се наблюдават еритем, везикули, папули и нерядко импетигинизация. На покъсен етап се появяват хеморагични крусти и фина десквамация. Най-често са ангажирани долните, горните крайници и трункусът, но кожата на всяка зона на тялото може да бъде засегната. Лезиите обикновено са разположени симетрично, могат да ангажират кожата на цялото тяло – дисеминирана форма. Пациентите имат чувство за сърбеж, парене или ужилване. Поставянето на диагнозата нумуларна екзема е клинично, тъй като хистологичната картина е неспецифична. Представена е от спонгиоза, везикули и паракератоза в епидермалния слой на кожата и периваскуларни инфилтарти в дермата.

Етиологичната причина за НД все още не е изяснена, но неговата поява се асоциира основно с атопия, прием на лекарства, свръхчувствителност към хаптени, контактна алергия, ксероза, свръхчувствителност към бактерии, варикоза на долни крайници, мастоцитна хиперреактивност и нарушена трофика на кожата. Засяга деца и възрастни, като двата пола са засегнати с еднаква честота.

Протичането на НД може да продължи дни, седмици и дори месеци. Откриването на най-вероятната етиологична причина е основен компонент в провеждането на правилна терапия и постигането на ремисия. Честите екзацербации водят до нарушено качество на живот на пациента не само заради клиничното протичане на заболяването, а и заради нарушените социални функции при някои пациенти с кожни заболявания.

Натрупването на познания в областта на нумуларната екзема и тяхното анализиране и систематизиране, ще допринесе за по-добро разбиране на проблема, неговото диференциране като отделна нозологична единица или ролята му като част от по-сложен симптоматок-комплекс от групата на алергичните заболявания. Ще даде светлина на предразполагащите фактори, чувствителните индивиди за развитие на дискоидна екзема, както и оптималните методи за лечение на тези пациенти.

Целта на настоящия дисертационен труд е да разгледа основните етиопатогенетични фактори при нумуларната екзема, да се анализират условията на средата както и индивидуалните предпоставки за развитието на заболяването, да се оценят тежестта на заболяването, субективните симптоми на пациента и степента на засягане на качеството на живот на пациента.

## **Цел и задачи на проучването:**

Цел на дисертационния труд е *проучване на етиопатогенетичните фактори при нумуларна екзема.*

За постигане на целта на дисертационния труд, бяха поставени следните задачи:

1. Проучване на епидемиологичните и демографските характеристики на пациентите с НД, потърсили преглед от дерматолог.
2. Определяне на тежестта и въвеждане в практиката на скала за оценка а тежестта на заболяването.
3. Проучване на резултатите, отчетени от пациента (PRO- patient reported outcomes):
  - Определяне на степента на сърбежа посредством визуално-цифрова скала (ВЦС)
  - Определяне на степента на нарушение на съня посредством ВЦС
  - Определяне на степента на сухота на кожата посредством ВЦС
  - Определяне на качеството на живот на пациентите с нумуларна екзема посредством валидиран въпросник с 10 въпроса
4. Определяне и анализ на контактната свръхчувствителност при пациенти с нумуларна екзема и сравнение и статистически анализ спрямо пациенти с други форми на дерматит.
5. Определяне на ролята на бактериалните антигени за възникване на НД посредством интрадермални ин виво кожни тестове.

## **Материали и методи:**

Настоящото проучване е обсервационно крос-секционно, проведено в Клиника по Кожни и венерически болести към Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, гр.София. Проучването обхваща периода 2021-2024 г.

С оглед постигане на по-задълбочен анализ на етиопатогенетичните и демографските фактори, свързани с нумуларната екзема, част от тези фактори бяха сравнени с контролна група- пациенти, диагностицирани с друг вид дерматит.

В проучването участваха общо 184 пациенти, разпределени в две групи: Група 1 включваше 84 пациенти (45.7%) с диагноза нумуларна екзема, а Група 2 – 100 пациенти (54.3%) с други видове дерматит.

Детайлна демографска характеристика на изследваните пациенти е разгледана в раздърл „Резултати“.

За осъществяване на целите и задачите на дисертационни труд бяха проведени следните проучвания:

**А)** Клинично- епидемиологично проучване на базата на анкетен метод за характеристиките на НД

**Б)** Създаване и въвеждане в клиничната практика на скала за оценка на тежестта на НД

**В)** Провеждане на епикутанно тестване със стандартна европейска серия при пациенти с нумуларна екзема и контроли- пациенти с други форми на дерматит, като се сравнят честотите на контактните алергени при заболяването и контролите

**Г)** Интрадермално тестване за свръхчувствителност към бактериални антигени, проведено при пациенти с НД

#### **Методи:**

**1. Въпросник за демографските и анамнестичните данни на пациента**

**2. Клиничен преглед (отбелязване върху визуален модел)**

Определя се фототипът на пациента по касификацията на Fitzpatrick.

Локализацията на лезиите се отбелязва върху графична схема на човешко тяло.

При клиничния преглед се документира броят на лезиите, техния вид (т.е. наличие на белези на остро или хронично възпаление), размерът им, тяхното разположение, наличие на феномен на Коебнер, прави се оценка на засягане на кожните придатъци и ксероза на кожата.

**3. Скала за оценка на тежестта на НД (Nummular eczema severity index -NESI)**

Скалата включва пет показателя, характеризиращи лезиите (еритем, инфилтрация, десквамация, везикули и крусти) и четири степени, изразени в цифров вид (от 0 до 3), характеризиращи тяхната тежест. Индексът на тежестта на НД представлява сборът от степените на тежест на всеки показател. Максималният сбор е 15. На всеки пациент е определен индексът на тежест на НД при клиничния преглед.

### Nummular eczema severity index (NESI)

	Еритем	Инфилтрация	Десквамация	Везикули	Крусти
Липсва	0	0	0	0	0
Лек	1	1	1	1	1
Средно тежък	2	2	2	2	2
Тежък	3	3	3	3	3

4. **Определяне на степента на сърбежа посредством десет-степенна визуално-цифрова скала (ВЦС)**
5. **Определяне на степента на нарушение на съня посредством десет-степенна ВЦС**
6. **Определяне на степента на сухота на кожата посредством десет-степенна ВЦС**
7. **Определяне на качеството на живот на пациентите с НД посредством въпросник с 10 въпроса.**

Всеки пациент попълва въпросник, който представлява преведен на български език Dermatology Life Quality Index (DLQI). DLQI е публикуван през 1994г. и е първият специфичен за дерматологията въпросник за качество на живот, законно преведен и валидиран на български език. Състои се от 10 въпроса относно възприятието на пациентите за въздействието тяхното кожно заболяване върху различни аспекти на качеството им на живот през последната седмица.

8. **Провеждане на епикутанно тестване със Стандартна Европейска Серия (Patch test)**

Епикутанното тестване е златен стандарт за диагностика на контактна свръхчувствителност. Използвана е Стандартна Европейска Серия – European Baseline Series S100- Chemotechnique Sweden, съдържаща 30 алергена.

9. **Интрадермален тест (ИДТ) за свръхчувствителност към бактериални антигени.**

Интрадермалният кожно-алергичен тест се използва за диагностика за забавена свръхчувствителност.

Провеждане на теста:

0,05 ml от всеки алерген (*Streptococcus α-haemolyticus*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) се инжектират интрадермално по воларната повърхност на предмишницата. Успоредно с алергените се правят и две контроли – отрицателна контрола (разтвор на Соса) и положителна контрола (хистамин хидрохлорид 0,1 mg/ml в разтвор на Соса). За всеки алерген за диагностика и всяка от контролите се използва отделна спринцовка и игла.

Отчитане:

Отчитането на реакциите се извършва след 15-20 минути по размера на папулата и еритемът. Второ отчитане се извършва след 24 часа. За целта се определят средния диаметър на папулата (Дп) и на еритема (Де), измерени в милиметри. Реакция с Дп/Де по голяма от 7/7 мм. се приема за положителна.

Според препоръките на Европейската Асоциация по Алергология и Клинична Имунология (ЕААСІ), диаметър на папулата по голям поне от ½ от тази на пробата с хистамина (положителната контрола), се счита за положителна алергична реакция. В случай че при отрицателната контрола се отчете позитивен резултат, това означава че пациентът е прекалено реактивен, т.е това е фалшиво положителна реакция.

**Статистически методи:**

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 20.0.

#### 1. Дескриптивна статистика

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност;
- Категорийните променливи са представени чрез *абсолютни честоти (n)* и *относителни честоти (%)*

#### 2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

#### 3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's Exact Test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

4. Т-тест при две независими извадки (Independent Samples t-test) при сравняване на две независими групи когато формата на честотното разпределение съвпада с формата на нормалното разпределение.
5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
6. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) при сравняване на повече от две независими групи – при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
7. Корелационен анализ – корелационен коефициент на Спирмън.
8. Графично изобразяване на данните.

Приетото ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Статистическа значимост се приема, когато р стойността (p-value) е по-малка от  $\alpha$  ( $p<0.05$ ).

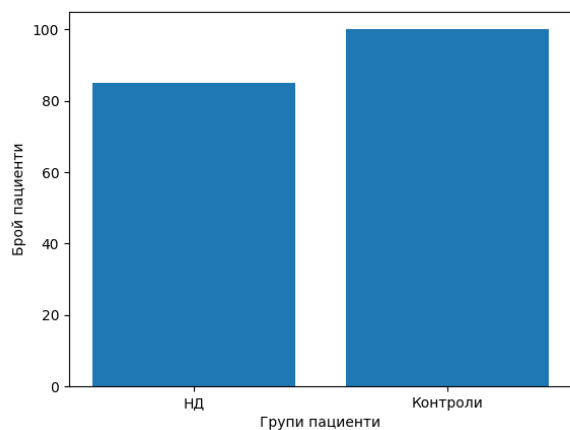
#### **Етични аспекти:**

Етичните аспекти на настоящия труд бяха обсъдени от ръководството на Клиника по Кожни и венерически болести, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда – град София, и се даде ход на проучването.

Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична и лабораторна практика, както и съобразно действащото законодателство в Република България. Преди включването си в проучванията, всеки участник получи информация относно естеството на проучването, неговите цели, задачи, описание на провежданите манипулации, както и възможните рискове при тяхното осъществяване. Всеки участник подписа формуляр за информирано съгласие преди началото на проучването. На доброволците бе обяснено, че могат да се откажат по всяко време от участие в проучването, без да изтъкват причини за това.

## Резултати

### 1. Проучване на епидемиологичните и демографските характеристики на пациентите с НД



Фигура 1. Разпределение на пациентите по групи (n=184)

#### 1.1 Демографски характеристики на пациентите с НД и пациенти с друг вид дерматит.

##### 1.1.1. Демографски данни:

Таблица 1. Средна възраст на пациентите в изследваните групи:

Група	N	възраст				p
		Mean	SD	Min	Max	
НД	84	43,86	22,47	1,00	85,00	0,082
Контроли	100	39,07	14,35	5,00	75,00	

Средната възраст на пациентите в Група 1 (с нумуларна екзема) е 43.86 години (SD = 22.47) В Група 2 (с друг вид дерматит) средната възраст е 39.07 години (SD = 14.35) Проведеният независим t-тест показва, че няма статистически значима разлика между двете групи по отношение на възрастта ( $p = 0.082$ ). При анализ на възрастта според пола също не се установяват статистически значими разлики.

## 1.2. Етиопатогенетични характеристики на НД

Средна давност на симптомите при мъже и при жени:

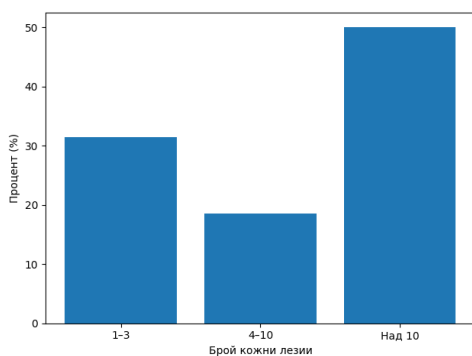
Таблица 2. Средна давност на симптомите при мъже и жени в двете изследвани групи:

Група	Показател	Пол	N	Mean	Median	SD	Min	Max
НД	давност на екземата	Мъже	47	143,60	30,00	338,29	2,00	2190,00
		Жени	23	57,13	30,00	78,71	5,00	365,00
Контроли	давност на екземата	Мъже	24	1,86	1,00	2,69	0,00	12,00
		Жени	76	2,12	0,50	3,88	0,00	20,00

При анализ на давността на симптомите според пола се наблюдават интересни разлики, особено в Група 1 (пациенти с нумуларна екзема). Мъжете в тази група съобщават за значително по-дълга продължителност на симптомите – средно 143,6 дни (SD = 338,3), в сравнение с жените, при които средната давност е 57,1 дни (SD = 78,7). И при двата пола медианата е 30 дни, което показва наличие на единични случаи с изключително продължителна симптоматика, основно при мъжете.

В Група 2 (друг вид дерматит) разликите между половете са минимални – мъжете съобщават за средна давност от 1,86 дни, а жените – 2,12 дни. Това потвърждава, че при острите дерматити симптомите обикновено водят до бързо търсене на помощ, независимо от пола.

Брой лезии:

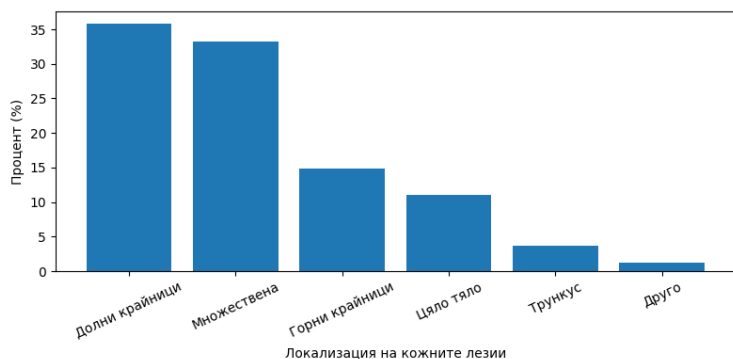


Фигура 2. Разпределение на броя на кожните лезии при пациенти с НД

Анализът на броя на кожните лезии при пациентите от Група 1 (нумуларна екзема) показва, че половината от тях (50%) имат над 10 лезии, което свидетелства за дисеминирано и

широко разпространено заболяване. Останалите случаи са с по-ограничено ангажиране на кожата – 31,4% имат между 1 и 3 лезии, а 18,6% – между 4 и 10 лезии.

Локализация на кожните лезии при НД:



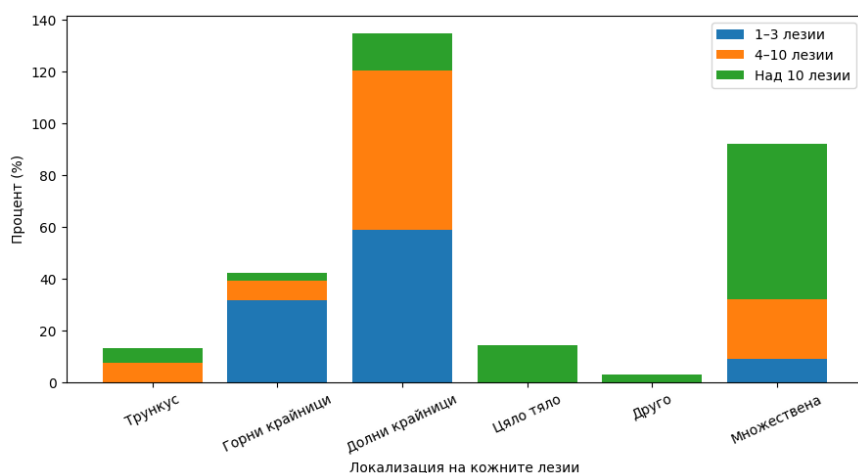
Фигура 3. Разпределение на локализацията на кожните лезии при нумуларна екзема

Анализът на локализацията на кожните лезии при пациентите с нумуларна екзема показва, че най-често засегнатите зони са долните крайници – при 35,8% от пациентите, следвани от множествени зони (повече от една ангажирана област) – при 33,3%. Това подчертава склонността на заболяването към дисеминирано протичане.

Останалите локализации включват:

- горни крайници – 14,8%
- цяло тяло – 11,1%
- трункус (торс) – 3,7%
- други зони – 1,2%

Анализ на връзката между локализацията на кожните лезии и техния брой при пациентите с нумуларна екзема:

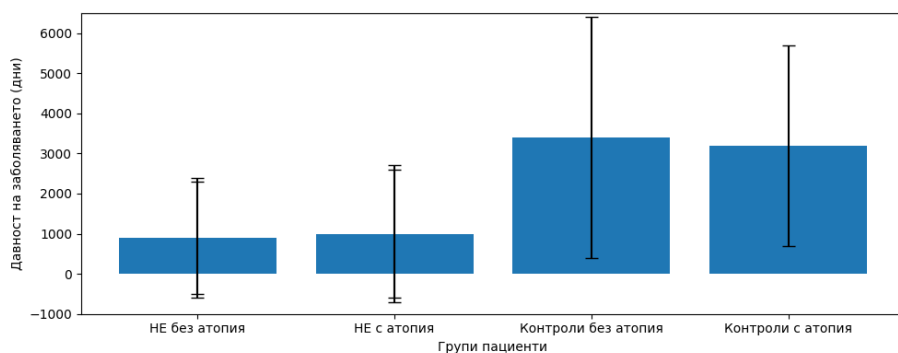


Фигура 4. Разпределение на броя на кожните лезии според локализацията при нумуларна екзема

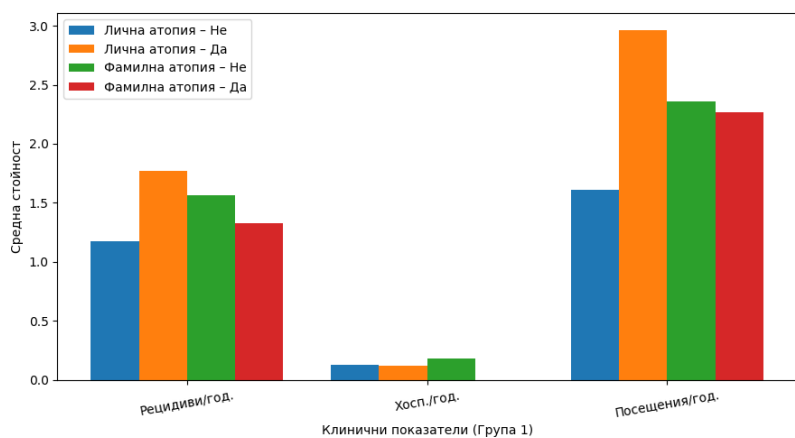
Анализът на връзката между локализацията на кожните лезии и техния брой при пациентите с нумуларна екзема показва статистически значима зависимост ( $p < 0,001$ ). Най-голям дял от пациентите с над 10 лезии са с множествена локализация – 60% от всички случаи в тази подгрупа, което показва, че разпространението на екземата в повече от една зона е силно свързано с по-изразен клиничен ход.

Обратно, при по-ограничените форми (1–3 лезии), най-честата локализация са долни крайници (59,1%), следвани от горни крайници (31,8%).

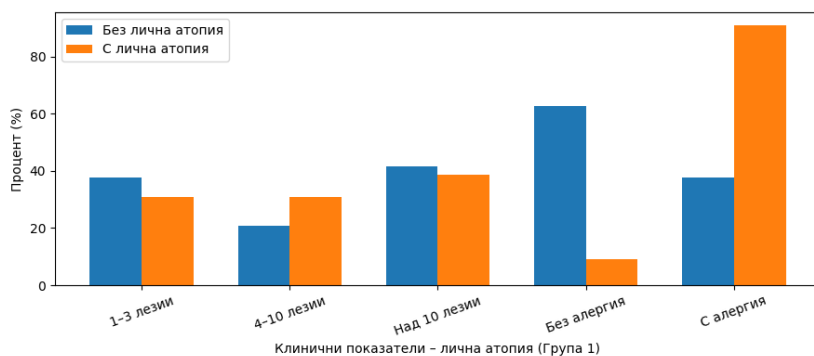
Роля на atopията като утежняващ/предразполагащ фактор при пациенти с НД и друг вид дерматит- анамнеза за atopия (лична и семейна atopия); средна продължителност на заболяването при тези пациенти; дисеминирани лезии (над 10) при наличие на atopия, най-често засегната част от тялото (алергии или друго заболяване)- atopията като предразполагащ фактор за наличието на алергии; средна продължителност на лечението при пациенти с atopия; среден брой посещения при дерматолог; брой рецидиви ; нужда от хоспитализация:



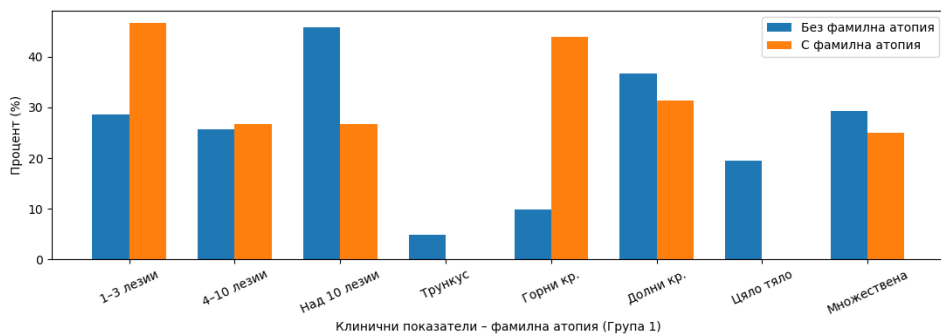
Фигура 5. Средна давност на заболяването според наличието на лична и фамилна атопия в изследваните групи



Фигура 6. Клиничен ход на нумуларната екзема (брой рецидиви, хоспитализации и посещения при дерматолог) според наличието на лична и фамилна атопия



Фигура 7. Брой лезии и наличие на алергия при пациенти с нумуларна екзема според личната атопия



Фигура 8. Брой и локализация на кожните лезии при пациенти с нумуларна екзема според фамилната атопия

В проведеното изследване бяха анализирани данните за пациенти с нумуларна екзема (Група 1) и пациенти с други видове дерматити (Група 2), с цел да се оцени ролята на атопията - както лична, така и фамилна- като потенциален предразполагащ и утежняващ фактор за развитието, протичането и клиничната тежест на заболяването.

Сред пациентите с нумуларна екзема почти половината (48,3%, n = 28) имат лична атопия, докато 51,7% (n = 30) не съобщават такава. Фамилната атопия е по-рядко срещана- 28,6% (n = 14) от пациентите имат близки роднини с атопични заболявания, а 71,4% (n = 35) нямат такава анамнеза.

Анализът на продължителността на заболяването показва, че атопията (лична или фамилна) не удължава значимо продължителността на заболяването при пациенти с нумуларна екзема.

Честотата на рецидиви обаче е значително по-висока при пациенти с лична атопия- средно 1,77 рецидива на година (SD 1,50; диапазон 1-6) срещу 1,17 рецидива на година (SD 0,76; 0-4) при неатопиците (p = 0,037). При фамилна атопия честотата е малко по-ниска- 1,33 рецидива на година (SD 0,82) срещу 1,56 (SD 1,40), но без статистическа значимост (p = 1,000). Това показва, че личната атопия е значим фактор, предразполагащ към по-чести рецидиви, докато фамилната атопия не оказва съществено влияние.

Пациентите с лична атопия посещават дерматолог по-често- средно 2,96 посещения (SD 2,99; диапазон 1-13), спрямо 1,61 посещения (SD 0,94; 1-5) при неатопици. Разликата не достига статистическа значимост (p = 0,118), следователно атопията води до тенденция за по-честа нужда от медицинско проследяване, но не и до повишена необходимост от болнично лечение.

Атопията не е свързана с по-дисеминирани форми на заболяването.

По отношение на локализацията на лезиите при лична атопия най-често са засегнати долните крайници (32,1%), следвани от множествоно засягане (32,1%), горни крайници (21,4%), цялото тяло (10,7%) и торс (3,6%). При фамилна атопия се наблюдава различен модел- лезиите са по-често локализиращи по горните крайници (43,8% срещу 9,8%), липсва засягане на цялото тяло (0% срещу 19,5%), което е статистически значимо (p = 0,027). Това показва, че фамилната атопия предразполага към по-локализирана форма на заболяването, най-вече засягаща горните крайници.

Личната атопия е силно свързана с наличието на придружаващи алергии- 90,9% от пациентите с атопия имат алергия, докато само 37,5% от неатопиците съобщават такава (p < 0,001). Почти всички атопици (92,3%) имат и друга алергия или съпътстващо заболяване. При фамилна атопия 76,9% от пациентите имат алергия срещу 56,3% без такава анамнеза, но

разликата не е статистически значима ( $p = 0,195$ ). Следователно личната атопия е силен предразполагащ фактор за алергични прояви и поливалентна алергичност.

Средна продължителност на терапията:

Таблица 3. Продължителност на терапията според вида лечение:

време на Т (дни)					
терапия	N	Mean	SD	Min	Max
Локална терапия	49	81,39	414,76	7,00	2920,00
Локална и системна	11	40,36	26,22	10,00	90,00
Локална и фототерапия	2	12,00	2,83	10,00	14,00

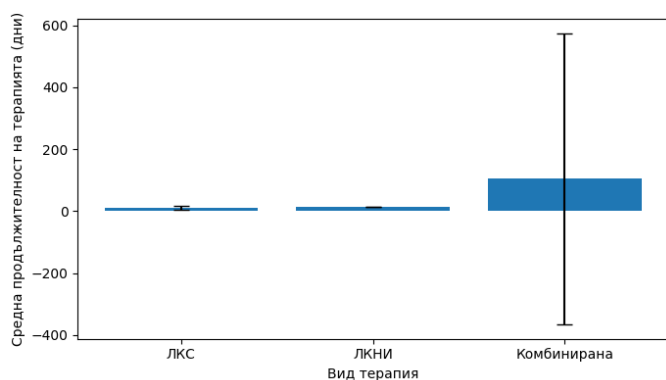
Анализът показва, че пациентите, лекувани само с локална терапия, имат по-дълга средна продължителност на лечение (81,4 дни), в сравнение с тези, които получават комбинирана терапия със системни средства (40,4 дни) или фототерапия (12 дни).



Фигура 9. Наличие на придружаваща терапия при пациенти с нумуларна екзема

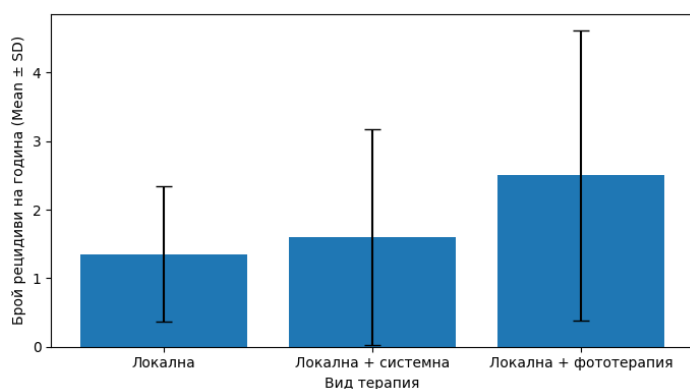
По отношение на придружаваща терапия, 38,2% от пациентите са имали допълнителни медикаменти или терапии, докато при 61,8% не е било необходимо такова лечение. Това показва, че при по-голямата част от пациентите основната локална терапия е била достатъчна за контрол на заболяването, докато при близо 40% се е наложило комбиниране с други средства, вероятно поради по-тежко или резистентно протичане.

Средна продължителност на терапията при пациенти с комбинирано локално лечение (КС/АБ, КС и КНИ):



Фигура 10. Продължителност на локалната терапия според вида на лечението

Нужда от системна терапия и брой рецидиви:



Фигура 11. Среден брой рецидиви на година според вида на приложената терапия при пациенти с нумуларна екзема

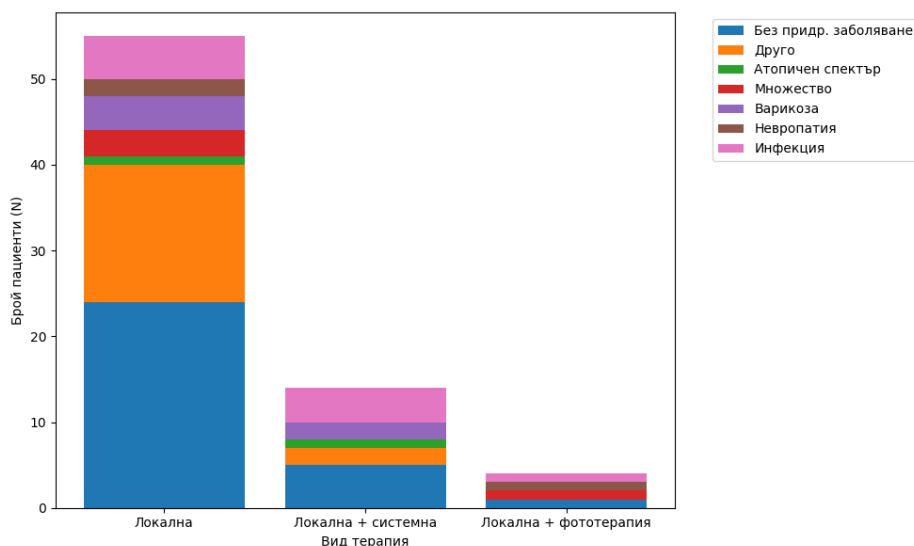
От представените данни се вижда, че при пациентите с нумуларна екзема значителна част е получила комбинирана терапия. Общо 63,6% от пациентите са лекувани с комбинирана локална терапия, 31,8% са били само на локални кортикостероиди (ЛКС), а едва 4,5% – само на локален калциневринов инхибитор (ЛКНИ). Това показва, че в клиничната практика комбинираните схеми се прилагат много по-често, вероятно поради необходимост от овладяване на по-тежки или инфектирани форми.

Що се отнася до продължителността на лечението, при пациентите на монотерапия с ЛКС средната продължителност е била 11,56 дни (SD 5,69), при ЛКНИ – 14 дни, а при комбинирана терапия – значително по-дълга, средно 104,61 дни (SD 469,9), с голяма вариабилност (от 7 до 2920 дни). Това показва, че комбинираната терапия се прилага при случаи, които изискват по-продължително проследяване и контрол.

Анализът на броя рецидиви годишно показва, че пациентите със системна терапия или фототерапия имат средно повече рецидиви- при локална терапия те са 1,35 рецидива/година,

при локална + системна- 1,60, а при локална + фототерапия- 2,5 рецидива/година. Това потвърждава, че системната или фототерапия се назначават основно при повтарящи се и по-тежки случаи, като служат като индикатор за по-агресивно протичане на заболяването.

Придружаващото заболяване като предразполагащ фактор за по-тежко протичане на НД :



Фигура 12. Придружаващи заболявания и необходимост от по-интензивна терапия

От анализа на данните се вижда, че при пациентите с нумуларна екзема нуждата от системна терапия не е пряко свързана с наличието на общи придружаващи заболявания, тъй като над половината от пациентите във всички терапевтични групи са без такива, а статистическата връзка не е значима ( $p = 0.470$ ). Въпреки това, когато са налице множество заболявания, особено при пациентите във фототерапевтичната група (50%), се прилага по-интензивно лечение, което подсказва, че комбинираните здравословни проблеми могат да утежнят клиничния ход. Невропатията показва статистически значима връзка ( $p = 0.021$ ) с вида терапия- тя се среща при половината от пациентите, получили фототерапия, и липсва при тези със системно лечение. Инфекциите също имат силна статистическа значимост ( $p = 0.028$ ) и се срещат значително по-често при пациентите, нуждаещи се от системна терапия (44,4%) или фототерапия (50%), в сравнение с локално лекуваните (11%). Това подкрепя тезата, че инфекцията е сериозен утежняващ фактор, изискващ ескалация на лечението с антибиотици или фототерапия за овладяване на усложненията.

## 2. Определяне на тежестта и въвеждане в практиката на скала за оценка на тежестта на заболяването

### Оценка на тежестта на нумуларната екзема посредством Nummular Eczema Severity Index (NESI)

Разпределение на NESI по пол:

Таблица 4. Тежест на нумуларната екзема според пола, оценена чрез Nummular Eczema Severity Index (NESI):

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max
NESI	Мъже	32	7,00	3,37	2,00	14,00
	Жени	19	7,11	2,96	3,00	13,00
	Общо	51	7,04	3,19	2,00	14,00

Средните стойности на NESI показват, че тежестта на заболяването е почти еднаква при мъжете (7,00) и жените (7,11), с минимални разлики, които са далеч под клинична значимост.

Разпределение на NESI по възраст:

Таблица 5. Тежест на нумуларната екзема според възрастта, оценена чрез Nummular Eczema Severity Index (NESI):

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Min	Max
NESI	До 18 г.	9	9,11	3,66	4,00	14,00
	Над 18 г.	42	6,60	2,95	2,00	13,00

Пациентите под 18 години имат среден NESI резултат от 9,11, което е осезаемо по-високо от този при възрастните (6,60). Това показва, че нумуларната екзема при по-младите протича по-тежко според обективната оценка на заболяването.

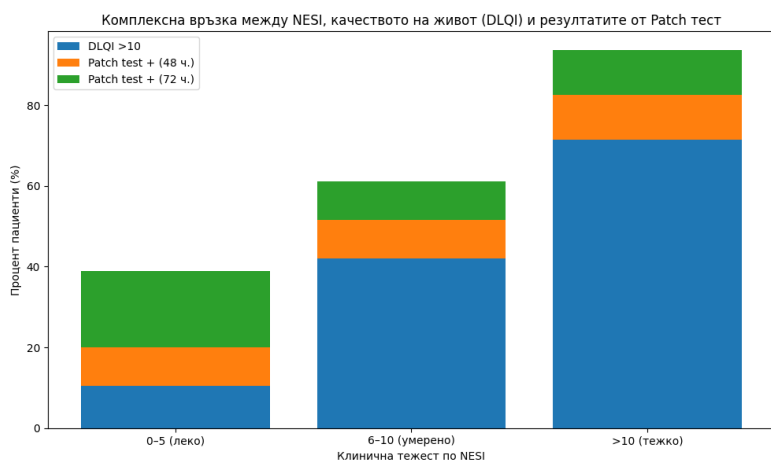
Анализ на връзката между клиничната тежест на заболяването (NESI) и нарушението на качеството на живот (DLQI), както и връзката между NESI и честотата на позитивни резултати при Patch тест:

За целта NESI скората е разделена на 3 степени :

между **0- 5** леко засягане

между **5-10** умерено тежко

над **10** тежко засягане



Фигура 13. Връзка между клиничната тежест на нумуларната екзема (NESI), нарушението на качеството на живот (DLQI) и резултатите от Patch тест

По-високият NESI резултат е ясно свързан с по-лошо качество на живот при пациентите с нумуларна екзема. Пациентите с NESI над 10 имат DLQI > 10 в 71,4% от случаите, докато при нисък NESI (0–5) това се наблюдава само при 10,5%. Разликата е статистически значима ( $p = 0,045$ ), което означава, че обективно по-тежките форми на заболяването водят и до по-сериозно субективно страдание и функционални ограничения.

За сметка на това, NESI резултатът не показва връзка с честотата на контактна алергия, измерена чрез позитивен Patch test на 48 и 72 час. При всички NESI групи делът на положителните резултати остава сходен- около 9-11% на 48 ч и 9-19% на 72 ч, без статистическа значимост ( $p > 0,6$ ). Това означава, че тежестта на заболяването според NESI не е добър предиктор за наличие на контактна алергия или за алергия към повече от един алерген.

С други думи, NESI може да се използва като надежден индикатор за очаквано влошаване на качеството на живот, но не и като маркер за вероятността от контактна алергия.

Сила на сърбежа при пациентите с НД:

Средна сила на сърбежа за всички пациенти: 6,5

Средна сила на сърбежа за мъже: 6,1

Средна сила на сърбежа за жени: 7,2

Нарушение на съня при пациенти с НД:

Средна стойност на нарушението на съня за всички пациенти с НД : 3,1

За мъже: 2,5

За жени: 4,1

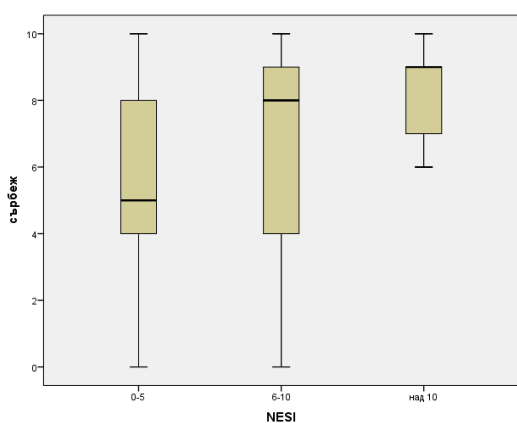
Субективно усещане за сухота на кожата при пациенти с НД:

Средна стойност на усещане за сухота на кожата при всички пациенти: 4,5

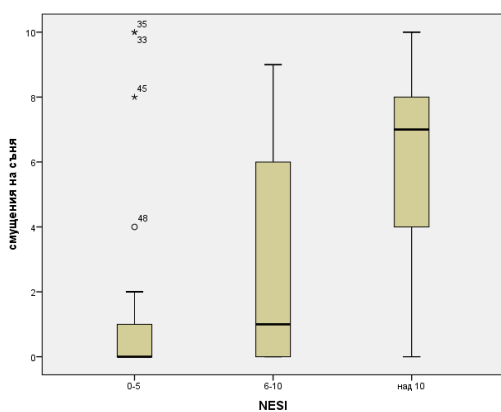
За мъже: 3,9

За жени: 5,6

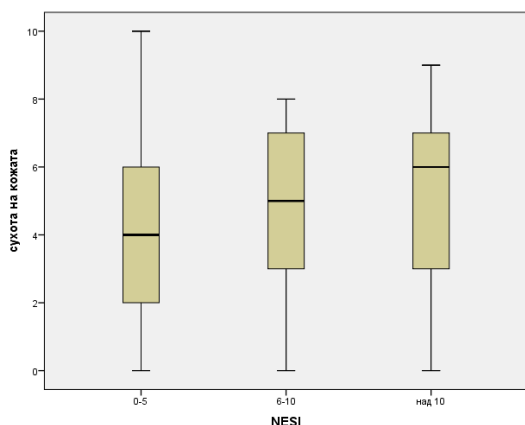
Анализ на връзката между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI, и субективните оплаквания на пациентите- сила на сърбежа, нарушения на съня и усещане за сухота на кожата:



Фигура 14. Връзка между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI и сила на сърбежа



Фигура 15. Връзка между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI и нарушенията на съня



Фигура 16. Връзка между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI и усещането за сухота на кожата

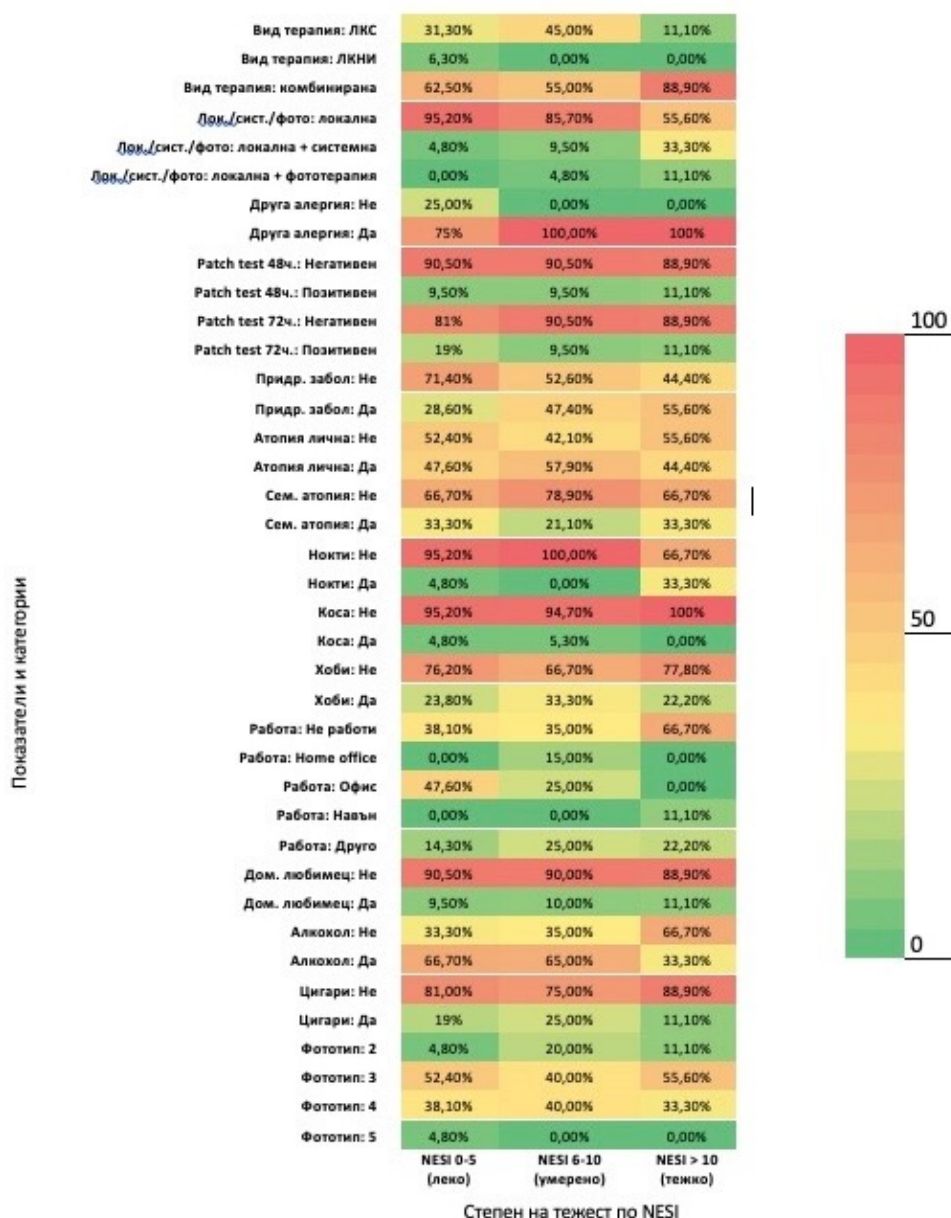
Резултатите показват, че по-високият NESI резултат е значимо свързан с по-силен сърбеж и по-големи нарушения в съня, но не и със субективното усещане за сухота на кожата.

Пациентите с NESI над 10 съобщават среден интензитет на сърбежа от 8,44 (по скала 0–10), в сравнение с 5,76 при NESI 0–5, като разликата е статистически значима ( $p = 0,047$ ). Подобна зависимост се наблюдава и при нарушенията в съня – при висок NESI средната стойност е 5,89, докато при нисък NESI е едва 1,76 ( $p = 0,022$ ). Това означава, че обективно по-тежките форми на заболяването са свързани и със значително по-изразени субективни симптоми, които пряко влияят върху ежедневиия комфорт и функционалност на пациентите.

За разлика от това, усещането за сухота на кожата варира слабо между различните NESI групи- 4,29 при NESI 0-5 и 5,11 при NESI над 10, без статистическа значимост ( $p = 0,695$ ). Това показва, че сухотата се възприема като проблем независимо от тежестта на заболяването и вероятно е постоянен симптом при повечето пациенти с нумуларна екзема.

Анализ на връзката между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI, и различни клинични, анамнестични и социални фактори- вид терапия, честота на рецидиви, давност на заболяването, наличие на съпътстващи заболявания, атопия, засягане на нокти и коса, професионални и поведенчески навици (тютюнопушене, алкохол, хоби, домашни любимци, фототип и др.):

NESI и клинични/анамнестични/социални фактори: разпределение по проценти



Фигура 17. Връзка между тежестта на нумуларната екзема (NESI) и клинични, алергологични и социални фактори- процентно разпределение по NESI категории

Анализът на връзките между NESI резултата и различни клинични, анамнестични и поведенчески фактори показва няколко съществени тенденции и статистически значими зависимости.

Пациентите с по-висок NESI резултат са по-склонни да получат комбинирано лечение (локално и системно, локално с комбиниран препарат КС/АБ или КС и КНИ, или фототерапия), като при NESI над 10 комбинираната терапия достига 88,9%, в сравнение с 62,5% при NESI 0-5 и 55,0% при NESI 6-10. Макар р-стойността (0,277) да не е статистически

значима, тенденцията е очевидна- по-тежките форми обективно изискват по-интензивно лечение.

При системна терапия и фототерапия делът на пациентите с висок NESI (над 10) е по-голям- 33,3% при системна и 11,1% при фототерапия, спрямо едва 4,8-9,5% при нисък и среден NESI. Това показва, че NESI може да служи като ориентир за вероятността от ескалация на лечението.

По отношение на алергиите, данните не показват връзка между по-високия NESI скор и честотата или силата на позитивните реакции при Patch Test- както на 48 ч ( $p = 0,989$ ), така и на 72 ч ( $p = 0,648$ ). Също така няма доказателства, че висок NESI е свързан с други алергии или със свръхчувствителност към повече от един алерген.

Данните показват, че при NESI 0-5 лична атопия се среща при 47,6% от пациентите, при NESI 6-10 - при 57,9%, а при NESI над 10 - при 44,4%. Разликите са минимални и статистически незначими ( $p = 0,736$ ). Това означава, че наличието на лична атопия не е свързано с по-висока клинична тежест, измерена чрез NESI.

При NESI 0-5 фамилна атопия се отчита при 33,3% от пациентите, при NESI 6-10 - при 21,1%, а при NESI над 10 - отново 33,3%. Разпределението е балансирано и без статистическа значимост ( $p = 0,651$ ). Следователно, и фамилната атопия не предсказва по-висок NESI резултат.

Нито личната, нито фамилната атопия се свързват с по-висок NESI резултат. Това предполага, че макар атопичната предразположеност да е често срещана при пациенти с нумуларна екзема, тя не е определящ фактор за тежестта на заболяването според обективната скала NESI. Други клинични и субективни показатели (напр. силен сърбеж, нарушения в съня, наличие на усложнения) вероятно имат по-голяма роля за високите NESI стойности.

Важен резултат е свързаността между NESI и засягането на ноктите- при NESI над 10 честотата е 33,3%, докато при ниски и средни стойности тя е едва 0-4,8% ( $p = 0,008$ ). Това предполага, че нокътното засягане е маркер за по-тежко заболяване.

Не се установява статистически значима връзка между NESI и засягането на косата, наличието на хоби, домашен любимец, употреба на алкохол или цигари, както и с фототипа.

Работното място обаче показва значима асоциация ( $p = 0,038$ )- пациенти с NESI над 10 по-често са без работа (66,7%) и по-рядко заети в офис (0%).

По отношение на субективните симптоми, по-висок NESI е свързан с по-силен сърбеж ( $p = 0,047$ ) и по-изразени смущения в съня ( $p = 0,022$ ), но не и със значима разлика в усещането за сухота на кожата ( $p = 0,695$ ). Това показва, че обективната тежест на заболяването корелира добре с определени субективни оплаквания, особено тези, които най-силно влошават качеството на живот.

Корелационен анализ на зависимостта между субективните симптоми (интензитет на сърбеж, нарушения на съня и усещане за сухота на кожата) и показателите за тежест на заболяването (NESI) и качеството на живот (DLQI):



Фигура 18. Корелационен анализ между субективните симптоми (сърбеж, нарушения на съня, сухота на кожата) и показателите за клинична тежест (NESI) и качество на живот (DLQI)(\*Spearman's rho; \*\* $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )

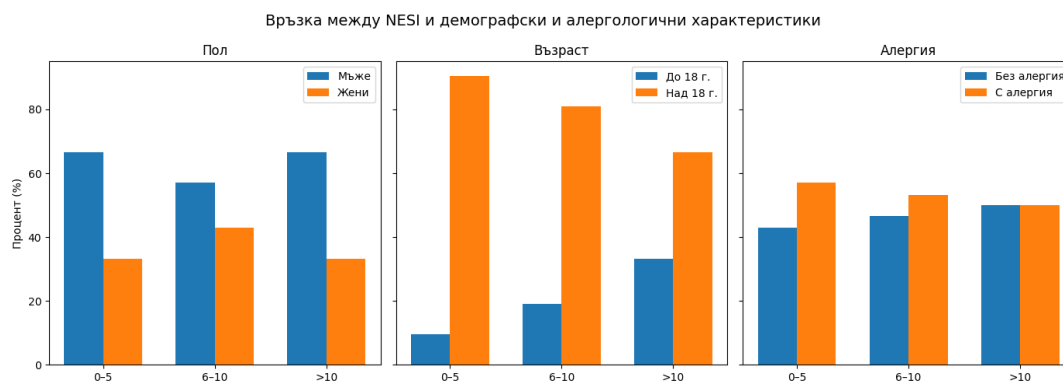
Данните от корелационния анализ показват, че субективното усещане за сърбеж е значимо свързано както с обективната тежест на заболяването (NESI), така и със субективното въздействие върху качеството на живот (DLQI). Корелацията между сърбеж и NESI е положителна и статистически значима ( $\rho = 0,376$ ;  $p < 0,01$ ), което означава, че при по-високи обективни стойности на тежест на нумуларната екзема пациентите отчитат и по-силен сърбеж. Още по-силна е връзката между сърбежа и DLQI ( $\rho = 0,636$ ;  $p < 0,01$ ), което потвърждава, че сърбежът е водещ фактор за влошаване на качеството на живот.

Сърбежът показва много висока корелация със смущенията в съня ( $\rho = 0,772$ ;  $p < 0,01$ ) - един от най-силните отчетени ефекти в анализа, което подчертава значимото му влияние върху нощния комфорт и възстановяване. Връзката между сърбеж и усещане за сухота на кожата е слаба и статистически незначима ( $\rho = 0,173$ ), което показва, че сухотата сама по себе си не винаги се възприема от пациентите като основен фактор за интензивността на сърбежа.

Смущенията в съня също са значимо свързани с по-високи стойности на DLQI ( $\rho = 0,534$ ;  $p < 0,01$ ) и по-висок NESI ( $\rho = 0,425$ ;  $p < 0,01$ ), както и умерена корелация със сухота на кожата ( $\rho = 0,301$ ;  $p < 0,05$ ). Това означава, че нощният дискомфорт е едновременно

обективно отражение на по-тежкото заболяване и субективен маркер за по-сериозно нарушено качество на живот.

Анализ на зависимостта между степента на тежест на заболяването, оценена чрез NESI, и демографските (пол, възраст) и алергологичните характеристики на пациентите – наличие на атопия и алергии:



Фигура 19. Връзка между клиничната тежест на нумуларната екзема (NESI) и демографските и алергологичните характеристики на пациентите (пол, възраст и наличие на алергия)

Анализът на връзката между по-високия NESI резултат и наличието на алергии, атопия, пол и възраст показва липса на статистически значими зависимости. При пациенти с установени алергии разпределението по NESI категории е практически идентично с това при пациенти без алергии ( $p = 0,947$ ), което означава, че наличието на алергия не предсказва по-тежка клинична картина на нумуларната екзема.

Също така, не се установява съществена връзка между пола и тежестта на заболяването – процентното разпределение на мъже и жени е сходно във всички NESI групи ( $p = 0,787$ ). Възрастовият анализ показва, че макар по-висок NESI резултат ( $>10$ ) се среща относително по-често при пациенти под 18 години (33,3% спрямо 66,7% при над 18 г.), разликата не достига статистическа значимост ( $p = 0,286$ ).

Тези резултати подсказват, че тежестта на заболяването, измерена с NESI, не е пряко обвързана с наличието на алергия, пола или възрастта, поне в рамките на тази извадка. По-значими предиктори за по-висок NESI според предходните анализи остават фактори като наличие на невропатия, инфекции и по-интензивни субективни симптоми (сърбеж, нарушения на съня).

**3.Проучване на резултатите, отчетени от пациента (PRO - patient reported outcomes) :**

- **Определяне на степента на сърбежа посредством визуално-цифрова скала (ВЦС)**
- **Определяне на степента на нарушение на съня посредством ВЦС**
- **Определяне на степента на сухота на кожата посредством ВЦС**
- **Определяне на качеството на живот на пациентите с нумуларна екзема посредством валидиран въпросник с 10 въпроса.**

Оценка на качеството на живот на пациенти с НД чрез Dermatology Life Quality Index (DLQI):  
Определяне по пол:

Таблица 6. DLQI при пациенти с НД според пола:

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max
DLQI (от 16г.)	Мъже	28	7,57	6,23	1,00	23,00
	Жени	17	11,00	7,15	3,00	24,00
	Общо	45	8,87	6,73	1,00	24,00

При пациентите с нумуларна екзема, оценката на качеството на живот чрез DLQI показва, че средната стойност за цялата група е 8,87, което попада в категорията „умерен ефект върху живота“. Когато се разгледа разпределението по пол, жените имат значително по-висок среден резултат (11,00) спрямо мъжете (7,57), което ги поставя на границата между „умерен“ и „много голям“ ефект. Това означава, че жените възприемат заболяването като по-сериозно нарушаващо ежедневието им- вероятно поради по-висока чувствителност към видимите кожни промени, по-силно изразен сърбеж или социално-психологически фактори.

Определяне на по възраст:

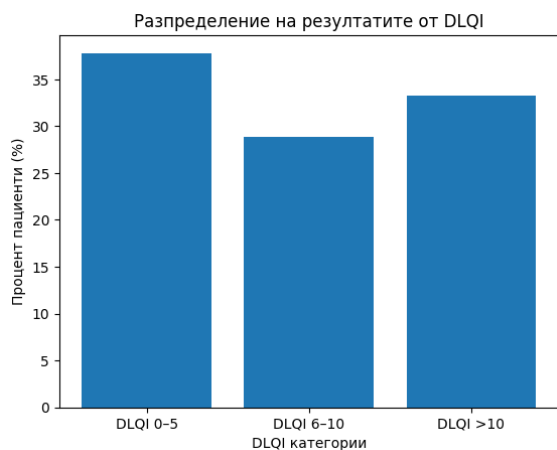
Таблица 7. Качество на живот (DLQI) според възрастовата група:

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Min	Max
DLQI (от 16г.)	До 18 г.	3	13,33	4,73	8,00	17,00
	Над 18 г.	42	8,55	6,78	1,00	24,00

Анализът по възраст показва, че пациентите под 18 години имат значително по-висок среден DLQI (13,33) в сравнение с тези над 18 години (8,55). Това означава, че при юношите

нумуларната екзема оказва „много голям ефект“ върху качеството на живот, докато при възрастните ефектът е „умерен“.

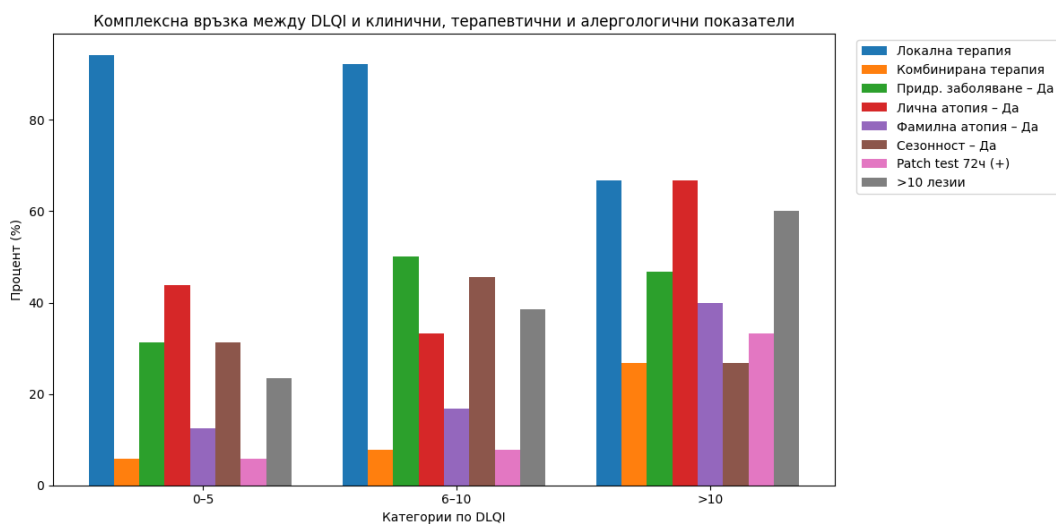
Разпределение на резултатите:



Фигура 20. Разпределение на резултатите от DLQI при пациенти с нумуларна екзема

Разпределението на резултатите по DLQI показва, че само 37,8% от пациентите с нумуларна екзема са с минимално или никакво нарушение на качеството на живот (DLQI 0–5). Около 28,9% попадат в диапазона 6-10, което отговаря на умерено засягане, а при 33,3% резултатът е над 10, което се свързва с много голямо влияние върху ежедневието. Така над 62% от пациентите съобщават за умерено до тежко нарушаване на качеството на живот, а при един от трима ефектът е особено изразен.

Анализ на връзката между характеристиките на протичане на заболяването (тип терапия, наличие на придружаващи заболявания, атопия, рецидиви, сезонност, резултати от пач тест и степен на дисеминация на лезиите) и степента на влошаване на качеството на живот, оценено чрез DLQI:



Фигура 21. Фактори, асоциирани със степента на увреждане на качеството на живот (DLQI)  
DLQI се дели на три категории:

- **0–5**: без или минимален ефект върху качеството на живот
- **6–10**: умерен ефект
- **над 10**: значителен ефект

Данните показват, че при пациентите с по-висок DLQI резултат (над 10) по-често се срещат фактори, насочващи към по-тежко или хронично протичане на нумуларната екзема, но статистическата значимост е ограничена и в някои случаи отсъства.

Пациентите с DLQI над 10 по-често са получавали системна терапия- 26,7% спрямо 5,9% при DLQI 0-5 и 7,7% при DLQI 6-10. Това подсказва, че по-тежко засегнатите пациенти по-често се нуждаят от интензификация на лечението. Наличието на придружаващи заболявания не показва статистически значима връзка с DLQI, въпреки че се среща при почти половината от пациентите с DLQI над 10 (46,7%). Личната атопия е по-честа при висок DLQI (66,7%) в сравнение с нисък (43,8%) или умерен (33,3%), а фамилната атопия също е по-изразена при висок DLQI (40% спрямо 12,5% при DLQI 0-5).

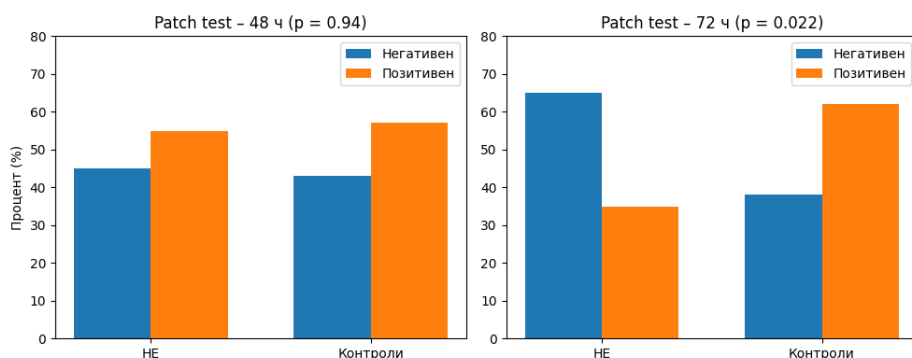
Сезонността не се асоциира значимо с DLQI, като разпределението е сходно във всички групи. При резултатите от пач теста, обаче, има тенденция: на 72-ия час позитивни реакции се срещат при 33,3% от пациентите с висок DLQI, което е значително по-често в сравнение с 5,9% при нисък DLQI и 7,7% при умерен ( $p = 0.066$ - близо до значимост). Това може да означава, че по-изразената алергична реактивност е свързана с по-голямо нарушение на качеството на живот.

От гледна точка на броя лезии, при DLQI над 10 доминират пациентите с над 10 лезии (60%), докато в групата с DLQI 0-5 това са само 23,5%. Това подкрепя връзката между разпространението на екземата и по-лошото качество на живот.

В обобщение- по-висок DLQI се асоциира с по-често системно лечение, по-честа лична и фамилна атопия, по-голям брой лезии и по-често позитивни реакции при пач тест. Макар много от тези зависимости да не са статистически значими, те очертават клиничен профил на пациент с по-тежка и хронична форма на заболяването, който е и с по-значимо нарушено качество на живот.

### 3. Определяне и анализ на контактната свръхчувствителност при пациенти с нумуларна екзема и сравнение и статистически анализ спрямо пациенти с други форми на дерматит.

Честота на контактна сенсibilизация (положителен резултат от Patch test): Иритативните реакции са отчетени като негативни.



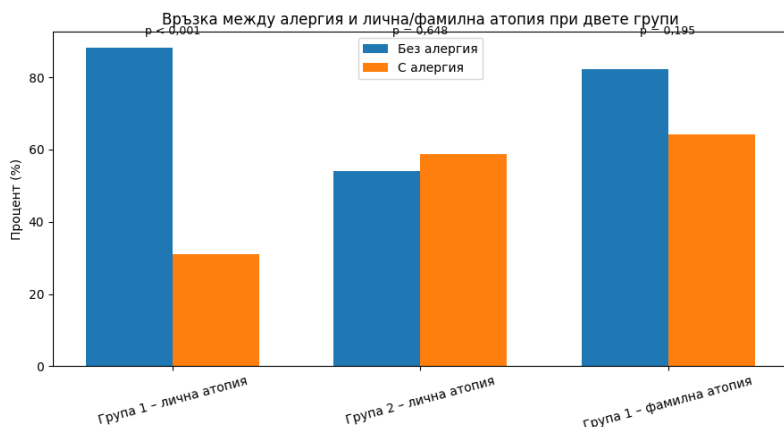
Фигура 22. Честота на контактна сенсibilизация (позитивен Patch test на 48-ия и 72-ия час) при пациенти с нумуларна екзема и друг вид дерматит

Анализът на резултатите от епикутанното тестване разкрива отчетливи различия в честотата и времевата динамика на контактната сенсibilизация при пациенти с нумуларна екзема и при пациенти с други видове дерматит. На 48-ия час честотата на контактна алергия е практически идентична между двете групи- 54.2% позитивни резултати в групата с нумуларна екзема и 55.0% в групата с други дерматити. Статистически анализ показва липса на значима разлика ( $p = 0.94$ ), което означава, че ранната кожна реактивност към контактни алергени не зависи от основната дерматологична диагноза.

На 72-ия час обаче се наблюдава съществено разминаване в честотата на контактна алергия между групите. Докато при пациентите с нумуларна екзема позитивните тестове намаляват до 34.8%, при пациентите с други дерматити честотата нараства до 61.0%. Тази

разлика достига статистическа значимост ( $p \approx 0.022$ ), което показва, че късните Т-клетъчно медиранни реакции са значително по-чести и по-изразени при пациенти с други дерматози.

Анализ на зависимостта между наличието на алергия и личната и семейната анамнеза за атопия при пациентите от двете изследвани групи:



Фигура 23. Връзка между наличието на алергия и личната и фамилната анамнеза за атопия при пациентите от двете изследвани групи

При анализа на връзката между наличието на алергия и атопичната предиспозиция се установяват отчетливи различия между пациентите с нумуларна екзема (НД) и тези с други дерматити.

При пациенти с нумуларна екзема данните показват, че 69% от алергичните пациенти имат лична атопия, докато само 11,8% от неалергичните съобщават за такава анамнеза. Установената зависимост е статистически значима ( $p < 0.001$ ), което потвърждава, че личната атопия представлява силен предиктор за наличие на алергия при пациенти с нумуларна екзема. Фамилната атопия също се среща по-често при алергичните пациенти, но без достигане на статистическа значимост ( $p = 0.195$ ).

При пациенти с други дерматити не се установява статистически значима връзка между личната атопия и наличието на алергия ( $p = 0.648$ ). Това предполага, че ролята на атопията като рисков фактор за развитие на контактна сенсibiliзация или друга алергия е по-изразена при нумуларната екзема, отколкото при другите клинични форми.

Средната продължителност на лечението на пациентите, които са имали контактна свръхчувствителност (положителен резултат при Patch test) и тези без:

Таблица 8. Средна продължителност на лечението при пациенти с и без контактна сенсibiliзация (положителен Patch test):

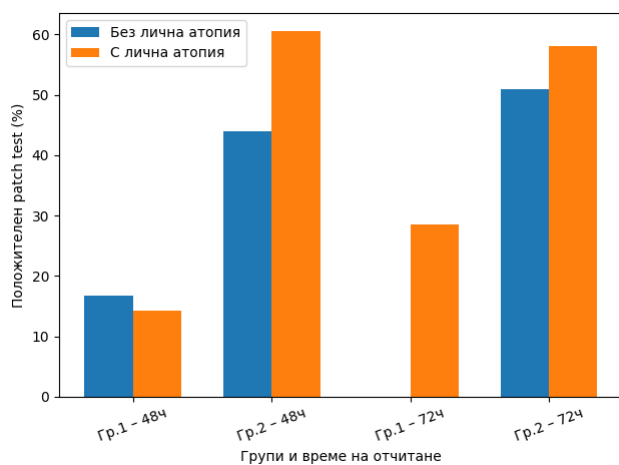
Група	Показател	алергия	N	Mean	SD	Min	Max	p
НД	време на Т (дни)	Не	17	11,41	3,02	7,00	14,00	0,001
		Да	24	153,17	590,31	7,00	2920,00	

При анализа на данните се установява, че наличието на контактна сенсibiliзация, доказана чрез положителен резултат от пач тест, е свързано с отчетливо по-дълга продължителност на лечението при пациенти с нумуларна екзема. Средната продължителност на терапията при тези пациенти е 153 дни, докато при пациентите без контактна сенсibiliзация тя е едва 11,4 дни. Разликата е статистически значима ( $p = 0.001$ ), наличието на сенсibiliзация е свързано с над 10-кратно по-продължително лечение което показва, че контактната сенсibiliзация е свързана с по-утежнен и по-продължителен ход на заболяването.

Анализ на личната и фамилната атопия като предразполагащи фактори за положителен резултат при пач тест:

Целта на анализа беше да се изследва връзката между атопията (лична и фамилна) и вероятността за положителна реакция при епикутанно тестване (Patch test) на 48-ия и 72-ия час. Оценката беше извършена отделно при пациентите с нумуларна екзема (Група 1) и при пациенти с други дерматити (Група 2).

Лична атопия:



Фигура 24. Връзка между личната атопия и положителния резултат от Patch test (48 ч и 72 ч) при пациенти с нумуларна екзема и други дерматити

## Група 1 (нумуларна екзема)

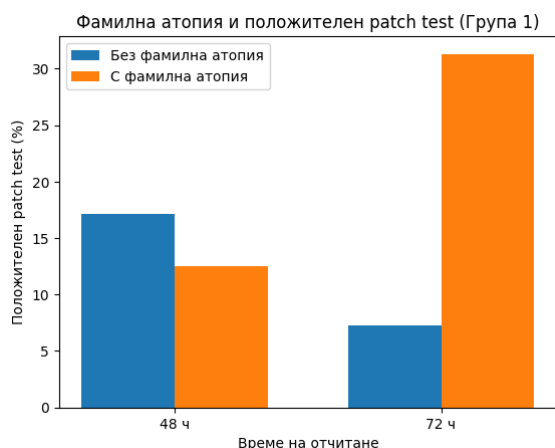
На 48-ия час не се установява статистически значима зависимост между личната атопия и резултата от Patch test ( $p = 0.802$ ). След 72 часа обаче се наблюдава значима връзка ( $p = 0.002$ )- 28,6% от пациентите с лична атопия са с позитивна реакция, докато нито един от пациентите без атопия не показва положителен резултат.

Тези данни показват, че при пациенти с нумуларна екзема личната атопия предразполага към по-чести късни (забавени) положителни реакции при Patch test. Това вероятно се дължи на особености в имунологичния отговор при атопичните индивиди, характеризиращ се с по-продължително активиране на клетъчно-медианите механизми на свръхчувствителност.

## Група 2 (други дерматити)

В тази група не се установява статистически значима зависимост между личната атопия и резултатите от Patch test, нито при 48-ия, нито при 72-ия час ( $p = 0.471$ ). Това показва, че влиянието на атопията върху тестовата реактивност е специфично за нумуларната екзема, но не и за другите форми на дерматит.

## Семейна атопия:

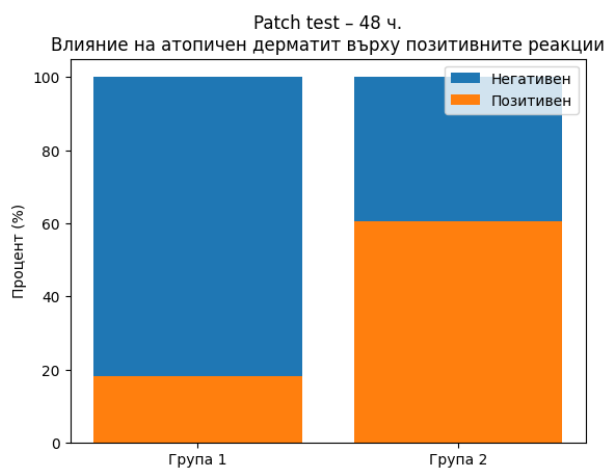


Фигура 25. Връзка между фамилната атопия и честотата на положителни резултати при Patch test на 48-ия и 72-ия час при пациенти с нумуларна екзема

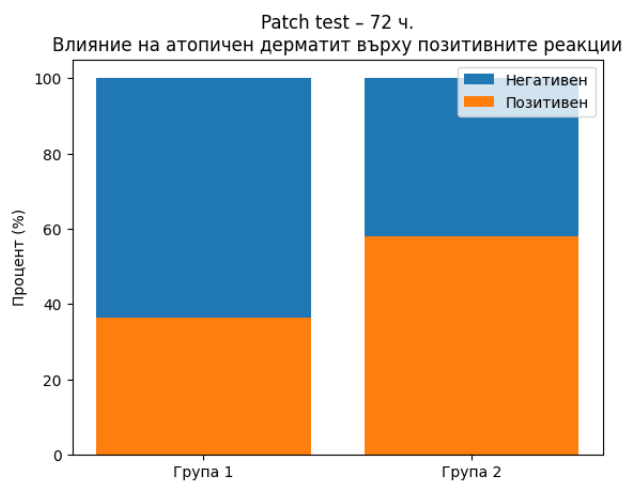
При пациентите с нумуларна екзема (Група 1) не се наблюдава значима връзка между фамилна атопия и резултатите от Patch test на 48-ия час ( $p = 0.670$ ). На 72-ия час обаче се установява статистически значима асоциация ( $p = 0.019$ )- 31,3% от пациентите с фамилна атопия имат положителен резултат, срещу само 7,3% от пациентите без фамилна анамнеза.

Тези резултати предполагат, че наследствената атопична предразположеност може да бъде фактор, свързан с по-късна и по-силно изразена реактивност при епикутанното тестване.

Оценка на влиянието на диагнозата atopичен дерматит върху честотата и силата на позитивните реакции при епикутанно тестване към контактни алергени при пациенти с нумуларна екзема и други видове дерматит:



Фигура 26. Влияние на диагнозата atopичен дерматит върху честотата на позитивните реакции при епикутанно тестване (Patch test) на 48-ия час при пациенти с нумуларна екзема и други дерматити.



Фигура 27. Влияние на диагнозата atopичен дерматит върху честотата на позитивните реакции при епикутанно тестване (Patch test) на 72-ия час при пациенти с нумуларна екзема и други дерматити.

Целта на анализа беше да се изследва дали наличието на atopичен дерматит (АД) оказва влияние върху честотата и интензитета на позитивните резултати при епикутанно тестване

към контактни алергени. Оценката беше проведена както при пациенти с нумуларна екзема (Група 1), така и при пациенти с други видове дерматити (Група 2).

При пациентите с нумуларна екзема не се установява статистически значима връзка между наличието на атопичен дерматит и резултатите от Patch test нито на 48-ия ( $p = 0.484$ ), нито на 72-ия час ( $p = 0.262$ ). Макар че при атопичните пациенти се наблюдава тенденция към по-чести позитивни реакции (20% на 48 ч. и 40% на 72 ч.) в сравнение с неатопичните (0% и 0% съответно), разликите не достигат статистическа значимост.

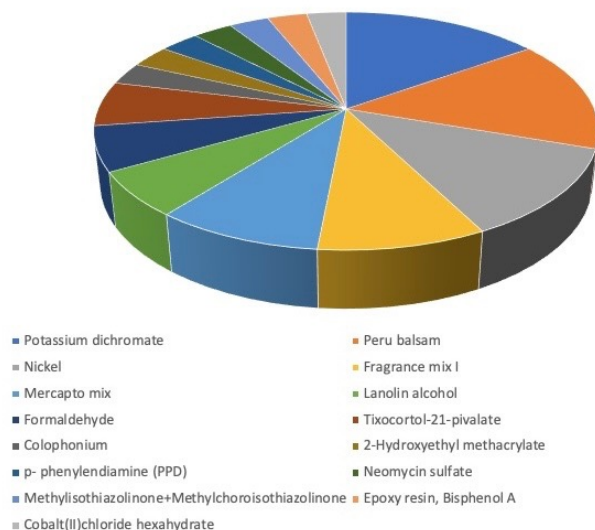
При пациентите от втората група се наблюдава статистически значима връзка между наличието на атопичен дерматит и позитивните реакции на 48-ия час ( $p = 0.036$ ). Позитивни резултати се установяват при 73.1% от атопичните пациенти, спрямо 41.2% при неатопичните. На 72-ия час тенденцията се запазва (65.4% срещу 47.1%), но връзката не достига статистическа значимост ( $p = 0.234$ ). Тези резултати показват, че при други форми на дерматит атопичният дерматит се свързва с по-висока вероятност за положителен Patch test, особено в ранната (48-часова) фаза. Това може да отразява повишена кожна реактивност или по-силна сенсибилизация при атопичните пациенти.

Според предоставените данни, диагнозата нумуларна екзема не показва статистически значимо влияние върху броя и силата на позитивните резултати при Patch test към дадени алергени- нито при отчитане на 48-ия час, нито на 72-ия час. Това означава, че наличието на НД само по себе си не увеличава вероятността за по-висок брой или по-силни реакции спрямо очакваното при случайна проява.

За разлика от това, при пациентите с други видове дерматит (група 2) се установява статистически значима връзка при отчитане на 48-ия час ( $p = 0,036$ ). Това показва, че при тях диагнозата е предиктор за по-висока честота на положителни реакции при Patch test, отвъд случаен ефект. При 72-часовото отчитане обаче значимост не се наблюдава ( $p = 0,234$ ).

НД не е съществен рисков фактор за по-силна Patch test реактивност, докато други форми на дерматит могат да бъдат свързани с повишена чувствителност, особено при ранното отчитане на теста.

Най-чести позитивни реакции от Patch test при пациенти с нумуларна екзема:



Фигура 28. Най – често срещани алергени при пациентите с НД

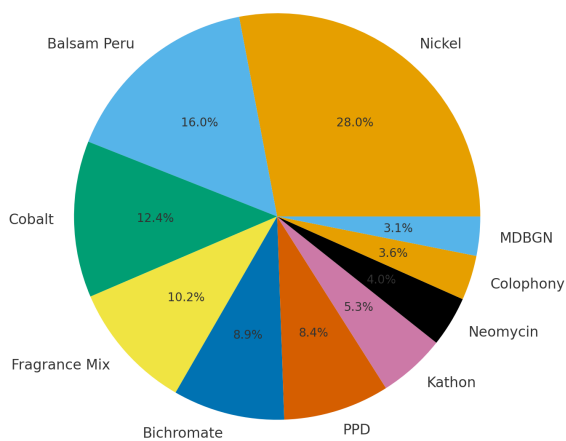
При пациентите с нумуларна екзема 66,67% от тестваните с епикутанен тест – Стандартна Европейска серия имат положителен резултат за алергия към един или повече алергени.

Най-честите положителни реакции са към Potassium dichromate, Peru balsam , Nickel, Fragrance mix I, Мерсапто мiх.

Най-често иритативна реакция се наблюдава към Cobalt.

Най-чести позитивни реакции от Patch test при пациенти с друг вид дерматит :

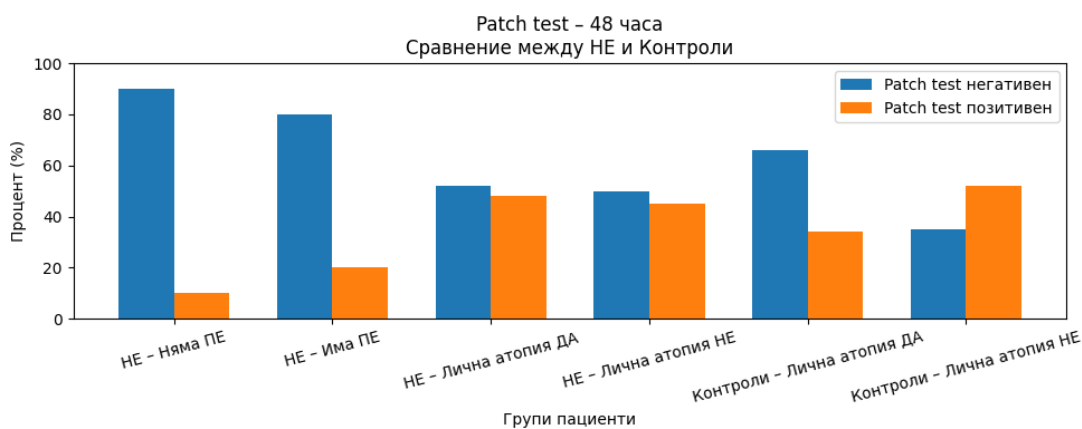
Най-чести контактни алергени – Pie Chart



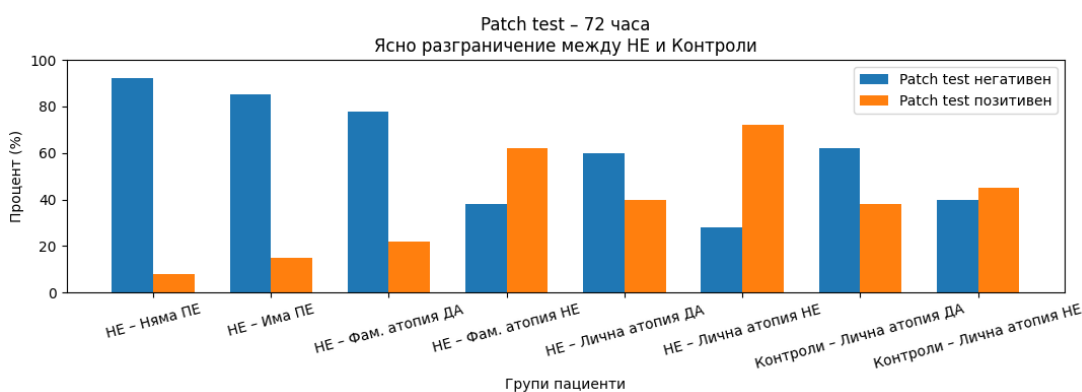
Фигура 29. Най-често срещани контактни алергени при пациентите с друг вид дерматит

Най-честият алерген е Nickel, последван от Balsam Peru , Cobalt , Fragrance mix/FM , както и Potassium dichromate.

Роля на атопичния статус като предразполагащ фактор за позитивен Patch test при пациенти с нумуларна екзема и други видове дерматит; засягане на нокти:



Фигура 30. Роля на личната и фамилната атопия и засягането на ноктите за позитивен Patch test на 48-ия час при пациенти с нумуларна екзема (Група 1) и други дерматити (Група 2)



Фигура 31. Връзка между атопичния статус, засягането на ноктите и честотата на позитивен Patch test на 72-ия час – сравнителен анализ между двете изследвани групи

При пациенти с нумуларна екзема наличието на контактна сенсibiliзация, потвърдена с позитивен Patch test, не е свързано с по-често засягане на ноктите. Както на 48-ия час ( $p = 0.297$ ), така и на 72-ия час ( $p = 0.509$ ) не се установява статистически значима връзка между тези два показателя. Това предполага, че засягането на ноктите при НД е по-скоро резултат от други клинични фактори, а не от контактна алергия.

Лична атопия:

В групата с НД, на 48-ия час няма връзка между личната атопия и позитивен Patch test ( $p = 0.802$ ). На 72-ия час обаче връзката е силно значима ( $p = 0.002$ ) – всички пациенти с позитивен тест имат лична атопия. Това показва, че при НД личната атопия е силен

предразполагащ фактор за късна (72 ч) контактна алергична реакция. В групата с други дерматити (Група 2) личната атопия не е статистически значим предиктор нито на 48 ч ( $p = 0.100$ ), нито на 72 ч ( $p = 0.471$ ).

Фамилна атопия:

При пациенти с НД, на 48-ия час няма значима връзка между фамилната атопия и резултата от Patch Test ( $p = 0.670$ ). На 72-рия час обаче се установява значима връзка ( $p = 0.019$ ), като пациентите с фамилна обремененост имат повече късни позитивни реакции. Това подкрепя хипотезата за генетична предиспозиция към контактна алергия, която се проявява по-късно.

### 5.Пилотни проучвания на серия от случаи на пациенти с НД- определяне на ролята на бактериалните антигени посредством интрадермални ин виво кожни тестове:

В таблица 9 са обобщени резултатите от нашето пилотно проучване

Таблица 9

пациент Т	IDT 20 минута	IDT 24 час	Patch test
1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus-a-haemolyticus</i> , <i>Streptococcus-b-haemolyticus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Няма положителен резултат
2	<i>Streptococcus-a-haemolyticus</i>	-	Methylisothiazolinone+Methyl choroisothiazolinone Methylisothiazolinone
3	<i>Streptococcus-a-haemolyticus</i>	-	Caine mix III Peru balsam Sesquiterpene lactone mix Tixocortol-21-pivalate
4	-	-	Lanolin Peru balsam
5	<i>Streptococcus-a-haemolyticus</i>	-	Methylisothiazolinone+Methyl choroisothiazolinone Methyldibromoglutaronitrile Methylisothiazolinone

## Обсъждане

Настоящият дисертационен труд цели да идентифицира и анализира основните етиопатогенетични фактори при нумуларната екзема както и да оцени обективната и субективна тежест на симптомите, и влиянието върху качеството на живот на пациента. Анализът върху контактната свръхчувствителност, наличието на атопия като предразполагащ фактор и ролята на бактериалните антигени в генезата на заболяването ще допълнят разбирането за комплексната, мултифакторна природа на НД. За част от изследваните показатели 84 пациенти с НД са сравнени със 100 контроли с други видове дерматит.

Анализът на демографските данни показва, че нумуларната екзема засяга пациенти във всички възрастови диапазони. Отличителна характеристика на НД в нашето изследване е хроничността- средната давност на симптомите е 115.2 дни с екстремен диапазон до 2190 дни, значително надхвърляща контролите, при които давността е средно 2.1 дни.

По отношение на броя лезии при пациентите НД се установява, че половината от тях имат над 10 лезии. Лезиите са множествени, тъй като основната патофизиология включва дифузно нарушение на епидермалната бариера, което предразполага кожата към развитие на мултифокални екзематозни промени. Този мултифокален модел се наблюдава при всички възрастови групи и не показва анатомична ограниченост до единична зона, което подсказва влияние на както системни, така и локални механизми, водещи до дисеминирано образуване на лезии.

Анализът на връзката между локализацията на кожните лезии и техния брой при пациентите с нумуларна екзема показва, че най-голям дял от пациентите с над 10 лезии са с множествена локализация- 60% от всички случаи в тази подгрупа, което показва, че разпространението на екземата в повече от една зона е силно свързано с по-изразен клиничен ход.

Сред пациентите с нумуларна екзема почти половината (48,3%) имат лична атопия. Фамилната атопия е по-рядко срещана (28,6%). Това показва, че значителен дял от пациентите с нумуларна екзема имат атопичен фон, което предполага потенциална роля в патогенезата.

Анализът на продължителността на заболяването показва, че атопията (лична или фамилна) не я удължава значимо при пациенти с НД. Честотата на рецидиви обаче е значително по-висока при пациенти с лична атопия в сравнение с неатопиците ( $p = 0,037$ ). Това показва, че личната атопия е значим фактор, предразполагащ към по-чести рецидиви, докато фамилната атопия не оказва съществено влияние, но това не води до повишена необходимост за болнично лечение.

Също така, според нашите резултати, наличието на атопия не се свързва с дисеминирани форми на заболяването. По отношение на локализацията на лезиите при лична атопия най-често са засегнати долните крайници (32,1%), следвани от множествено засягане (32,1%), а при неатопиците отново долните крайници са засегнати най-често (36,7%), следвани от множествената локализация (26,7%). При фамилна атопия се наблюдава различен модел- лезиите са по-често локализиращи по горните крайници, липсва засягане на цялото тяло, което е статистически значимо ( $p = 0,027$ ). Това показва, че фамилната атопия предразполага към по-локализирана форма на заболяването, най-вече засягаща горните крайници.

Личната атопия е силно свързана с наличието на придружаващи алергии- 90,9% от пациентите с атопия имат алергия, докато само 37,5% от неатопиците съобщават такава ( $p < 0,001$ ). Не се открива връзка между атопията и засягането на нокти, косата, наличието на инфекции или феномена на Кьобнер.

Макар локалната терапия да е основен метод на лечение при по-голямата част от пациентите, съществува подгрупа от приблизително една шеста от пациентите, при които заболяването протича по-тежко и изисква системна терапия или фототерапия. Анализът показва, че пациентите, лекувани само с локална терапия, имат по-дълга средна продължителност на лечение (81,4 дни), в сравнение с тези, които получават комбинирана терапия със системни средства (40,4 дни) или фототерапия (12 дни).

От анализа на данните на нашето проучване стява ясно, че придружаващите заболявания и варикозата не показват убедителна връзка с тежестта на заболяването, но наличието на невропатия и особено на инфекции е ясно асоциирано с по-агресивно лечение, по-продължителен терапевтичен курс и вероятно с по-висок риск от рецидиви.

Данните показват, че пациентите, които провеждат терапия за придружаващо заболяване, имат сходен среден брой рецидиви на нумуларната екзема (1,42 рецидива/година) в сравнение с тези без такава терапия (1,53 рецидива/година), като разликата не е статистически значима ( $p = 0.980$ ). Въпреки това, продължителността на лечението при тях е значително по-кратка- средно 17,32 дни срещу 111,85 дни при пациентите без придружаваща терапия ( $p = 0.947$ , но с отчетлива клинична тенденция).

При пациентите с нумуларна екзема, оценката на качеството на живот чрез DLQI показва, че средната стойност за цялата група е 8,87, което попада в категорията „умерен ефект върху живота“. Жените имат значително по-висок среден резултат (11,00) спрямо мъжете (7,57), което ги поставя на границата между „умерен“ и „много голям“ ефект. Разпределението на резултатите по DLQI показва, че над 62% от пациентите съобщават за „умерено“ до „тежко“ нарушаване на качеството на живот, а при един от трима ефектът е особено изразен.

Данните на нашето проучване показват, че пациентите с DLQI над 10 имат средна давност на заболяването от 29,27 дни, което е приблизително с 30% по-дълго от тази при групата с DLQI 0-5 (22,38 дни) и значително над стойността при DLQI 6-10 (17,46 дни). Наблюдава се ясна клинична тенденция: по-високото нарушение на качеството на живот е свързано с по-продължителен ход на заболяването.

Според получените резултати по-високият DLQI се асоциира по-често със системно лечение, по-честа лична и фамилна атопия, по-голям брой лезии и по-често позитивни реакции при пач тест. Макар много от тези зависимости да не са статистически значими, те очертават клиничен профил на пациент с по-тежка и хронична форма на заболяването, който е и с по-значимо нарушено качество на живот. Това може да се тълкува като отражение на болестен фенотип с по-силен възпалителен отговор и по-труден контрол върху симптомите, при който НД не е излолирано локално кожно възпаление, а хронично комплексно нарушение. Почестото приложение на системно лечение при пациентите с висок DLQI вероятно не е първичен фактор, а клинична последица от по-тежко заболяване с рецидивиращ ход, при което локалната терапия достига лимит на ефективност. Това подкрепя идеята, че DLQI маркира подгрупата, която има нужда от по-интензивна терапия. Асоциирането на висок DLQI с лична и фамилна атопия, чести позитивни patch test реакции и голям брой лезии подсказва, че при част от пациентите НД вероятно се развива върху предварително имунологично „подготвено поле“, при което бариерната кожна дисфункция и атопичната имунна регулация могат да улеснят хронифицирането на възпалението. Тези данни очертават клиничен профил на пациент с НД труден за контрол, при които високият DLQI отразява: склонност към хроничност и рецидивирание, повишена реактивност към контактни алергени, склонност към дисеминация на лезии и нужда от интензифициране на терапията.

Що се отнася до обективната оценка на тежестта на НД, показателят Nummular Eczema Severity Index (NESI) е използван. Средните стойности на NESI показват, че тежестта на заболяването е почти еднаква при мъже и жени (съответно 7,00 и 7,11). Това означава, че по обективна скала заболяването протича със сходна интензивност и при двата пола, независимо от субективната оценка за качеството на живот, която както видяхме при DLQI, е по-висока при жените. Пациентите под 18 години имат среден NESI резултат от 9,11, което е осезаемо по-високо от този при възрастните - 6,60. Възможно е причината да е по-активен имунен отговор, нарушена кожна бариера или по-голяма склонност към обостряния в детска възраст.

По-високият NESI резултат е ясно свързан с по-лошо качество на живот при пациентите с нумуларна екзема. Пациентите с NESI над 10 имат DLQI > 10 в 71,4% от случаите, което означава, че обективно по-тежките форми на заболяването водят и до по-сериозно субективно страдание и функционални ограничения. За сметка на това, NESI резултатът не показва връзка

с честотата на контактна сенсibiliзация, измерена чрез позитивен Patch Test на 48 и 72 час. Това значи че, NESI може да се използва като надежден индикатор за очаквано влошаване на качеството на живот, но не и като маркер за вероятността от контактна сенсibiliзация.

Що се отнася до субективните симптоми, докладвани от пациента, резултатите показват, че по-високият NESI резултат е значимо свързан с по-силен сърбеж и по-големи нарушения в съня, но не и със субективното усещане за сухота на кожата.

Анализът на връзките между NESI резултата и различни клинични, анамнестични и поведенчески фактори показва няколко съществени тенденции и статистически значими зависимости:

- При системна терапия и фототерапия делът на пациентите с висок NESI над 10 е по-голям. Това показва, че NESI може да служи като ориентир за вероятността от интензификация на лечението.

- Нокътното засягане е маркер за по-тежко заболяване. При NESI над 10 честотата е 33,3%, докато при ниски и средни стойности тя е едва 0-4,8% ( $p = 0,008$ )

-по-висок NESI е свързан с по-силен сърбеж ( $p = 0,047$ )

-по-висок NESI е свързан с по-изразени смущения в съня ( $p = 0,022$ ) Това показва, че обективната тежест на заболяването корелира добре с определени субективни оплаквания.

Сърбежът се явява централен симптом, който е едновременно индикатор за по-висока клинична тежест (NESI) и основен детерминант на по-лошо качество на живот (DLQI), с пряк ефект върху съня. Това го поставя сред водещите приоритети при терапевтичното планиране и проследяване на пациентите с нумуларна екзема.

Честотата на алергиите е висока и при двете групи- общо 63.8% от всички пациенти имат някаква форма на алергия, без значима разлика между пациенти с НД (група 1) и други дерматити (група 2). При отчитането на епикутанния тест на 48-ия час няма съществена разлика в честотата на контактна сенсibiliзация между двете групи. Получените резултати показват, че основната диагноза не влияе върху ранната честота на позитивни Patch test реакции, но оказва ясно влияние върху тяхната късна изява. Пациентите с други форми на дерматит демонстрират значително по-висока честота на контактна сенсibiliзация при 72-часово отчитане в сравнение с тези с нумуларна екзема. Докато при пациентите с нумуларна екзема позитивните тестове намаляват до 34.8%, при пациентите с други дерматити честотата нараства до 61.0%. Тази разлика достига статистическа значимост ( $p \approx 0.022$ ). Това от своя страна говори за по-продължителна активност на клетъчния имуноен отговор. При НД контактната сенсibiliзация може да е налична, но най-вероятно играе роля като допълнителен, а не централен и персистиращ патогенетичен механизъм.

Нашият анализ показва интересна зависимост- наличието на контактна сенсibiliзация, доказана чрез положителен резултат от Patch test, е свързано с отчетливо по-дълга продължителност на лечението при пациенти с нумуларна екзема. Средната продължителност на терапията при тези пациенти е 153 дни, докато при пациентите без контактна сенсibiliзация тя е едва 11,4 дни. Разликата е статистически значима ( $p = 0.001$ ), наличието на сенсibiliзация е свързано с над 10-кратно по-продължително лечение което показва, че контактната сенсibiliзация е свързана с по-утежнен и по-продължителен ход на заболяването.

При пациентите с НД най-честите положителни реакции бяха към калиев бихромат, перувиански балсам, никел сулфат и парфюмен микс . Най-често иритативни реакции се установиха към кобалт хлорид. При пациентите от група 2 (с друг вид дерматит) тенденцията се запазва : най -честият алерген е никел сулфат , следван от перувиански балсам , кобалт, парфюмен микс и калиев бихромат.

При анализа на връзката между наличието на алергия и atopичната предиспозиция се установяват отчетливи различия между пациентите с нумуларна екзема и тези с други дерматити. При пациенти с нумуларна екзема данните показват, че 69% от алергичните пациенти имат лична atopия, докато само 11,8% от неалергичните съобщават за такава анамнеза. Резултатите ясно показват, че при пациенти с нумуларна екзема личната atopия е силно свързана с наличието на алергия ( $p < 0.001$ ), докато при други дерматити такава зависимост не се наблюдава. Семейната анамнеза за atopия не се доказва като статистически значим фактор за наличие на алергия в нито една от разглежданите групи.

При анализа на връзката на личната и фамилната atopия като предразполагащ фактор за положителен резултат при Patch test, нашето проучване показва интересни резултати. В групата с пациенти с НД на 48-ия час не се установи статистически значима зависимост между личната atopия и резултата от Patch test ( $p = 0.802$ ). След 72 часа обаче се наблюдава значима връзка ( $p = 0.002$ )- 28,6% от пациентите с лична atopия са с позитивна реакция, докато нито един от пациентите без atopия не показва положителен резултат. Тези данни показват, че при пациенти с нумуларна екзема личната atopия предразполага към по-чести късни (забавени) положителни реакции при Patch test. По отношения на семейната atopия се открива същата зависимост- при пациентите с НД на 48-ия час не се наблюдава значима връзка между фамилната atopия и резултатите от епикутанното тестване. На 72-ия час обаче се установява статистически значима асоциация ( $p = 0.019$ )- 31,3% от пациентите с фамилна atopия имат положителен резултат, срещу само 7,3% от пациентите без фамилна анамнеза. При пациентите с нумуларна екзема, както личната, така и фамилната atopия значимо повишават вероятността за положителен резултат при Patch test, особено при отчитане на реакциите след 72 часа. При

пациентите с други дерматити не се установяват статистически значими зависимости между атопия и резултатите от тестването. Това потвърждава, че атопичната предразположеност е специфичен рисков фактор при нумуларната екзема, свързан с повишена чувствителност и по-продължителен имуен отговор към контактни алергени. Атопията, особено личната, при пациенти с НД предразполага към развитие на сенсibiliзация и повишава вероятността от положителен резултат от Patch test. Тя не е специфична единствено за НД, но е утежняващ фактор в хода на заболяването. Фамилната атопия, от своя страна, е предиктор за по-късна позитивност на Patch test.

С цел определяне на ролята на бактериалните антигени в патогенезата на нумуларната екзема, проведохме изследване с 5 пациенти, на които беше направен интрадермален тест (ИДТ) с бактериални антигени на *Streptococcus-a-haemolyticus*, *Streptococcus-b-haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. Свърхчувствителността към бактериални антигени, особено към стафилококи и микрококи, се асоциира с патогенезата и обострянето на нумуларната екзема. Нещо повече, липсата на антимикробни IgE-антитела при пациенти с нисък общ серумен IgE подкрепя хипотезата, че механизмите на бактериална хиперсензитивност при нумуларната екзема не са доминирани от алергия от I тип, а от не-IgE-зависими клетъчни и комплемент-медирирани възпалителни взаимодействия.

Нумуларната екзема е мултифакторно заболяване с общи характеристики с атопичния дерматит, при което обаче контактната алергия и свърхчувствителността към бактериални антигени имат роля в сложния патогенетичен механизъм. Допълнителни проучвания са нужни за прецизно стратифициране на болестните фенотипове с цел по-добро прогнозиране на хода на заболяването и избор на оптимален, индивидуализиран терапевтичен план. Нумуларната екзема влошава качеството на живот на пациента, а проведеното изследване показва, че хроничният сърбеж, рецидивите и множествените кожни лезии имат пряк психосоциален и функционален отпечатък, което налага интегриране на оценката за качество на живот като ключов компонент в диагностично-терапевтичния алгоритъм и лечебните стратегии.

## Изводи

1. Демографският профил на пациента с НД се характеризира с преобладаване на мъже (66.6% спрямо 33.3% жени), за разлика от пациентите с друг вид дерматит, при които доминират жените (76% спрямо 24% мъже), както и с по-висока средна възраст (43.86 години срещу 39.07 години). Най-често срещаният фототип при пациентите с НД е фототип 3 (53.3%), следван от фототип 4, а по отношение на заетостта при тях по-голям дял не работят (36.8%) или работят от къщи (5.3%), докато при пациентите с друг вид дерматит преобладава офисната заетост (76%).
2. Наличието на лична и фамилна атопия има съществено значение за клиничния ход и алергологичния профил на пациентите, като и двата фактора значимо повишават вероятността за положителен епикутанен тест, особено при късното отчитане на реакциите след 72 часа; личната атопия се асоциира с по-чести рецидиви и наличие на придружаващи алергии, без връзка с по-дисеминирани форми на заболяването, докато фамилната атопия предразполага към по-локализирана клинична изява, най-често засягаща горните крайници и със сезонно обостряне, без да увеличава честотата на рецидиви или съпътстващите алергии.
3. 16,7% от пациентите са със с тежко протичащо заболяване – изискват системна или фототерапия.
4. Скалата NESI успешно разграничава пациенти с различна тежест на заболяването, като по-високите стойности се асоциират с по-лошо качество на живот и по-силен сърбеж, без връзка със субективното усещане за сухота на кожата, и може да служи като ориентир за вероятността от интензификация на лечението.
5. Сърбежът се явява централен симптом, който е едновременно индикатор за по-висока клинична тежест (NESI) и основен детерминант на по-лошо качество на живот (DLQI), с пряк ефект върху съня. Това го поставя сред водещите приоритети при терапевтичното планиране и проследяване на пациентите с нумуларна екзема.
6. По-високото нарушение на качеството на живот е свързано с по-продължителен ход на заболяването. По-високият DLQI се асоциира по-често със системно лечение, по-честа лична и фамилна атопия, по-голям брой лезии и по-често позитивни реакции при пач тест.
7. Сухотата на кожата се възприема като проблем независимо от тежестта на заболяването.
8. Наличието на контактна сенсibiliзация, доказана чрез положителен резултат от епикутанен (пач) тест, е свързано с отчетливо по-дълга продължителност на лечението.

9. Наличието на контактна сенсibilизация при пациенти с НД е свързано с по-широко разпространение на лезиите, включително генерализирана форма.
10. Сврѣхчувствителността към бактериални антигени се регистрира при 4 от 5 пациента на 20 мин и на 24-и час, като реакциите към стрептококовите антигени са най-чести.

## Приноси:

### Научно-теоретични:

1. За първи път се провежда проучване със системен характер върху етиопатогенетичните фактори при нумуларна екзема.
2. Изясняват се елементи на епидемиологията и демографските характеристики на заболяването в България.
3. Разкрива се дискутираната роля на атопичната диатеза за развитието на НД.
4. Първи научни данни, отнасящи се до качеството на живот на пациенти с нумуларна екзема.
5. Допълване и обогатяване на научните данни за контактната свръхчувствителност при НД.

### Научно-практични:

1. Въвеждане в клиничната практика на NESI (Nummular eczema Severity Index).
2. Пионери при международни проучвания върху PRO (patient reported outcomes- Резултати, докладвани от пациентите) - субективни симптоми на пациенти с нумуларна екзема.
3. Разкриване на ролята на DLQI като предиктор за включване на системна или фототерапия.
4. Определяне на сърбежа като централен симптом, който е едновременно индикатор за по-висока клинична тежест (NESI) и основен детерминант на по-лошо качество на живот (DLQI), с пряк ефект върху съня.
5. Отчитане на калиев бихромат, перувиански балсам и никел като най-честите контактни сенсibiliзатори при пациенти с НД.
6. Пилотни проучвания върху ролята на бактериите като суперантиген при нумуларна екзема.

### **Публикации свързани с темата на дисертационния труд:**

1. **Yaneva M**, Demerdjieva Z, Darlenski R. Adverse skin reactions to metformin: a case report and mini review. *European Medical Journal Dermatology*. 2020;8(1):50-53. Abstract No. AR5.
2. **Янева М**, Казанджиева Ж. Контактен дерматит от биберон. *Дерматология и Венерология*. 2022;61(2):39-42.
3. **Янева М**, Дърленски Р, Демерджиева З. Лечебно-диагностичен подход при пациенти с нумуларна екзема. *Med Info*. 2022;4:42-45.
4. **Янева М**, Дърленски Р, Казанджиева Ж. Нови хоризонти в лекарствената терапия на атопичния дерматит. *Дерматология и Венерология*. 2021;60(1):32-36.
5. **Янева М**, Дърленски Р. Нумуларна екзема- факти и предизвикателства. *Дерматология и Венерология*. 2020; 59(3):13-24.

### **Участия в научни проекти по темата на дисертационния труд:**

#### Участие на международни конференции и конгреси:

1. **Yaneva M**, Kotevska B, Demerdjieva Z, Darlenski R. Allergy to bacterial haptens in a patient with nummular eczema. 17-ти Пролетен Симпозиум на Европейската Академия по Дерматология и Венерология (EADV), 12-14 май 2022, Любляна, Словения (постер)
2. **Yaneva M**, Demerdjieva Z, Darlenski R. Generalized erythema annulare maybe induced by metformin. 29-ти Конгрес на Европейската Академия по Дерматология и Венерология (EADV), 29-31 октомври 2020
3. **Yaneva M.**, Goncharova A., Radeva I., Tzvetkova N., Demerdjieva Z., Darlenski R. Is Atopy a predisposing factor for contact hypersensitivity – results from patch testing unit of 200 consecutive patients. EAACI Congress 2019 of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal (постер и устна презентация)

#### Участие на конференции и конгреси в България:

4. **Янева М**. Чувствителна и реактивна кожа в естетичната дерматология. Конференция по Дерматоалергология и Имуномедирирани възпалителни заболявания/Лятно практическо училище по дерматоалергология, 25-27 април 2025, Пловдив, България
5. **Янева М**, Ханджиева-Дърленска Т, Дърленски Р. Забавена кожна свръхчувствителност към liraglutide за лечение на затлъстяване. Конгрес по Клинична Дерматология- Софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“, 3-6 ноември 2023, София, България

6. **Янева М**, Казанджиева Ж. “Алергия към акрилати несвързана с маникюр” Конгрес по Клинична Дерматология- Софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“, 3-6 ноември 2023, София, България

7. **Янева М**, Казанджиева Ж, Хитова М, Цанков Н. Алергия към акрилати- дългият път към диагнозата- 29-ти Конгрес по Клинична Дерматология- Софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“, 4-7 ноември 2021, София (устна презентация)

## **Резюме/Summary**

### **Background:**

Nummular eczema is a chronic, relapsing inflammatory skin disease characterized by coin-shaped pruritic lesions and a heterogeneous clinical course. Despite its relatively frequent occurrence in dermatological practice, its etiopathogenesis remains incompletely understood, which complicates diagnosis, treatment, and long-term disease control.

### **Aim:**

The aim of this study was to investigate the main etiopathogenetic factors associated with nummular eczema, to evaluate disease severity, patient-reported outcomes, and quality of life impairment, and to analyze the role of contact hypersensitivity, atopy, and bacterial antigens in disease expression and progression.

### **Methods:**

An observational cross-sectional study was conducted at a tertiary dermatology clinic. A total of 184 patients were included, comprising 84 patients with nummular eczema and 100 patients with other types of dermatitis as a control group. Clinical, epidemiological, and demographic data were collected using questionnaires and standardized dermatological assessment. Disease severity was evaluated using the Nummular Eczema Severity Index (NESI). Patient-reported outcomes included itch intensity, sleep disturbance, skin dryness, and quality of life assessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Contact hypersensitivity was assessed through patch testing with the European baseline series. Pilot studies investigated the role of bacterial sensitization using intradermal *in vivo* tests with bacterial antigens. Statistical analysis was carried out using SPSS software.

### **Results:**

Nummular eczema affected both sexes equally and most commonly involved the lower extremities, frequently presenting with multiple lesions and a chronic-recurrent course. Disease severity, assessed by NESI, showed a significant correlation with impaired quality of life but not with the presence of contact hypersensitivity. Personal atopy was associated with more frequent disease relapses and a higher prevalence of concomitant allergic conditions, while family atopy showed a more limited influence. Contact hypersensitivity was identified in a substantial proportion of patients, with potassium dichromate, nickel, and Peru balsam being the most frequent sensitizers. Atopic predisposition influenced disease course and relapse frequency, while bacterial sensitization appeared to contribute to disease persistence and exacerbation in selected cases.

**Conclusions:**

Nummular eczema is a multifactorial disease influenced by individual predisposition, immunological mechanisms, and environmental factors. Disease severity is closely linked to patient-reported burden and quality of life impairment. Comprehensive diagnostic evaluation, including assessment of atopy, contact hypersensitivity, and bacterial factors, is essential for individualized management and improved disease control.