

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ

Колос Ю.В., Лукьянов А.М.

Белорусский государственный медицинский университет

Цель: оценить надежность (intra- и inter-rater reliability) и конвергентную валидность (convergent validity) индекса площади поражения при пузырчатке (PDAI) и балльной оценки тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS) в объективизации степени тяжести течения пузырчатки.

Материал и методы: результаты оценки индексов PDAI, ABSIS, PGA оценивали у пациентов с диагнозами: «L 10.0 Вульгарная пузырчатка» (n=14), «L 10.1 Вегетирующая пузырчатка» (n=2), «L 10.4 Эритематозная пузырчатка» (n=4), проходивших лечение в стационаре УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска за период октябрь 2011 г. – февраль 2013 г.

Критерии постановки диагноза: клинические (в том числе определение симптома Никольского), цитологические (обнаружение акантолитических клеток, метод Тцанка), патоморфологические, а также результаты непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) с использованием тест-системы IMMSO ImmuGlo Skin (IC/BMZ) Antibody (США).

Определение индексов PDAI, ABSIS, PGA проводили три врача-дерматовенеролога независимо друг от друга дважды в течение дня.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. и SPSS Statistics 17.0.

Для оценки внутриэкспертной (intra-rater reliability) и межэкспертной надежности (inter-rater reliability) индексов определяли внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC – intraclass correlation coefficient) с использованием однократной случайной модели (one-way random-effect model) с 95% доверительным интервалом (95% CI).

Для оценки конвергентной валидности (convergent validity) индексов PDAI и ABSIS проводили анализ их ассоциации со шкалой PGA с использованием непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена.

Результаты: Параметры распределения результатов оценки индексов PDAI и ABSIS показали, что пациенты, участвовавшие в исследовании, имели легкое или среднетяжелое течение заболевания.

Значения индекса ABSIS (общий) характеризовались ненормальным распределением ($p < 0,05$). Минимальные и максимальные значения варьировали от 0 до 39,5 баллов из 206 возможных. Медиана составила 16 баллов, интерквартильный размах от 3,5 до 30,75 баллов.

Значения индекса PDAI (общий) характеризовались нормальным распределением ($p > 0,05$). Минимальные и максимальные значения

варьировали от 0 до 42 баллов из 263 возможных. Медиана составила 15 баллов, интерквартильный размах от 4,5 до 23,5 баллов.

Оценка внутриэкспертной надежности индексов (intra-rater reliability) показала более высокую воспроизводимость индекса PDAI (общий) по сравнению с индексом ABSIS(общий) и PGA при повторных проведениях теста: внутриклассовый коэффициент корреляции с 95% доверительным интервалом (ICC [95% CI]) составил 0,97 [0,94-0,99] для PDAI(общий) по сравнению с 0,87[0,7-0,95] для ABSIS (общий) и 0,77 [0,15-0,92] для PGA.

Большинство затруднений при повторной оценке индексов ABSIS и PDAI возникло при определении подиндекса ABSIS(кожа) (ICC [95% CI] - 0,87 [0,70-0,95]), что, вероятно, связано со сложностью определения площади поражения кожи, а также PDAI (вторичные изменения) (ICC [95% CI] - 0,86 [0,70-0,94]), в то время как остальные подиндексы показали хорошую воспроизводимость.

Оценка межэкспертной надежности (inter-rater reliability) индексов ABSIS (общий) и PDAI (общий) показала сопоставимые результаты: внутриклассовый коэффициент корреляции с 95% доверительным интервалом (ICC [95% CI]) составил 0,88 [0,77-0,95] для PDAI (общий) и 0,84[0,70-0,93] для ABSIS (общий). Вновь наибольшие разногласия между экспертами наблюдались при оценке подиндекса ABSIS (кожа) (ICC [95% CI] - 0,57 [0,35-0,80]), в то время как подиндекс PDAI (кожа) показал хорошие результаты (ICC [95% CI] - 0,84 [0,70-0,93]).

Индексы PDAI (общий) и ABSIS (общий) показали приемлемую конвергентную валидность (convergent validity). Анализ ассоциации индексов PDAI (общий) и ABSIS (общий) со шкалой «общей оценки врача» (PGA) с использованием непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена выявил прямую сильную статистически значимую корреляционную связь шкалы PGA с индексами PDAI (общий) и ABSIS (общий) ($\rho=0,75$, $p=0,000026$ – для ABSIS (общий) и PGA и $\rho=0,81$, $p=0,000001$ – для PDAI (общий) и PGA), то есть при возрастании значений индекса PGA наблюдалось возрастание значений индексов ABSIS (общий) и PDAI (общий). При этом более выражена была ассоциация индекса PDAI (общий) с PGA по сравнению с ассоциацией ABSIS (общий) и PGA.

Участие в исследовании пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания не позволяет проанализировать надежность и конвергентную валидность индексов PDAI и ABSIS в случае тяжелого течения пузырчатки, что требует дальнейшего набора материала.

Выводы: Объективизация степени тяжести течения заболевания с использованием соответствующих индексов должна быть неотъемлемой частью клинического обследования пациентов, страдающих пузырчаткой. Это необходимо для адекватного назначения терапии и оценки степени ответа на терапию, а также для возможности сравнения результатов научных исследований.

Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) является более надежным и воспроизводимым инструментом, чем балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS) для объективизации степени тяжести течения пузырчатки в случае легкого или среднетяжелого течения болезни.

Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) более ассоциирован с визуальным восприятием врачом (шкалой PGA) тяжести течения пузырчатки, чем балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS)

Необходимы дальнейшие исследования для разработки наиболее универсального инструмента для оценки степени тяжести течения пузырчатки.

Ключевые слова: пузырчатка, индексы тяжести, PDAI, ABSIS, надежность теста, конвергентная валидность теста.

Abstract: The objective of this study was to assess the reliability and convergent validity of the Pemphigus disease area index (PDAI) and the Autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS). A group of 3 dermatologists scored 20 patients with pemphigus to estimate the inter- and intra-rater reliability of the PDAI and the ABSIS. To assess convergent validity, these indexes were also correlated with the Physician's Global Assessment (PGA). Reliability studies demonstrated an intra-class correlation coefficient (ICC [95% CI]) for inter-rater reliability of 0,88 [0,77-0,95] for the PDAI and 0,84[0,70-0,93] for the ABSIS. Intra-rater test-retest reliability demonstrated an ICC of 0,97 [0,94-0,99] for the PDAI and 0,87[0,70-0,95] for the ABSIS. The PDAI also correlated more closely with the PGA. We conclude that the PDAI is more reproducible and correlates better with physician impression of disease than the ABSIS. Further research is necessary to develop the most universal tool for assessing the severity of pemphigus.

Несмотря на достаточно большие успехи в изучении патогенеза пузырчатки, разработанные алгоритмы диагностики и терапии заболевания, до сих пор не существует универсального и надежного инструмента для оценки степени тяжести течения данной патологии.

За последние 25 лет в различных исследованиях было представлено множество клинических индексов, шкал для объективизации степени тяжести течения пузырчатки [7-16]. Среди них:

1. Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI – Pemphigus Disease Area Index) [7,8].
2. Балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS - Autoimmune bullous skin disorder intensity score) [7-9,15].
3. Индекс площади поражения и тяжести пузырчатки (PAAS Pemphigus Area and Activity Score) [7,10].
4. Индекс активности при пузырчатке(PAS–Pemphigus activity score)[7].
5. Система градации для пузырчатки слизистой полости рта (Sops - Saraswat's oral pemphigus scoring) [7,11].

6. Индекс тяжести поражения при вульгарной пузырчатке (PVLSS – Pemphigus vulgaris lesion severity score) [7].
7. Система оценки Кумара (KSS - Kumar's scoring system) [7,12].
8. Система градации при пузырчатке Хармана (HPG - Harman's pemphigus grading) [14].
9. Система оценки Махаджана (MSS - Mahajan's scoring system) [7,13].
10. Шкала «общей оценки врачом» (PGA - Physician's Global Assessment) [8].
11. «Правило девяток» (Wallace's rule of nine) [8,16,23].

Наиболее простым индексом является шкала «общей оценки врачом» (Physician's Global Assessment) (рисунок 1).

Рисунок 1 – Шкала «общей оценки врачом».

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Состояние					Наиболее тяжелое					
здоровья					состояние					

Для определения степени тяжести течения заболевания врачу необходимо оценить состояние кожи пациента по шкале от 0 (отсутствие патологических изменений) до 10 баллов (наиболее тяжелое состояние кожи пациента) [8].

Данный индекс, часто используемый при псориазе, лимфоме кожи, экземе, дерматомиозите и других воспалительных заболеваниях кожи, является достаточно субъективным и не получил широкого распространения в случае пузырчатки [8, 17-20].

Наибольший клинический интерес представляют индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI – Pemphigus Disease Area Index – таблица 1) и балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS SCORING SHEET – Autoimmune bullous skin disorder intensity score – таблица 2).

Индекс PDAI был предложен в 2005 г. Международным комитетом по пузырчатке и учитывает активность патологического процесса в различных анатомических областях: коже туловища и конечностей, волосистой части головы, на слизистых оболочках. В зависимости от наличия, характера, размера и распространенности высыпаний в определенной анатомической области выставляется различное количество баллов от 0 до 10. Также данный индекс учитывает наличие (1 балл) или отсутствие (0 баллов) поствоспалительных изменений (поствоспалительной гиперпигментации или эритемы после разрешения высыпаний) на коже туловища, конечностей, волосистой части головы [7, 8].

Минимальное количество баллов – 0, максимальное (PDAI-общий) – 263, что отражает наиболее тяжелое течение заболевания, при этом до 250 баллов приходится на активность патологического процесса (до 120 баллов –

кожа, до 10 баллов – волосистая часть головы, до 120 баллов – слизистые оболочки) и до 13 баллов на оценку поствоспалительных изменений. Если в определенной анатомической области имеется 1-3 элемента, причем до 1 элемента более 2 см в диаметре, нет элементов более 6 см в диаметре, необходимо отдельно указывать количество таких элементов. При этом 1 элементу соответствует 1 балл, 2 элементам – 1,3 балла, 3 элементам – 1,6 баллов.

ABSIС – Балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (таблица 2) был предложен в 2007 г. Pfützе M. et al. ABSIS учитывает объективные показатели: площадь поражения, характер высыпаний на коже, наличие или отсутствие высыпаний на слизистой полости рта, а также субъективные показатели – степень дискомфорта пациента при приеме той или иной пищи [7-9, 15].

Минимальное количество баллов 0, максимальное – 206 (до 150 баллов – кожа, до 11 баллов – слизистая рта, до 45 баллов – степень дискомфорта пациента).

Ниже представлен пример расчета индексов PDAI и ABSIS (Таблица 1 и 2 соответственно).

Пациент Д., 50 лет, поступил в клинику с диагнозом: «L 10.0 Вульгарная пузырчатка». Status localis: патологический процесс носит распространенный характер. На коже шеи 2 мокнущие эрозии до 3 см в диаметре; на коже груди, живота – до 5 пузырей и эрозий 4-6 см в диаметре, на плечах и предплечьях – множественные пузыри, эрозии с экссудацией до 7 см в диаметре, на коже гениталий – 2 сухие эрозии – 1 и 2 см в диаметре. На коже спины и левого бедра – поствоспалительная гиперпигментация. На слизистой правой щеки – 2 эрозии до 3 см в диаметре, на слизистой нижней десны – 4 эрозии до 2 см в диаметре.

Субъективно: при употреблении в пищу белого хлеба, яблока или сырой моркови иногда отмечается болезненность, при употреблении в пищу жареного мяса – постоянно присутствует резкая болезненность во рту.

Таблица 1.

Пример расчета индекса PDAI			
	Активность патологического процесса		Вторичные изменения кожи
PDAI-кожа			
Анатомические области	Эрозии/пузыри или новые очаги эритемы: 0 баллов-отсутствуют; 1 балл – 1-3 элемента, причем до 1 элемента более 2см в диаметре, нет элементов более 6см в диаметре; 2 балла – 2-3 элемента, по крайней мере 2 элемента более 2см в диаметре, нет элементов более 6см в диаметре; 3 балла – более 3 элементов, нет элементов более 6см в диаметре;	Количество элементов (если менее 3)	Поствоспалительная гиперпигментация или эритема после разрешившихся высыпаний 0 баллов-отсутствует 1 балл-присутствует

	5 баллов – более 3 элементов, и/или по крайней мере 1 элемент более 6см в диаметре; 10 баллов – более 3 элементов, и/или по крайней мере 1 элемент более 16 см в диаметре или тотальное поражение		
Уши	0		0
Нос	0		0
Остальные области лица	0		0
Шея	2		0
Грудь	5		0
Живот	5		0
Спина/ягодицы	0		1
Кисти	0		0
Плечи+пред-плечья	5		0
Бедра+голени	0		1
Ступни	0		0
Гениталии	1,3	2	0
Σ баллов анатомических областей	18,3 (до 120 баллов)		2 (до 12 баллов)
PDAI-волосистая часть головы			
	Эрозии/пузыри или новые очаги эритемы: 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – в 1 квадранте; 2 балла – в 2 квадрантах; 3 балла – в 3 квадрантах; 4 балла – весь череп; 10 баллов – по крайней мере 1 элемент более 6см в диаметре	Количество элементов (если менее 3)	Поствоспалительная гиперпигментация или эритема после разрешившихся высыпаний 0 баллов-отсутствует 1 балл-присутствует
Подиндекс PDAI-волосистая часть головы	0 (до 10 баллов)		0 (до 1 балла)
Подиндекс PDAI (кожа) = Σ баллов анатомических областей + PDAI (волосистая часть головы) = 18,3			
PDAI-слизистые оболочки			
Анатомические области	Эрозии/пузыри: 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – 1 элемент; 2 балла – 2-3 элемента; 5 баллов – более 3 элементов или 2 элемента более 2 см в диаметре; 10 баллов – вся область	Количество элементов (если менее 3)	
Глаза	0		

Нос	0		
Слизистая щек	5		
Твердое небо	0		
Мягкое небо	0		
Слизистая верхних десен	0		
Слизистая нижних десен	5		
Язык	0		
Дно полости рта	0		
Слизистая губ	0		
Задняя стенка глотки	0		
Аногенитальная область	0		
Подиндекс PDAI (слизистые оболочки) = Σ баллов анатомических областей слизистых оболочек = 10 (до 120 баллов)			
Подиндекс PDAI (активность)= 18,3+ 0+10= 28,3 (до 250 баллов)		Подиндекс PDAI (вторичные изменения)= 2+0 = 2 (до 13 баллов)	
PDAI (общий) = PDAI (активность) + PDAI (вторичные изменения)= 28,3+2 =30,2 (до 263 баллов)			

Подиндекс PDAI (кожа) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке характера, количества, размера эрозий/пузырей или новых очагов эритемы в различных анатомических областях: так, в нашем примере в области шеи имеется 2 мокнущие эрозии до 3 см в диаметре, что соответствует 2 баллам, на коже груди, живота – до 5 пузырей и эрозий 4-6 см в диаметре – по 5 баллов, на плечах и предплечьях – множественные пузыри, эрозии с экссудацией до 7 см в диаметре – 5 баллов соответственно. Поскольку на коже гениталий имеется до 3 элементов, причем до 1 элемента более 2 см в диаметре, нет элементов более 6 см в диаметре - отдельно указываем количество таких элементов, в нашем случае - 2, выставляем количество баллов – 1,3. Суммируем, получаем подиндекс PDAI (кожа) - 18,3 балла.

Подиндекс PDAI (вторичные изменения) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке наличия или отсутствия поствоспалительной гиперпигментации или эритемы после разрешившихся высыпаний. В нашем случае – 2 балла (поствоспалительная гиперпигментация коже спины - 1 балл, на коже левого бедра - 1 балл соответственно).

Подиндекс PDAI (слизистые оболочки) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке наличия, количества, размера эрозий/пузырей на слизистых оболочках в различных анатомических

областях. В нашем примере – 10 баллов (на слизистой правой щеки – 2 эрозии до 3 см в диаметре, что соответствует 5 баллам, на слизистой нижней десны – 4 эрозии до 2 см в диаметре – 5 баллов).

Подиндекс PDAI (активность) – сумма баллов, полученных при подсчете подиндексов PDAI (кожа) и PDAI (слизистые оболочки). В нашем случае 28,3 балла.

PDAI (общий) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке подиндексов PDAI (активность) и PDAI (вторичные изменения). В нашем примере это 30,2 балла.

Таблица 2.

Пример расчета индекса ABSIS			
ABSIS(кожа)			
Поражение кожи	Площадь поражения кожи у пациента (ПП)	Коэффициент дляотягчающих факторов (К_о) 1,5 – эрозии с экссудацией 1 – сухие эрозии 0,5 –эпителизация высыпаний (в том числе поствоспалительная эритема и/или гиперпигментация)	
Голова и шея (9%)	1%	1,5	
Левая рука (9%)	3%	1,5	
Правая рука (9%)	1%	1,5	
Туловище-передняя и задняя поверхность (36%)	6% 2%	1,5 0,5	
Левая нога (18%)	2%	0,5	
Правая нога (18%)	0%		
Гениталии (1%)	0,3%	1	
Подиндекс ABSIS(кожа) = Σ ПП x К_о = 1x1,5 + 3x1,5 + 1x1,5 + 6x1,5 + 2x0,5 + 2x0,5 + 0+0,3x1 =18,8 (от 0 до 150 баллов)			
ABSIS(слизистые) - распространенность высыпаний			
1 балл-высыпания присутствуют 0 баллов- высыпания отсутствуют			
Слизистая верхних десен	0	Язык	0
Слизистая нижних десен	1	Дно полости рта	0
Слизистая верхней губы	0	Твердое небо	0
Слизистая нижней губы	0	Мягкое небо	0
Слизистая левой щечной области	0	Глотка	0
Слизистая правой щечной области	1		
Подиндекс ABSIS(слизистые) = Σ баллов перечисленных анатомических областей = 2 (от 0 до 11 баллов)			
ABSIS(субъективные ощущения) – дискомфорт при еде/питье			
Еда/питье	Уровень (У)	Коэффициент для дискомфорта (К_д) 1 - боль/кровотечение присутствует всегда 0,5 - боль/кровотечение возникает иногда	

		0 – никогда не было вышеперечисленных проблем
Вода	1	0
Суп	2	0
Йогурт	3	0
Заварной крем/желе	4	0
Картофельное пюре/яичница	5	0
Запеченая рыба	6	0
Белый хлеб	7	0,5
Яблоко/сырая морковь	8	0,5
Жареное мясо/цельнозерновой хлеб	9	1
Подиндекс ABSIS(субъективные ощущения) = $\sum Y \times K_d =$ $1 \times 0 + 2 \times 0 + 3 \times 0 + 4 \times 0 + 5 \times 0 + 6 \times 0 + 7 \times 0,5 + 8 \times 0,5 + 9 \times 1 = 16,5$ (от 0 до 45 баллов)		
ABSIS общий = ABSIS(кожа) + ABSIS(слизистые) + ABSIS(субъективные ощущения) $= 18,8 + 2 + 16,5 = 37,3$ (от 0 до 206 баллов)		

Подиндекс ABSIS (кожа) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке площади поражения кожи у пациента и характера имеющихся элементов (эрозии с экссудацией/ сухие эрозии/ эпителизация высыпаний) в различных анатомических областях. Так, в нашем примере площадь поражения в области шеи составляет 1% из возможных 9%, эрозии мокнущие, то есть отягчающий коэффициент в данном случае будет 1,5. Таким же образом оцениваем патологические изменения кожи в других анатомических областях. Далее умножаем площадь поражения в определенной анатомической области на соответствующий коэффициент для отягчающих факторов. Суммируем полученные результаты. В нашем случае получаем 18,8 балла.

Подиндекс ABSIS(слизистые) – это сумма баллов, полученных при оценке наличия или отсутствия высыпаний на слизистых оболочках полости рта в различных анатомических областях. В нашем примере – 2 балла (эрозии на слизистой правой щеки – 1 балл, эрозии на слизистой нижней десны – 1 балл соответственно).

Подиндекс ABSIS(субъективные ощущения) показывает степень дискомфорта пациента при приеме определенного вида пищи. В нашем примере пациент иногда отмечает болезненность при употреблении в пищу белого хлеба, яблока или сырой моркови – выставляем соответствующие коэффициенты для дискомфорта - 0,5. При приеме в пищу жареного мяса постоянно присутствует резкая болезненность во рту - коэффициент для дискомфорта 1. Далее умножаем соответствующие уровни на коэффициент для дискомфорта. Суммируем полученные результаты. В нашем случае получаем 16,5 балла.

ABSIS (общий) представляет собой сумму баллов, полученных при оценке подиндексов ABSIS (кожа), ABSIS (слизистые) и ABSIS (субъективные ощущения). В нашем примере это 37,3 балла.

По мнению ряда авторов на данный момент индексы PDAI и ABSIS - это наиболее универсальные инструменты для оценки степени тяжести течения пузырчатки [7-9, 15].

Цель настоящего исследования состояла в определении внутри- и межэкспертной надежности (intra- и inter-rater reliability) и конвергентной валидности (convergent validity) индексов PDAI и ABSIS для объективизации степени тяжести течения пузырчатки.

Материал и методы: результаты оценки индексов PDAI, ABSIS, PGA оценивали у пациентов с диагнозами: «L 10.0 Вульгарная пузырчатка» (n=14), «L 10.1 Вегетирующая пузырчатка» (n=2), «L 10.4 Эритематозная пузырчатка» (n=4), проходивших лечение в стационаре УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска за период октябрь 2011 г. – февраль 2013 г.

Критерии постановки диагноза: клинические (в том числе определение симптома Никольского), цитологические (обнаружение акантолитических клеток, метод Тцанка), патоморфологические, а также результаты непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) с использованием тест-системы IMMSO ImmuGlo Skin (IC/BMZ) Antibody (США).

Определение индексов PDAI, ABSIS, PGA проводили три врача-дерматовенеролога независимо друг от друга дважды в течение дня.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. и SPSS Statistics 17.0.

Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для оценки внутриэкспертной (intra-rater reliability) и межэкспертной надежности (inter-rater reliability) тестов определяли внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC – intraclass correlation coefficient) с использованием однократной случайной модели (one-way random-effect model) с 95% доверительным интервалом (95% CI).

Внутриэкспертная надежность теста (intra-rater reliability) показывает степень надежности теста при выполнении одним экспертом у одного пациента при нескольких повторениях [2-6]. Межэкспертная надежность теста (inter-rater reliability) показывает степень надежности теста при выполнении разными экспертами у одного и того же пациента [2-6].

Для оценки конвергентной валидности (Convergent validity) индексов PDAI и ABSIS проводили анализ их ассоциации со шкалой «общей оценки врача» (PGA) с использованием непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена [1-5].

Результаты и обсуждение. Параметры распределения результатов оценки индексов PDAI, ABSIS и PGA представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры распределения результатов оценки индексов PDAI, ABSIS и PGA

Название индекса	Количество наблюдений, (n)	Me (25%-75%)
ABSIS (общий)	20	16 (3,5-30,75)

ABSIS (кожа)	20	12 (1,5-20)
ABSIS (слизистые)	20	0,5 (0-3)
ABSIS (субъективные ощущения)	20	0 (0-6,5)
PDAI (общий)	20	15 (4,5-23,5)
PDAI (кожа)	20	11,5 (1-18,75)
PDAI (слизистые)	20	0,5 (0-4)
PDAI (активность)	20	13 (3-22)
PDAI (вторичные изменения)	20	2,5 (1-3,5)
PGA	20	2,5 (1,5-4,5)

Значения индекса ABSIS (общий) характеризовались ненормальным распределением ($p < 0,05$). Минимальные и максимальные значения варьировали от 0 до 39,5 баллов из 206 возможных, что свидетельствует о легком или среднетяжелом течении пузырчатки у пациентов, участвующих в исследовании. Медиана составила 16 баллов, интерквартильный размах от 3,5 до 30,75 баллов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса ABSIS (кожа) составили 0 и 29 баллов соответственно из 150 возможных, медиана - 12 баллов, интерквартильный размах от 3,5 до 30,75 баллов. Необходимо отметить затруднения экспертов при определении данного подиндекса, что, вероятно, связано со сложностью оценки площади поражения кожи.

Минимальные и максимальные значения подиндекса ABSIS (слизистые) варьировали от 0 до 10 баллов соответственно из 11 возможных, медиана составила 0,5 баллов, интерквартильный размах от 0 до 3 баллов, что связано с отсутствием либо небольшим вовлечением слизистых оболочек у большинства обследованных пациентов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса ABSIS (субъективные ощущения) составили 0 и 17,5 баллов соответственно из 45 возможных, медиана – 0 баллов, интерквартильный размах от 0 до 6,5 баллов.

Значения индекса PDAI (общий) характеризовались нормальным распределением ($p > 0,05$). Минимальные и максимальные значения варьировали от 0 до 42 баллов из 263 возможных, что вновь свидетельствует о легком или среднетяжелом течении пузырчатки у пациентов, участвующих в исследовании. Медиана составила 15 баллов, интерквартильный размах от 4,5 до 23,5 баллов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса PDAI(кожа) составили 0 и 27 баллов соответственно из 130 возможных, медиана – 11,5 баллов, интерквартильный размах от 1 до 18,75 баллов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса PDAI (слизистые) варьировали от 0 до 20 баллов соответственно из 120 возможных, медиана составила 0,5 баллов, интерквартильный размах от 0 до 4 баллов, что связано с отсутствием либо незначительным вовлечением слизистых оболочек у большинства обследованных пациентов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса PDAI (активность) составили 0 и 37 баллов соответственно из 250 возможных, медиана – 13 баллов, интерквартильный размах от 3 до 22 баллов.

Минимальные и максимальные значения подиндекса PDAI (вторичные изменения) варьировали от 0 до 8 баллов соответственно из 250 возможных, медиана составила 2,5 балла, интерквартильный размах от 1 до 3,5 баллов.

Минимальные и максимальные значения индекса PGA составили 0 и 7 баллов соответственно из 10 возможных, медиана – 2,5 балла, интерквартильный размах от 1,5 до 4,5 баллов.

Таким образом, пациенты, участвующие в исследовании, имели в основном легкое или среднетяжелое течение заболевания.

Оценка внутриэкспертной надежности индексов (intra-rater reliability) показала более высокую воспроизводимость индекса PDAI (общий) по сравнению с индексом ABSIS (общий) и PGA при повторных проведениях теста: внутриклассовый коэффициент корреляции с 95% доверительным интервалом (ICC [95% CI]) составил 0,97 [0,94-0,99] для PDAI (общий) по сравнению с 0,87 [0,7-0,95] для ABSIS (общий) и 0,77 [0,15-0,92] для PGA. Значения внутриклассового коэффициента корреляции (ICC [95% CI]) при повторной оценке подиндексов представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Внутриклассовые коэффициенты корреляции при оценке внутри- и межэкспертной надежности индексов ABSIS, PDAI и PGA		
Название индекса	ICC [95%CI] (внутриэкспертная надежность индекса)	ICC [95%CI] (межэкспертная надежность индекса)
ABSIС (общий)	0,87 [0,70-0,95]	0,84 [0,70-0,93]
ABSIС (кожа)	0,87 [0,70-0,95]	0,57 [0,35-0,80]
ABSIС (слизистые)	0,98 [0,95-0,99]	0,95 [0,89-0,98]
ABSIС (субъективные ощущения)	0,90 [0,77-0,96]	0,91 [0,82-0,96]
PDAI (общий)	0,97 [0,94-0,99]	0,88 [0,77-0,95]
PDAI (кожа)	0,99 [0,97-1,0]	0,84 [0,70-0,93]
PDAI (слизистые)	0,98 [0,95-0,99]	0,98 [0,95-0,99]
PDAI (активность)	0,99 [0,97-1,0]	0,89 [0,79-0,95]
PDAI (вторичные изменения)	0,86 [0,70-0,94]	0,76 [0,57-0,89]
PGA	0,77 [0,52-0,92]	0,56 [0,35-0,76]

Большинство затруднений при повторной оценке индексов ABSIS и PDAI возникло при определении подиндекса ABSIS (кожа), что вероятно связано со сложностью определения площади поражения кожи, а также PDAI (вторичные изменения), в то время как остальные подиндексы показали хорошую воспроизводимость.

Оценка межэкспертной надежности (inter-rater reliability) индексов ABSIS (общий) и PDAI (общий) показала сопоставимые результаты: внутриклассовый коэффициент корреляции с 95% доверительным интервалом (ICC [95% CI]) составил 0,88 [0,77-0,95] для PDAI (общий) и 0,84 [0,70-0,93] для ABSIS (общий). Значения внутриклассового коэффициента корреляции (ICC [95% CI]) при оценке подиндексов несколькими экспертами представлены в таблице 4. Вновь наибольшие разногласия между экспертами наблюдались при оценке подиндекса ABSIS (кожа) (ICC [95% CI] - 0,57 [0,35-0,80]), в то время как подиндекс PDAI (кожа) показал хорошие результаты (ICC [95% CI] - 0,84 [0,70-0,93]).

Индексы PDAI (общий) и ABSIS (общий) показали приемлемую конвергентную валидность (convergent validity). Анализ ассоциации индексов PDAI(общий) и ABSIS (общий) со шкалой «общей оценки врачом» (PGA) с использованием непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена выявил прямую сильную статистически значимую корреляционную связь шкалы PGA с индексами PDAI(общий) и ABSIS (общий) ($\rho=0,75$, $p=0,000026$ – для ABSIS (общий) и PGA и $\rho=0,81$, $p=0,000001$ – для PDAI (общий) и PGA), то есть при возрастании значений индекса PGA наблюдалось возрастание значений индексов ABSIS (общий) и PDAI (общий). При этом в большей степени была выражена ассоциация индекса PDAI (общий) с PGA по сравнению с ассоциацией ABSIS (общий) и PGA.

С учетом участия в исследовании пациентов с легким или среднетяжелым течением заболевания полученные данные не позволяют проанализировать надежность и конвергентную валидность индексов PDAI и ABSIS в случае тяжелого течения пузырчатки, что требует проведения дальнейшего набора материала для последующего анализа.

Выводы:

1. Объективизация степени тяжести течения заболевания с использованием соответствующих индексов должна быть неотъемлемой частью клинического обследования пациента. Это необходимо для адекватного назначения терапии и оценки степени ответа на терапию, а также для возможности сравнения результатов научных исследований.

2. Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) является более надежным и воспроизводимым инструментом, чем балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS) для объективизации степени тяжести течения пузырчатки в случае легкого или среднетяжелого течения болезни.

3. Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) более ассоциирован с визуальным восприятием врачом (шкалой PGA) тяжести течения пузырчатки, чем балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS)

4. Необходимы дальнейшие исследования для разработки универсального инструмента для оценки степени тяжести течения пузырчатки.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / под ред. О.Ю. Реброва. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.
2. Обработка статистической информации с помощью SPSS / под ред. П.Ю. Дубнова М.: АСТ., 2004. 224 с.
3. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. – СПб.: ДиаСофтЮП, 2002. 608 с.
4. Самоучитель по SPSS [Electronic resource]. – Mode of access: <http://lib.grz.ru> Date of access: 07.02. 2013.
5. Stahl, D. Introduction to measurement and scale development. Lectures. Department of Biostatistics & Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.kcl.ac.uk> Date of access: 07.02. 2013.
6. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability / P.E. Shrout, J.L. Fleiss // Psychol Bulletin. 1979. № 86. P. 420–427.
7. Grover Sanjiv. Scoring systems in pemphigus / Sanjiv Grover // Indian J Dermatol. 2011. Mar-Apr; 56(2). P 145–149.
8. Rosenbach M. [et. al.] Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus / M. Rosenbach [et. al.] // J Invest Dermatol. 2009. №129 (10). P. 2404-2410.
9. Pfütze M. [et. al.] Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus / Pfütz M. [et. al.] // Eur J Dermatol. 2007. №17. P. 4–11.
10. Agarwal M. [et. al.] Pemphigus Area and Activity Score (PAAS): A novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients // Int J Dermatol. 1998. №37. P.158–60.
11. Saraswat A. [et. al.] A new grading system for oral pemphigus / A. Saraswat [et. al.] // Int J Dermatol. 2003№. 42. P. 413–414.
12. Kumar B. [et. al.] Study of desmoglein 1 and 3 antibody levels in relation to disease severity in Indian patients with pemphigus / B. Kumar [et. al.] // Indian Dermatol Venereol Leprol. 2006. № 72. P. 203–206.
13. Mahajan VK. [et. al.] Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: A retrospective study of 54 cases / VK. Mahajan [et. al.] // Int J Dermatol. 2005. №44.P.821–827.
14. Harman KE. [et. al.] The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels / KE. Harman [et. al.] // Br J Dermatol. 2001. № 144. P. 775–780.
15. Gaines E. [et. al.] Development of outcome measures for autoimmune dermatoses. / E. Gaines [et. al.] // Arch Dermatol Res. 2008. № 300(1). P. 3-9.
16. Rule of Nines [Electronic resource]. – Mode of access: <http://medical-dictionary.the-free-dictionary.com/rule-of-nines> Date of access: 09.02. 2013.

17. Charman CR. [et. al.] Measurement of body surface area involvement in atopic eczema: An impossible task? / CR. Charman [et. al.] // Br J Dermatol. 1999. №25. P. 406–411.

18. Heald P. [et. al.] Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial / P. Heald [et. al.] // J Am Acad Dermatol. 2003. № 49. P. 801–815.

19. Hundley JL. [et. al.] Cutaneous symptoms of dermatomyositis significantly impact patients' quality of life / JL. Hundley [et. al.] // J Am Acad Dermatol. 2006. №54. P.217–220.

20. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment / RG Langley, CN Ellis // J Am Acad Dermatol. 2004. №51. P. 563–569.

21. Martin L, Murrell DF. Measuring the Immeasurable: A Systematic Review of Outcome Measures in Pemphigus / L. Martin, DF. Murrell // Australas J Dermatol. 2006. № 47. P. 32–33.

22. Murrell DF. [et. al.] Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus / Murrell DF. [et. al.] // J Am Acad Dermatol. 2008. №58. P.1043–1046.

23. Tilin-Grosse S, Rees J. Assessment of area of involvement in skin disease: A study using schematic figure outlines / S. Tilin-Grosse, J. Rees // Br J Dermatol. 1993. №128. P. 69–74.