



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“

Д-р Вероника Христова Гинчева – Манчева

**КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЯКОИ ХРОНИЧНИ
ДЕРМАТОЗИ – АСОЦИАЦИИ С КЛИНИЧНАТА КАРТИНА И
ТЕРАПИЯТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за придобиване на образователната и научна степен
„Доктор“

Научна специалност: Дерматология и венерология

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител: Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.

Плевен, 2018 г.

Дисертационният труд е апробиран пред Разширен катедрен съвет по дерматология, венерология и алергология в МУ – Плевен на 28.02.2018 г., насочен за публична защита с решение на Академичния съвет на Университета (Протокол № 8/26.03.2018 г.) и Заповед на Ректора № 683/27.03.2018 г.

Защитата ще се състои на 2018 г. от 14.00 ч. в „Телец“, МУ – Плевен пред Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н. – вътрешен член за МУ – Плевен, Ръководител Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
2. Доц. д-р Ивелина Аспарухова Йорданова, д.м. – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
3. Проф. д-р Снежина Георгиева Василева, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет при МУ – София
4. Доц. д-р Гриша Стефанов Матеев, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет при МУ – София
5. Доц. д-р Даниела Тихомирова Грозева, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Катедра по здравни грижи, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“ при РУ „Ангел Кънчев“

Резервни членове:

1. Доц. д-р Ваня Маринова Цветкова – Вичева, д.м. – вътрешен член за МУ – Плевен, Катедра по дерматология, венерология и алергология към Факултет „Медицина“
2. Доц. д-р Илко Георгиев Бакърджиев, д.м. – външен член за МУ – Плевен, Медицински колеж при МУ – Варна

Дисертационният труд съдържа 153 страници, 34 таблици, 33 фигури, 2 приложения и книгопис със 185 заглавия.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
Въведение	4
Цел и задачи на дисертационния труд	5
Материали и методи	6
• Клиничен материал	6
• Методи	6
○ Срезови епидемиологични проучвания	
○ Проспективни отворени клинични проучвания	
○ Специфични методи за оценка тежестта на псориазис	
○ Лабораторни и микробиологични методи	
○ Статистически методи за обработка на резултатите	
Резултати от собствените проучвания	9
• Резултати от срезово епидемиологично проучване за сравняване качеството на живот при хоспитализирани болни с остри и хронични дерматози за период от една година	9
• Резултати от срезово епидемиологично проучване за определяне качеството на живот при хоспитализирани болни с хронични дерматози за три годишен период	13
• Резултати от проспективно отворено клинично проучване за проследяване подобрението в качеството на живот при пациенти с псориазис в хода на 8 седмично локално лечение с Betametason dipropionate/calcipotriol gel	22
• Резултати от проспективно отворено клинично проучване за проследяване подобрението в качеството на живот при пациенти с тежка форма на псориазис в хода на двугодишно системно лечение с Adalimumab flac. 40 mg.....	29
Обсъждане на резултатите	34
Изводи	51
Приноси на дисертационния труд	53
Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертацията	54
Приложения	55

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Псориазис	Пс
Псориатичен артрит	ПА
Автоимунни булозни дерматози	АИБД
Автоимунни съединително-тъканни болести	АИСТБ
Постфлебитен синдром	ПФС
Качество на живот	КЖ
Симптоми и усещания	СУ
Ежедневни дейности	ЕД
Свободно време и почивка	СВ
Работа и училище	РУ
Лични контакти	ЛК
Терапия	Т
Psoriasis en plaques	PsO
Arthritis psoriatica	PsA
Psoriasis Area and Severity Index	PASI
Body Surface Area	BSA
Dermatology Life Quality Index	DLQI
Quality of life	QoL
Health-related Quality of life	HRQoL
Investigator Global Assessment Scale, modified 2011	IGA MOD
Visual Analogue Scale	VAS
Calcipotriol/Betamethasone dipropionate gel	CP/BM gel
Adalimumab	ADA

ВЪВЕДЕНИЕ

Понятието „качество на живот“ (QoL, КЖ) придобива голяма обществена значимост през 60-те години на 20-ти век. Като термин от социалните науки, в днешно време то се концентрира към индивидуално ориентирани цели и обхваща области от живота като отношения в работата и дома, здраве, образование, политика, социални връзки и естествена среда. Освен отнасящи се до индивида сфери, терминът включва и колективни обществено-политически цели и ценности като свобода, сигурност, справедливо разпределение на приходи и блага, равни шансове.

Съществен компонент на отнасящото се до здравето КЖ се съдържа в определението на СЗО: „Здраве“ е не просто отсъствие на болест, а състояние на пълно социално, физическо и психологическо благополучие. Разграничава се общо и свързано със здравето качество на живот (Health-related QoL). Първото понятие се отнася до аспекти, проявяващи се независимо от дадено заболяване, докато второто се фокусира върху особени белези, свързани с конкретната болест.

Повечето кожни състояния не оказват директен ефект върху живота на пациентите, но техният хроничен и често терапевтично резистентен характер има сериозно негативно влияние в/у качеството им на живот. На практика може да се засегнат всички аспекти на живота на пациентите, като същевременно финансовата тежест на заболяването включва преки медицински разходи, други непредвидени разходи, загуба на работоспособност и пр.

Пациентите могат да имат сериозни симптоми особено сърбеж, болка и дискомфорт, които често оказват дълбок психологически ефект. Социални и физически дейности, вкл. почивка, спорт и професионални ангажименти, могат да бъдат неблагоприятно повлияни поради засягане на видими участъци по кожата или нежелание на пациентите да споделят проблема с други хора. С времето някои лечебни подходи могат да влошат КЖ заради неудобствата, свързани с използването на локални средства и емолиенти. В най-тежките случаи някои пациенти прибегват към суицидни опити заради неприемливият си външен вид.

Според Society for Investigative Dermatology и American Academy of Dermatology Association (2005) и A Report of the All Party Parliamentary Group on Skin (2013) измерването на въздействието на кожните заболявания върху КЖ е необходимо по няколко причини: позволява на пациентите да изразяват чувствата си и оценят загрижеността на лекарите си; подобрява комуникацията лекар – пациент; помага в избора на терапия на болестта, вкл. оценката на съотношението полза/риск на алтернативни терапевтични интервенции.

Настоящото изследване разглежда въздействието на остро и хронично протичащи дерматози (с акцент върху хроничните) върху КЖ сред възрастни пациенти, стационарно лекувани в плевенската Кожна клиника, селектирани за тригодишен период. Надяваме се, че резултатите ще помогнат при оценката на ефекта на заболяванията върху качеството на живот на болните и възможните терапевтични интервенции, които могат да помогнат за подобряване на това качество, за краткия срок на стационарен престой, определен ни от нормативната здравна уредба в страната.

ЦЕЛ:

ДА СЕ ПРОСЛЕДИ ПРОМЯНАТА В КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЯКОИ ЧЕСТО СРЕЩАНИ ХРОНИЧНИ ДЕРМАТОЗИ, КАТО СЕ ПОТЪРСЯТ АСОЦИАЦИИ С КЛИНИЧНАТА КАРТИНА И ТЕРАПИЯТА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализира структурата на хоспитализирани болни на възраст над 18 години по пол, възраст, диагноза и клиничното протичане на заболяванията.
2. Да се определят диагнозите, оказващи най съществен негативен ефект върху качеството на живот на болните.
3. Да се изчислят стойностите на DLQI за всеки един болен в момента на хоспитализацията и при изписване от стационара, като се сравнят данните за острата и хронично протичаща форма на заболяванията.
4. Да се потърсят корелации между стойностите на въпросника DLQI с пола, възрастта и формата на протичане на регистрираните болести.
5. Да се анализират шесте дименсии на въпросника DLQI в групата на болните с хронични дерматози, като се провери връзката с клиничната картина и прилаганата терапия.
6. Да се проследи ефекта от локалното лечение с патентованата комбинация Calcipotriol/Betamethasone гел и промяната в качеството на живот при амбулаторни пациенти с лека и умерено изразена форма на псориазис.
7. Да се проследи ефекта от системно лечение с TNF- α рецепторен инхибитор и промяната в качеството на живот при пациенти с тежка форма на псориазис в амбулаторни условия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

1.1. Група от 191 болни с различни дерматози, лекувани стационарно в Клиниката по кожни и венерически заболявания на УМБАЛ – Плевен за едногодишен период (01.01.2015 г. – 31.12.2015). 115 (60.2%) са мъже и 76 (39.8%) жени на средна възраст – 55.5 години, като най-младият е на 18, а най-възрастният на 89 години. От тях според диагнозата: с кожни инфекции са 64 (34%); с еризипел – 16 пациенти (8 мъже и 8 жени); с херпес зостер – 6 (4 мъже и 2 жени); с пиодермии – 23 (13 мъже и 12 жени); с инфектирани венозни улкуси – 18 (14 мъже и 4 жени); с автоимунни и булозни и съединителнотъканни болести са 25 (13%); с алергодерматози – 17 (9%); с псориазис – 86 (57 мъже и 29 жени). Според формата на клиничното протичане с остро протичащи дерматози са 50 болни (26 мъже и 24 жени; 26,18%) и с хронични дерматози са 141 болни (89 мъже и 52 жени; 73,82%).

1.2. Група от 515 болни с хронични кожни заболявания, лекувани стационарно в Клиниката по кожни и венерически заболявания на УМБАЛ – Плевен за тригодишен период (01.01.2015 г. – 31.12.2017). 299 са мъже (58%) и 216 са жени (42%), на средна възраст – 53.4 години като най-младият е на 18, а най-възрастният на 89 години. От тях според диагнозата са 247 (48%) с плакатен псориазис – 144 мъже (28%) и 103 жени (20%); 65 (13%) с псориазис с артралгия – 43 мъже (8,3%) и 22 жени (4,3%); 37 (8%) с булозни дерматози 16 мъже (3,1%) и 21 жени (4%); 46 (9%) със съединително-тъканни болести и васкулити – 19 мъже (3,7%) и 27 жени (5,25%); 65 (13%) с постфлебичен синдром – 46 мъже (8,9%) и 19 жени (3,7%); 55 (11%) с алергичните кожни болести – 31 мъже (6%) и 24 жени (4,66%).

1.3. Група от 128 амбулаторно лекувани пациенти с псориазис:

1.3.1. 32 пациенти с лек до тежък псориазис, лекувани локално с патентованата комбинация Calcipotriol/Betamethasone гел. От тях 19 (59%) са мъже и 13 (41%) са жени, на възраст от 18 до 80 години (средна 44.4 г.).

1.3.2. 96 пациенти с тежка форма на псориазис, лекувани системно с adalimumab 40 mg. флакони за подкожно приложение. От тях 73-ма (76,8%) са мъже, а жените са едва 22 (25,2%) на средна възраст 54,4 г.

2. МЕТОДИ

2.1. Клинични методи

2.1.1. Срезово епидемиологично проучване върху 191 възрастни пациенти с остри и хронични кожни заболявания, постъпили в клиниката за периода 01.01.2015 г. – 31.12.2015 г. Болните са приети по показания, съобразно изискванията на НЗОК за клиничните пътеки. Пациенти в детска възраст, и такива с нервно-психични проблеми и онкодерматози не са включени в изследването. Възрастовата характеристика на пациентите е определена на база възрастовата класификация на СЗО, а именно: 0 – 17 години – детска възраст; 18 – 44

години – младежка възраст; 45 – 59 години – зряла възраст; 60 – 74 години – възрастни хора; 75 – 89 години – стари хора; 90 – 99 години – дълголетници; над 100 години – столетници.

2.1.2. Срезово епидемиологично проучване върху 515 възрастни пациенти с хронични кожни заболявания, постъпили в клиниката за периода 01.01.2015 г. – 31.12.2017 г. Болните са приети по показания, съобразно изискванията на НЗОК за клиничните пътеки. Пациенти в детска възраст, и такива с нервно-психични проблеми и онкодерматози не са включени в изследването. Възрастовата характеристика на пациентите е определена на база възрастовата класификация на СЗО, посочена по-горе.

2.1.3. Проспективно отворено клинично проучване за проследяване подобрието в качеството на живот при 32 пациенти с лека и средно тежка форма на псориазис на възраст над 18 г. в хода на 8 седмична локална терапия с calcipotriol/betamethasone гел, прилаган един път дневно. От наблюдението са изключени следните случаи: пустулозен или еритродермичен псориазис; бъбречна, чернодробна и/или сърдечна недостатъчност; гъбични, вирусни или бактериални инфекции; бременност и/или кърмене. Гелът се прилага един път дневно. За отчитане ефекта от лечението се използва PASI, BSA и IGA MOD 2011, а промяната в КЖ чрез попълнен от пациентите въпросник DLQI на 3 визити -I (ден 0), II (след 4 седмици), III (след 8 седмици).

2.1.4. Проспективно отворено клинично проучване за проследяване подобрието в качеството на живот при пациенти с тежка форма на псориазис, системно лекувани (с подкожни апликации) с TNF α -рецепторен инхибитор (adalimumab), според изискванията на НЗОК. Пациентите са проследявани на 16 седмица, 6-ти, 12-ти, 18-ти и 24-ти месец за ефективност на биологичния продукт (чрез PASI) и за промените в качеството на живот (чрез DLQI).

2.1.5. Специфични методи за определяне тежестта на псориазис:

2.1.5.1. Body Surface Area (BSA) за определяне степента на засягане на кожата на тялото от патологичния процес. Резултатът (от 0 до 6) се определя сумарно като 1 (засягане от 0 до 9 %); 2 (11–19 %); 3 (20 – 39 %); 4 (40 – 59 %); 5 (60 – 79 %); 6 – над 80 %.

2.1.5.2. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) за определяне тежестта на дерматозата. PASI дава представа за клиничното протичане на псориазиса, отразявайки както ангажираната площ на кожата, така и тежестта на промените в кожните лезии. PASI score може да варира от 0 – 72. *(Приложение 1)*

2.1.6. Dermatology Life Quality Index (DLQI) за определяне качеството на живот в дерматологията. Специфичен дерматологичен въпросник, предназначен за попълване от лица над 16 годишна възраст и дава информация за качеството на живот през предходните 7 дни и е валидиран за употреба в нашата страна. Общият брой от отговорите представлява стойността на DLQI – бройно число от 0 до 30. Резултатът на DLQI отразява ефекта на дерматозата върху качеството на живот на болния. *(Приложение 2)*

2.1.7. Investigator Global Assessment, mod. 2011 (IGA MOD 2011) представлява цялостната оценка на изследователя. IGA е създаден за нуждите на клиничните изпитвания на нови медикаменти, като от повече от 35 год се използва при оценяването на псориазис.

Последната модификация на скалата е от 2011 г. при която се приема 5-точкова скала на оценъчния инструмент, а именно: 0 -“clear” (“чисто”); 1 -“almost clear” (“почти чисто”); 3 - „mild” (“лек”); 4 -“moderate” („средно тежък”); 5 - „severe” (“тежък”).

2.2 Визуална аналогова скала (VAS) за определяне тежестта на болката. Измерена в милиметри (от 0 до 100 мм.) и се класифицира по следния начин: „липсва“ болка (от 0 до 4 мм.); „слаба“ болка (от 5 до 44 мм.); „умерена“ болка (в диапазона 45 – 74 мм.) и „силно изразена“ (в диапазона 75 – 100 мм).

2.3. Лабораторни методи – биохимични, микробиологични и имунологични, рутинно работени в Централна клинична и Централна микробиологична лаборатория на УМБАЛ – Плевен, както и в референтни и сертифицирани за дейността лаборатории.

2.4. Статистически методи – събраната информация е въведена и обработена със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 21.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0,05$. Някои данни от проучването са обработени с пакета статистически компютърни програми Statgraphics Plus for Windows и EXCEL. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини, стандартно отклонение и др.). Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи се осъществява посредством стойността на «р» за намереното значение на Pearson chi-square или точния критерий на Fisher, като за значими се приемат разликите при ниво на значимост $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

1. Резултати от срезово епидемиологично проучване за качеството на живот при 191 пациенти с остри и хронични дерматологични заболявания, лекувани за 1 годишен период (01. 01. 2015 г. – 31. 12. 2015 г.)

Целта на това срезово епидемиологично проучване е да се оцени ефектът на различни остри и хронични кожни болести върху качеството на живот при хоспитализирани пациенти чрез въпросника DLQI, както и да се потърсят корелации между стойностите на въпросника с пола, възрастта, симптомите и формата на протичане на регистрираните дерматози. Всички са попълнили валидираната българска версия на въпросника DLQI за определяне качеството на живот (КЖ) в деня на хоспитализацията и при изписване от стационара.

От всички 191 изследвани пациенти, 115 (60.2%) са мъже и 76 (39.8%) жени (ср. възраст – 55.5 години), като най-младият е на 18, а най-възрастният на 89 години. Разпределението на пациентите по пол и възрастови групи показва, че във възрастова група 18 – 44 год. боледуват 37 индивида (19,4%; 19 мъже и 18 жени); в групата 45 – 59 год. са 79 (41,4%; 47 мъже и 32 жени); в диапазона 60 – 74 год. са 59 (30,9; 38 мъже и 21 жени) и във възрастта над 75 год. са 16 болни (8,4%; 11 мъже и 5 жени). Процентното съотношение на различните възрастови категории показва най-висока честота на хоспитализираните в зряла възраст, следвани от тези в пенсионна (общо 138 пациенти с преваляване на мъжкия пол – 1,6 : 1). (табл. 1)

Таблица 1: Възрастово разпределение на пациентите

Възрастова група	брой (%)
18-44	37 (19,37%)
45-59	79 (41,36)
60-75	59 (30,89)
> 75	16 (8,38)
Общо/средна стойност	191 (100)

Разпределението по диагнози е следното: кожни инфекции – еризипел – 16 пациенти (8 мъже и 8 жени); херпес зостер – 6 (4 мъже и 2 жени); пиодермии – 23 (13 мъже и 12 жени); инфектирани венозни улкуси – 18 (14 мъже и 4 жени); автоимунни булозни дерматози – 11 (4 мъже и 7 жени); автоимунни съединителнотъканни болести и васкулити – 14 (5 мъже и 9 жени); атопичен дерматит – 12 (9 мъже и 3 жени); други арегдерматози – 5 (2 мъже и 3 жени); псориазис – 86 (57 мъже и 29 жени). С най-висока честота на хоспитализации е хроничната псориазисна болест (45% от всички проучени болни), следвана от острите кожни инфекции (33% от стационарираните пациенти). (табл. 2)

Таблица 2 : Разпределение на болните по пол, възраст и диагностична група

Диагностична група	Възрастова група				Общо (%)		
	18-44	45-59	60-74	над 75			
Кожни инфекции	пол	жена	8	6	9	2	25
		мъж	3	11	20	4	38
		общо	11	17	29	6	63 (33%)
Автоимунни дерматози	пол	жена	3	8	4	1	16
		мъж	4	2	3	0	9
		общо	7	10	7	1	25 (13,1%)
Алергодерматози	пол	жена	2	2	1	1	6
		мъж	1	5	3	2	11
		общо	3	7	4	3	17 (8,9%)
Псориазис	пол	жена	5	16	7	1	29
		мъж	11	29	12	5	57
		общо	16	45	19	6	86 (45%)
Общо	пол	жена	18	32	21	5	76 (39,8%)
		мъж	19	47	38	11	115 (60,2%)
		общо	37	79	59	16	191 (100%)

Според формата на клинично протичане на различните дерматози са определени: **остро протичащи дерматози** – 45 постъпили с кожни инфекции (еризипел, херпес зостер и пиодермии), 2 случая на контактен дерматит и 3-ма пациенти с медикаментозен екзантем (общо 50 болни; 26 мъже и 24 жени) и **хронични дерматози** – 25 пациенти с автоимунни булозни и съединително тъканни заболявания, 18 с венозни улкуси, 12 с алергодерматози и 86 с псориазис (общо 141 болни; 89 мъже и 52 жени). И за двете категории болести, най-засегнатата възраст е групата 45 – 59 год. Трябва да се има предвид и фактът, че пациентите с остро протичащите болести съобщават за водещ субективен признак „болка” (всички с еризипел и херпес зостер), докато тези с хроничен ход споделят съществуването на различен по интензивност пруритус, вкл. за псориазиса (70% от тях). Хоспитализираните с АИБД и АИСТБ нямат субективни оплаквания, освен наличие на парене в зони на булозен екзантем. (табл. 3)

Таблица 3: Разпределение на болните по пол и възраст според начина на клинично протичане на болестите

Остро / хронично	Възрастова група				Общо		
	18-44	45-59	60-74	над 75			
остро	пол	жена	10	7	6	1	24
		мъж	4	11	9	2	26
		общо	14	18	15	3	50
хронично	пол	жена	8	25	15	4	52
		мъж	15	36	29	9	89
		общо	23	61	44	13	141
общо	пол	жена	18	32	21	5	76
		мъж	19	47	38	11	115
		общо	37	79	59	16	191

С ANOVA анализ се установява, че най-високи са стойностите на DLQI при пациентите в групата с кожни инфекции (12.86 ± 6.717), следвани от псориазиците (11.91 ± 6.721), алергодерматозите (10.24 ± 6.778) и автоимунните булозни и съединително-тъканни дерматози ($8.96 \pm 6,804$). Тези факти определят „**много изразен ефект**“ при първите две диагностични групи върху КЖ, докато другите две оказват „**изразен ефект**“ върху КЖ на болните. Анализът вътре в групите дава информация на ефекта на различните диагнози върху КЖ – средни стойности на DLQI за еризипел 15,38; за херпес зостер 14.00; за псориазис 11.91; за булозните дерматози 11.73 и пр. В момента на дехоспитализацията се запазва тенденцията по отношение на стойностите на DLQI за различните диагностични групи (най-високи за кожните инфекции – 8.30 ± 5.758 ; най-ниски за автоимунните дерматози – 4.96 ± 4.42), които стойности са видимо намалени и всички са в категориата „**изразен ефект**“. (табл. 4)

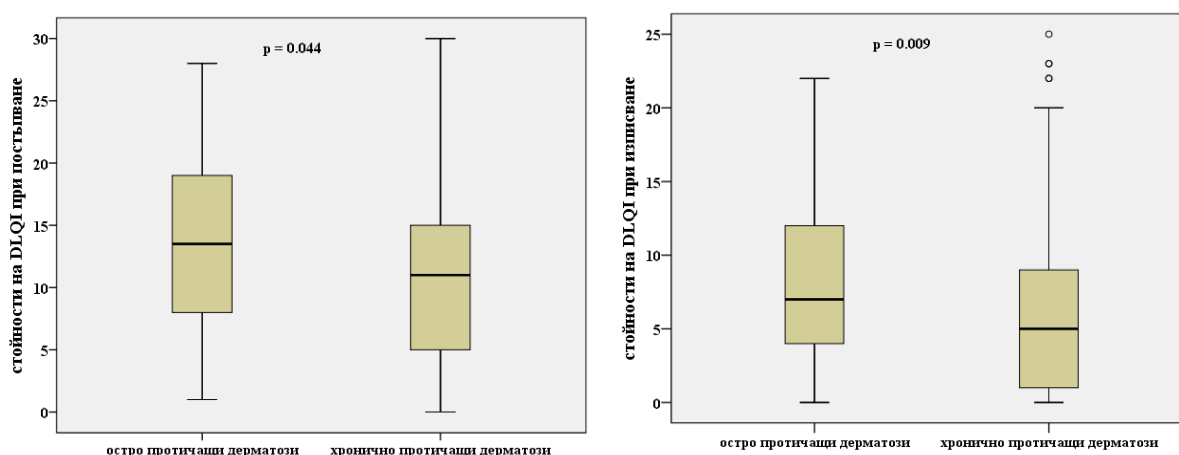
Таблица 4: Стойности на DLQI при постъпване и изписване в различните диагностични групи

Диагностична група		DLQI при постъпване	DLQI при изписване
Кожни инфекции	Mean	12,86	8.30
	Std. Deviation	6,717	5.758
	Minimum	1	0
	Maximum	28	22
Автоимунни	Mean	8,96	4.96
	Std. Deviation	6,804	4.420
	Minimum	0	0
	Maximum	24	16
Алергодерматози	Mean	10,24	5.59
	Std. Deviation	6,778	5.161
	Minimum	1	0
	Maximum	26	15
Псориазис	Mean	11,91	5.73
	Std. Deviation	6,721	5.987
	Minimum	2	0
	Maximum	30	25

Въз основа на разпределението според клиничния ход на дерматозите като остри и хронични не се установи статистически значима връзка между влошеното КЖ с пола и възрастта на пациентите. Въпреки това прави впечатление по-високите стойности на DLQI при женския пол както за острите (мъже : жени – 13.39 : 14.14), така и за хроничните дерматози (мъже : жени – 11.67 : 11.87). Установи се, обаче, сигнификантна разлика между стойностите на DLQI за острите и хронични форми както при приема в стационара (остри : хронични – 13.38 : 11.09; $p=0.04$), като тази закономерност значимо расте при изписването на болните (остри : хронични – 8.28 : 5.82; $p=0.009$). (табл. 5; фиг. 1)

Таблица 5: Стойности на DLQI при постъпване и изписване в групите на остро и хронично протичащи дерматози

Остро / хронично протичащи		DLQI при постъпване	DLQI при изписване	DLQI подобрене
Остри дерматози	Mean	13,38	8,28	5,10
	N	50	50	50
	Std. Deviation	6,946	5,653	5,399
Хронични дерматози	Mean	11,09	5,82	5,26
	N	141	141	141
	Std. Deviation	6,675	5,692	6,008
Сигнификантност		<i>p</i> = 0.040	<i>p</i> = 0.009	<i>p</i> = 0.866
Общо	Mean	11,69	6,47	5,22
	N	191	191	191
	Std. Deviation	6,804	5,770	5,841

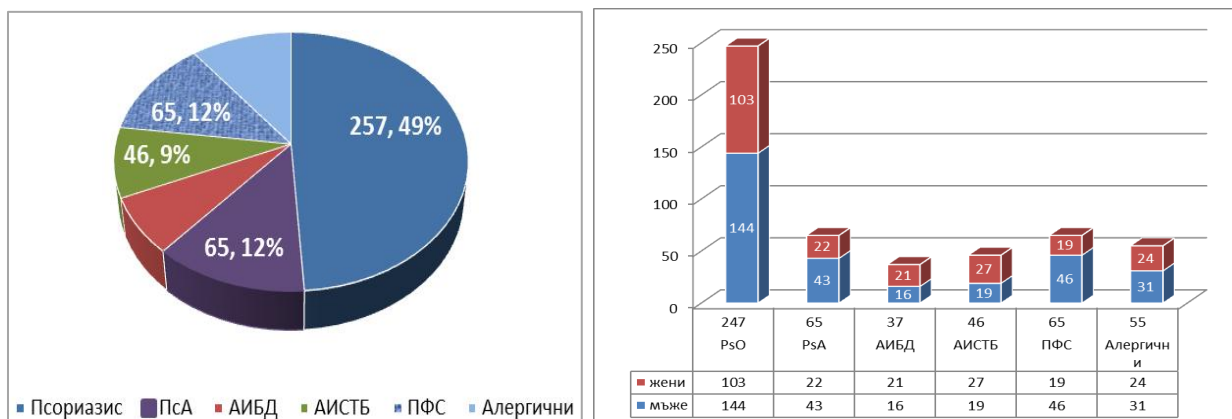


Фигура 1: Стойности на DLQI при постъпване и при изписване на пациентите с остри и хронични дерматози

В заключение, определянето на негативния ефект на дерматозите върху качеството на живот на болните, обективизирано чрез изчисление на DLQI сочи, че в момента на хоспитализирането пациентите с остри и хронични заболявания посочват влошено качество на живот с „много изразен ефект“ на заболяването върху КЖ, като данните за остро протичащите (и придружени с болков синдром) еризипел и херпес зостер са най-високи, следвани от тези за хроничните псориазис (повечето с придружаващ сърбеж) и пемфигус. При изписване от стационара КЖ се подобрява при лицата и с остри и с хронични дерматози, като тези с острите състояния, въпреки намалените стойности на DLQI, демонстрират по-високи нива, сравнени с данните за подобро КЖ при хроничните. Освен че засилва статистическата сигнификантност при сравнението, този факт показва, че едноседмичното лечение на кожните инфекции (по наредбата на НЗОК), колкото и адекватно, е недостатъчно за пълното излекуване и би могло да компрометира усилията на медиците. Подобно проучване за качество на живот при хоспитализирани пациенти в България не са публикувани до момента, което прави оригинален характера на проведеното изследване и приемаме резултатите си за доверителни.

2. Резултати от срезово епидемиологично проучване за качеството на живот при 515 възрастни пациенти с хронични кожни заболявания, лекувани в клиниката за 3 годишен период (01. 01. 2015 – 31. 12. 2017)

Данните и корелациите, получени в предходното проучване, ни мотивираха да разширим и задълбочим анализа върху КЖ при пациентите с хроничните дерматози, описани преди. Анализирани са и най-често срещаните субективни оплаквания – сърбеж и болка, интензитетът на които е отчитан с визуална аналогова скала (VAS). Проучването обхваща 515 болни на стационарно лечение, селектирани за посочения три годишен период. От броят на лицата в групата на хроничните алергични състояния са изключени тези, които са остро настъпили (уртикария, медикаментозни и фотодерматити). Разпределението им по диагнози, пол и възраст е както следва: Псориазична болест – 312 (257 с плакатна форма и 65 с артропатия), АИБД – 37, АИСТБ – 46, ПФС – 65 и Алергодерматози – 55. Разпределението по пол е 299 мъже (58%) и 216 жени (42%), а това в различните диагностични групи е: за плакатен псориазис 144 мъже (28 % от всички лежащоболни) и 103 жени (20%); за псориазичен артрит 43 мъже (8,35%) и 22 жени (4,3%); за АИБД 16 мъже (3,1%) и 21 жени (4%); за АИСТБ 19 мъже (3,7%) и 27 жени (5,25%); за ПФС 46 мъже (8,9%) и 19 жени (3,7%) и за алергичните болести 31 мъже (6%) и 24 жени (4,66%) (фиг. 2)

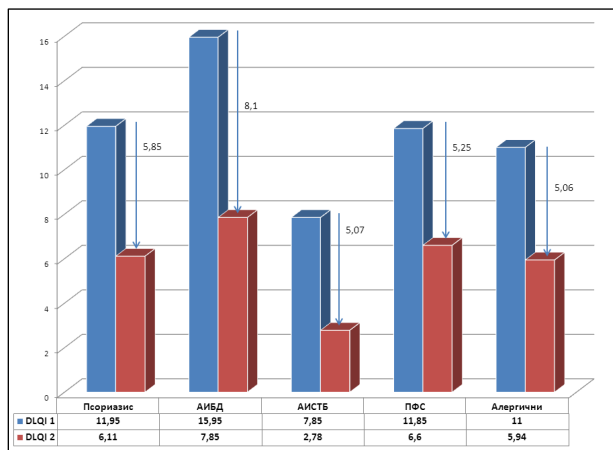


Фигура 2: Разпределение по диагностични групи и по пол

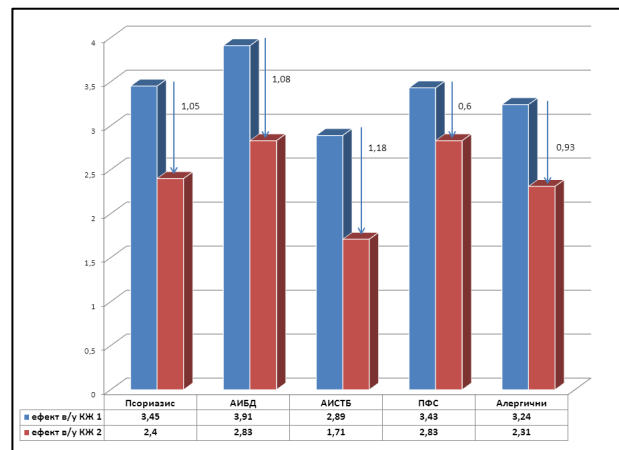
Анализът на възрастта показва тревожна тенденция за хоспитализации в групите на младежка и активна възраст – 297 (57,6%) от всичките (94 или 18,2% във възрастта 18 – 44 г. и 203 или 39,4% във възрастта 45 – 59 г. Същевременно, данните показват и някои типични за клиниката на отделните групи епидемиологични данни. Напр. като се има предвид, че псориазичната артропатия се развива средно 8 г. след появата на плаките по кожата, обичайно честотата му е най-висока сред пациенти в активна възраст; АСТБ засягат предимно младата възраст; АИБД засягат най-често възрастта над 55 г.; с оглед бавното развитието на ПФС до стадия на венозните улкуси, честотата му е най-висока сред индивиди над 50 г.

Качеството на живот при всички е преценено по отношение стойностите и снижението им при отговорите на въпросника DLQI в двата момента – прием и изписване.

На тази база е определен и ефектът на различните дерматози върху КЖ в момента на приемане в стационара и изписването за краткия болничен престой (7 дни за ПФС, АИСТБ и алергиите); 10 дни за псориазис и АИБД). Стойностите на DLQI показват най-влошено КЖ за болните с АИБД, следвани от тези с псориазисна болест, ПФС, алергодерматозите и АИСТБ. Същевременно, за краткия болничен престой видимо се подобрява КЖ при всички пациенти, най-отчетливо при тези с АИБД (подобрене в DLQI – 8,1 пункта), псориазис (подобрене в DLQI – 5,85) и ПФС (подобрене в DLQI – 5,25). За АИСТБ подобрието в DLQI е 5,07 пункта, а при алергичните кожни болести – 5,06 пункта. Този факт отдаваме на адекватната кортикостероидна терапия със системни бързодействащи и локални кортикостероиди при АИБД, АИСТБ и алергиите. Трябва да се има предвид и факта, че причината за хоспитализация на лицата с ПФС е вторична бактериална инфекция върху увредения терен, довела до остра възпалителна реакция на съществуващи венозни язви и болков синдром. Системното лечение със широкоспектърни антибиотични комбинации е и причината за подобрието в КЖ при тези болни (подобрене в DLQI – 5,25 пункта). Подобни са и данните за псориазис (включително ПсА) с подобрене в DLQI – 5,55 пункта, повечето от които са на фототерапия и емолиенти. (фиг. 3) В момента на постъпване в стационара средните стойностите за ефекта на заболяванията върху КЖ на болните показват „много изразен ефект“ за групите АИБД (3,91), за Пс (3,45), ПФС (3,43), за алергии (3,24) и „изразен ефект“ за АИСТБ (2,89). С намаляването в стойностите на DLQI намалява и негативното въздействие на различните заболявания – за групите АИБД, Пс, ПФС и за алергиите в „изразен“, а за АИСТБ в „незначителен“. (фиг. 4)

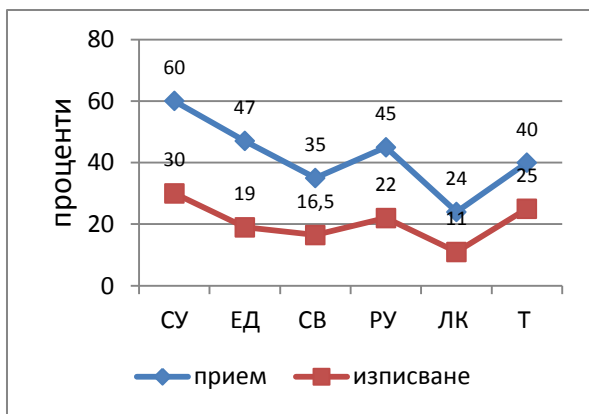


Фигура 3: Подобрене в стойностите на DLQI от постъпване в стационара до момента на дехоспитализацията (DLQI 1 – прием; DLQI 2 – изписване)

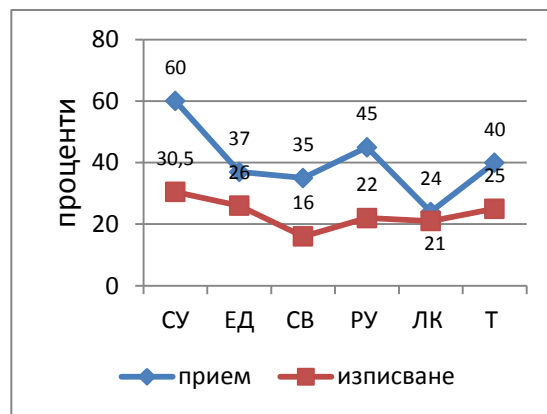


Фигура 4: Понижение на негативното въздействие на ефекта на дерматозите върху КЖ при различните диагностични групи (ефект в/у КЖ 1 – прием; ефект в/у КЖ 2 – изписване)

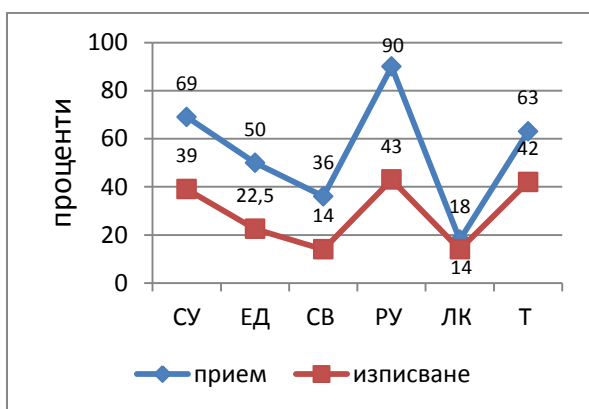
Анализирани са и 6-те параметри на въпросника, даващи информация за подобрене във физическите, психо-социалните функции на индивида (в проценти, %). Във всички изследвани диагностични групи се отчита подобрене във функциите, което отразява положителния ефект от стационарното лечение при хроничните кожни болести. (фиг. 5)



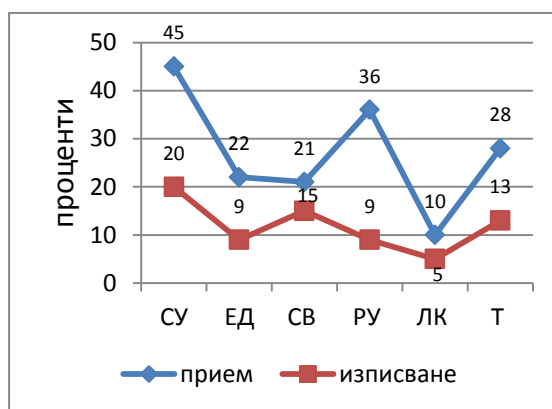
Псориазис с плаки



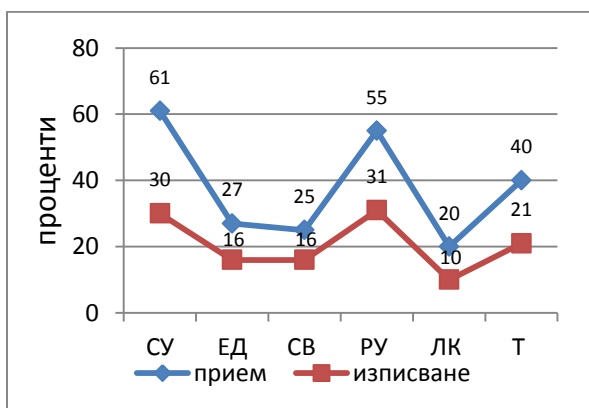
Псориатичен артрит



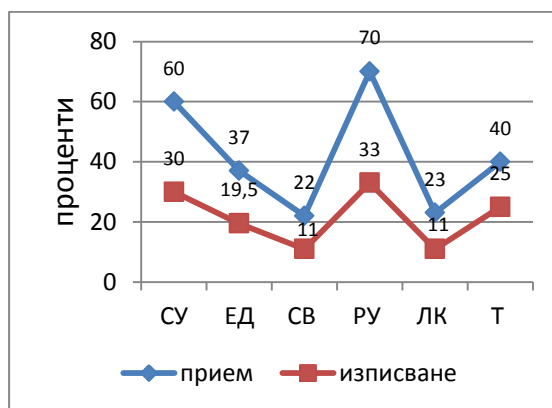
АИБД



АИСТБ



ПФС



Алергодерматози

Фигура 5: Промени в дименсиите на DLQI в диагностичните групи от момента на приема (в син цвят) и в момента на изписването (в червен цвят)

Анализът показва следното: **при пациентите с плакатна форма на псориазис** е налице „много изразен“ негативен ефект върху КЖ като най-силно са повлияни „субективните усещания“, „ежедневните дейности“ и социалната функция „работа и училище“. За десетдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“, както и всички дименсии, най-значимо са повлияни физическите функции „субективните усещания“ и „ежедневните дейности“, както и „свободно време и почивка“. **При тези с**

артритната форма на псориазис е налице „много изразен“ негативен ефект върху КЖ като най-силно са повлияни „субективните усещания“, „ежедневните дейности“ и „терапия“. За десетдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“, както и всички дименсии, най-значимо са повлияни функциите „субективни усещания“, „свободно време и почивка“ и „работа и училище“. **При болните с АИБД** е налице „много изразен“ негативен ефект върху КЖ, най-изразен сред всички диагностични групи, като най-силно са повлияни „субективни усещания“, „работа и училище“ и „терапия“. За десетдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“, както и всички дименсии, като най-значимо са повлияни функциите „субективни усещания“, „ежедневни дейности“ и „работа и училище“. **При лицата с АИСТБ** е налице „изразен“ негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „субективни усещания“, „работа и училище“ и „терапия“. За седемдневния болничен престой КЖ се подобрява към „незначителен“, както и всички дименсии, като най-значимо са повлияни функциите „субективни усещания“, „ежедневни дейности“ и „работа и училище“. **В групата на ПФС** е налице „много изразен“ негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „субективни усещания“, „работа и училище“ и „терапия“. За седемдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“, както и всички дименсии, като най-значимо позитивно повлияни са именно „субективни усещания“, „работа и училище“ и „терапия“. **При пациентите с алергодерматози** е налице „много изразен“ негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „работа и училище“, „субективни усещания“ и „терапия“. За седемдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“, както и всички дименсии, най-значимо за „работа и училище“, „субективни усещания“ и „ежедневните дейности“.

Намалението в стойностите на компонентите на КЖ (въпросника, дименсиите му и ефекта на болестта в/у КЖ) в момента на приема и в момента на изписване са статистически значими. (табл. 6)

Таблица 6: Paired Samples Test за значимост при сравнението в стойностите (n = 515); $p < 0.0001$

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	p
		Mean	SD	SE	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	DLQI 1 – DLQI 2	5.810	5.437	.240	5.339	6.280	24.248	514	.000
Pair 2	СУ 1 – СУ 2	1.765	1.655	.073	1.622	1.908	24.196	514	.000
Pair 3	ЕД 1 – ЕД 2	.953	1.675	.074	.808	1.098	12.914	514	.000
Pair 4	СВ 1 – СВ 2	.845	1.385	.061	.725	.965	13.843	514	.000
Pair 5	ПУ 1 – ПУ 2	.975	1.441	.063	.850	1.099	15.356	514	.000
Pair 6	ЛК 1 – ЛК 2	.732	1.415	.062	.610	.855	11.741	514	.000
Pair 7	Т 1 – Т 2	.544	1.128	.050	.446	.641	10.940	514	.000
Pair 8	ЕФЕКТ 1 – ЕФЕКТ 2	1.045	1.021	.045	.956	1.133	23.216	514	.000

Прави впечатление фактът, че психо-социалната функция „лични контакти“, при всички болни е най-слабо засегната към момента на приемане в клиниката. Подобрене в

края на престоя има, но то е незначително. Това отдаваме на факта, че хората не са склонни да споделят моменти от личния си живот.

Физическата функция „субективни усещания“ е най-засегна и най-вероятна причина за проявено желание за хоспитализация. Симптомите „болка“ и „сърбеж“, които определят и негативното въздействие върху тази дименсия, присъстват в голяма част от нашите болни, независимо от диагнозата. От 515 болни без субективни оплаквания са 127 (24,7%) от които 70 мъже и 57 жени, за придружаващ сърбеж съобщават 330 (64,1%) лица от които 193 мъже и 137 жени, а за болка – 58 (11,3%) от които 36 мъже и 22 жени. Като цяло със субективни оплаквания са 361 с превалиране на мъжкия пол (М:Ж – 1,43 : 1).

За **сърбеж** съобщават 330 лица: с псориазис – 263 (84% от съответната диагностична група), с най-висока честота във възрастта 45 – 75 г.; с АИБД – 4 (11%) всички с булозен пемфигоид; с АИСТБ – 8 (17,3% от всички в групата); 4 м/у 18 – 44 г. и 3-ма м/у 60 – 75 г.; с алергодерматози – 55 или 100%

За **болка** съобщават 58 пациенти от следните диагностични групи: с АИБД – 13 (35%), всички с пемфигус и с лигавично засягане; с АИСТБ – 1 (2,17%) болен с некротизиращ васкулит; с ПФС – 44 (67,7%) с инфектирани венозни улкуси

Разпределението на субективните оплаквания по диагностични групи и по възрасти е отразено в таблица 7.

Таблица 7: Кростабулация за разпределението на пациентите с двата симптома по възраст и диагностична група

диагноза			възраст				Total
			18 - 44	45-59	60-75	над 75	
псориазис	симптом	няма	7	19	13	10	49
		сърбеж	51	122	79	11	263
	Total		58	141	92	21	312
АИБД	симптом	няма	7	6	7	0	20
		сърбеж	0	2	2	0	4
		болка	2	5	5	1	13
	Total		9	13	14	1	37
АИСТБ	симптом	няма	11	17	9		37
		сърбеж	4	1	3		8
		болка	0	0	1		1
	Total		15	18	13		46
ПФС	симптом	няма	1	9	9	2	21
		болка	6	3	30	5	44
	Total		7	12	39	7	65
Алергодерматози	симптом	сърбеж	6	19	20	10	55
	Total		6	19	20	10	55
Total	симптом	няма	26	51	38	12	127
		сърбеж	61	144	104	21	330
		болка	8	8	36	6	58
	Total		95	203	178	39	515

С ANOVA анализ се установи статистическа сигнификантност между стойностите на въпросника DLQI и дименсията „субективни усещания“ в момента на хоспитализацията със симптомите „сърбеж“ и „болка“. (табл. 8)

Таблица 8: Зависимост между показателите за КЖ и проучените симптоми

DLQI при постъпване				p
сърбеж	Mean	N	Std. Deviation	
няма	10.23	177	6.824	,000
има	12.51	338	6.725	
Total	11.73	515	6.840	
болка	Mean	N	Std. Deviation	,000
няма	11.34	457	6.769	
има	14.79	58	6.675	
Total	11.73	515	6.840	
„Субективни усещания“ при приемане				p
сърбеж	Mean	N	Std. Deviation	
няма	3.18	177	1.668	,000
има	3.78	338	1.588	
Total	3.57	515	1.640	
болка	Mean	N	Std. Deviation	,000
няма	3.47	457	1.641	
има	4.34	58	1.421	
Total	3.57	515	1.640	

Същевременно изчислихме риска (Odds ratio) за негативен ефект върху качеството на живот на при наличие на пруритус или болка (който определихме като „слаб“ за стойностите от 0 до 10 на DLQI и силен - от 11 до 30). Установи се, че при наличие на болков синдром рискът от „силно изразен негативен ефект“ на дерматозата върху КЖ расте 3,38 пъти ($p=0.0002$), а при наличието на симптома „сърбеж“ 1,5 пъти ($p=0,0001$) (табл.9)

Таблица 9: Ичисления за риска от влошено КЖ при наличие на симптомите „сърбеж“ и „болка“

	Ефект в/у КЖ		total	Odds ratio	95 % CI:	p
	слаб	силен				
сърбеж	няма	80	177	1.5492	0.9062 to 1.5765	0,0001
	има	196	338			
	total	276	515			
болка	няма	231	415	3.3866	1.7789 to 6.4472	0.0002
	има	45	58			
	total	276	515			

Поради факта, че в групите на псориазис и АИСТБ има болни с болков синдром, то симптома насочваме към „ставна болка“ (диагностично уточнена при ПсА или в период на диагностициране при болни с плакатна форма на псориазис в посока артрит, или ставна болка при болни с лупус и склеродермия в посока систематизация). В този смисъл, детайлно е обследван болковия синдром само при пациентите с вторично инфектирани венозни улкуси. На 65-те (44 с болков синдром), постъпили с тази диагноза, са направени

посявки за антибиограма. Изолирани са следните бактериални причинители, причина за настъпило остро възпаление при всичките: *S. aureus* – при 20; *E. coli* – при 12; *P. aeruginosa* – при 11; *E. faecalis* – при 4; *P. mirabilis* – при 4; Смесена инфекция – при 14. На базата на резултатите от микробиологичното изследване е назначена и съответната системна антибиотична терапия: монотерапия с антибиотик при 19 пациента (7 с Ceftriaxone flac. 2 gr; 10 с Gentamicin amp. 80 mg/2 ml; 2 с Amikacin amp. 250 mg.) и комбинирана антибиотична терапия при 46 (41 с Ceftriaxone flac. 2gr. + Gentamicin amp. 80 mg./2 ml.; 2 с Ceftriaxone flac. 2gr. + Amikacin amp. 250mg.; 1 с Ceftriaxone flac. 2gr. + Metronidazol, flac. 500 mg/100 ml.; 1 с Ceftriaxone flac. 2gr. + Gentamicin amp. 80 mg/2 ml. + Ciprofloxacin tab. 500 mg.; 1 с Ceftriaxone flac. 2 gr. + Selemycin flac. 500mg/2ml. + Flagyl tab. 250 mg.)

Таблица 10: Описание на изследваната група болни с ПФС

Показатели	Група ПФС	Болни с ПФС и болка
Брой	65	44
Пол		
✓ мъже	46	30
✓ жени	19	14
Възраст		
✓ 18 – 44	7	5
✓ 45 – 59	12	3
✓ 60 – 75	39	31
✓ Над 75	7	5
Вторична инфекция	да	да
✓ От 1 причинител	51 (<i>S. aureus</i> -20)	32 (<i>S. aureus</i> -16)
✓ Смесена инфекция	14	8
Системна терапия	65	44
✓ АБ монотерапия	19	14
✓ АБ комбинирана	46	30
DLQI		
✓ При приемане	11,85	12,61
✓ При изписване	6,6 (подобрене 5,25)	7,1 (подобрене 5,51)
Ефект на ПФС в/у КЖ		
✓ При приемане	3,43 (много изразен)	3,52 (много изразен)
✓ При изписване	2,83 (изразен)	2,6 (изразен)

От 44-те пациента от групата на Постфлебитния синдром с улкуси, съобщили за болка, 12 попадат в графа „лека болка“ според критериите за оценка на симптома „болка“ чрез VAS (измерена стойност в милиметри от 5 до 44 мм). При тази група средната стойност, измерена в милиметри е 31,9 мм. 13 от общо 44-те пациента са класифицирани с „умерена“ болка (в диапазона 45 – 74 мм., за нашата група средната стойност е 65,2мм), а най-голямата група от 19 пациента с болка, я определят като „силно изразена“ (средна стойност 86,3 мм. в диапазона 75 – 100 мм).

При детайлно разглеждане на разпределението по пол при пациентите, съобщаващи за болка, прави впечатление, че от всичките 44-ма, 30 (68,2%) са мъже, а 14 (31,8%) са жени.

По групи според интензивността на болката, разпределението е следното: „лека болка“ при 9 мъже (75%) и 3 жени (25%); „умерено изразена болка“ при 9 мъже (69,2%) и 4 жени (30,8%); „силно изразена болка“ при 12 мъже(63,2%) и 7 жени (36,8%).

Според възрастовите групи, разпределението изглежда така: от „лека болка“ се оплакват 2-ма (16,6%) пациенти от 2-ра възрастова група, 8 (66,6%) пациента от 3-та възрастова група и 2-ма (16,6%) пациента от 4-та възрастова група; от „умерено изразена болка“ страдат 3-ма (23,1%) пациента от 1-ва възрастова група, 9 (69,2%) от 3-та възрастова група и 1 (7,7%) от 4-та възрастова група; за „силно изразена болка“ съобщават 2-ма (10,5%) болни от 1-ва възрастова група, 1 (5,3%) от 2-ра възрастова група, 14 (73,7%) от 3-та възрастова група и 2-ма (10,5%) от 4-та възрастова група.

С ANOVA анализ се установи статистическа връзка между болката и възрастта, както и между болката и стойностите на VAS. Такава отсъства за болка и пол при проведения сравнителен анализ. (табл. 11)

Таблица 11: Анализ на връзките между пола, възрастта и стойностите на визуалната аналогова скала

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
болка * пол	Between Groups	(Combined)	1.331	1	1.331	.884	NS
	Within Groups		94.823	63	1.505		
	Total		96.154	64			
болка * възраст	Between Groups	(Combined)	16.658	3	5.553	4.261	.008
	Within Groups		79.495	61	1.303		
	Total		96.154	64			
болка * VAS	Between Groups	(Combined)	95.654	39	2.453	122.633	.000
	Within Groups		.500	25	.020		
	Total		96.154	64			

Проучването на качеството на живот на пациентите с ПФС показва по-високи стойности на въпросника DLQI при болков синдром както при приемането в стационара – 12,61 : 11,85, така и при изписване – 7,1 : 6,6. Разликите при оценка на ефекта на болестта върху КЖ са 3,52 : 3,43 на входа и 2,83 : 2,6 при напускане на стационара. И в групата и в подгрупата е налице „много изразен ефект“ на ден 0, който се подобрява в „изразен“ на ден 7. ANOVA анализът за групата ПФС показва статистическа връзка между болката и стойностите на DLQI, както и между болката и „ефекта върху КЖ“, т.е. сигнификантността нараства при корелациите в групата на пациенти с болка. (табл. 12)

Таблица 12: ANOVA таблица за статистическите връзки между болката и КЖ в момента на хоспитализацията

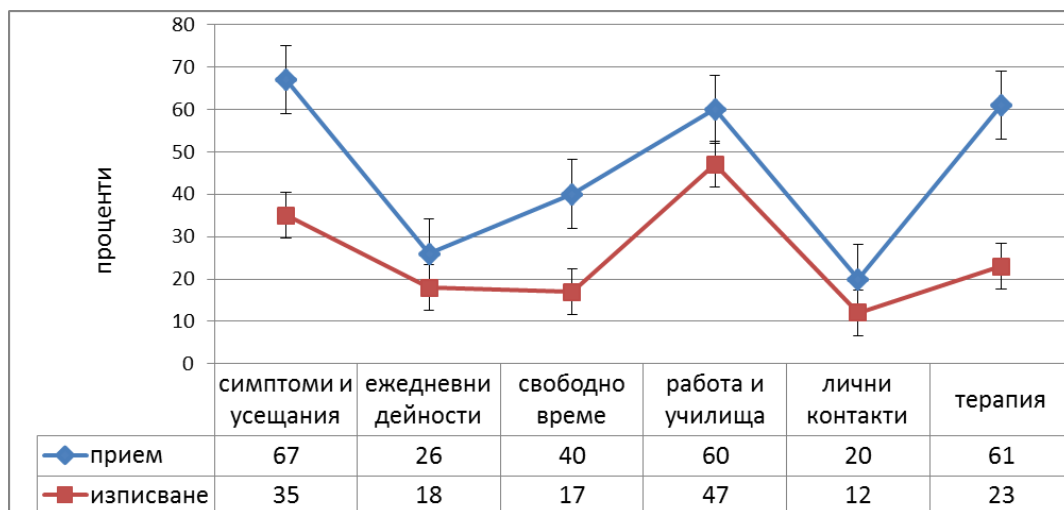
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
DLQI 0 * болка	Between Groups	(Combined)	382.399	3	127.466	4.489	.007
	Within Groups		1732.062	61	28.394		
	Total		2114.462	64			
КЖ 0 * болка	Between Groups	(Combined)	7.285	3	2.428	2.813	.047
	Within Groups		52.653	61	.863		
	Total		59.938	64			

Тези зависимости се подкрепят и с непараметричния Wilcoxon Signed Ranks Test за преценка на връзката между степента на болка (измерена чрез VAS) с DLQI и „ефекта върху КЖ“. (табл. 13)

Подобрението в DLQI в момента на дехоспитализацията е 5,1 пункта, а негативният ефектът на ПФС върху КЖ намалява – от „много изразен“ към „изразен“. Процентната стойност и на 6-те дименсии намалява, най-много за „терапия“ (с 38%) и „субективни усещания“ (с 32%). (фиг. 6)

Таблица 13: Статистическите връзки между степента на болката с качеството на живот (с Wilcoxon Signed Ranks Test)

		N	Mean Rank	Sum of Ranks	p
болка - VAS	Negative Ranks	48 ^a	24.50	1176.00	.000
	Positive Ranks	0 ^b	.00	.00	
	Ties	17 ^c			
	Total	65			
DLQI на ден 0 - VAS	Negative Ranks	42 ^d	44.19	1856.00	.000
	Positive Ranks	23 ^e	12.57	289.00	
	Ties	0 ^f			
	Total	65			
КЖ на ден 0 - VAS	Negative Ranks	44 ^g	40.50	1782.00	.000
	Positive Ranks	18 ^h	9.50	171.00	
	Ties	3 ⁱ			
	Total	65			



Фигура 6: Процентното изражение на дименсиите на въпросника DLQI в момента на прием и при изписването на болните с болков синдром

Тези данни говорят за успешна терапевтична схема на антибиотична терапия, водеща и до намаляване на симптоматологията – венозни апликации с Ceftriaxone флас. 2gr. + Gentamicin amp. 80 mg/2 ml. за 7 дневен период.

3. Резултати от проспективно отворено клинично проучване за качество на живот при 32 амбулаторни пациенти с псориазис, лекувани чрез монотерапия с Calcipotriol/Betamethasone гел прилаган 1 път дневно за 8 седмичен период

В Кожна клиника – Плевен е проведено проспективно отворено клинично проучване с цел проследяване подобрението в качеството на живот при пациенти с различна по тежест клиника на псориазис на възраст над 18 г. в хода на 8 седмична локална терапия с calcipotriol/betamethasone гел, прилаган един път дневно. Включени са 32 болни, участници в гореспоменатото изследване, всички с попълнени въпросници за КЖ. (табл. 14) От наблюдението са изключени следните случаи: болни с пустулозен еритродермичен псориазис, с бъбречна или чернодробна недостатъчност, с вирусни, бактериални и вирусни инфекции, бременни и кърмещи жени. Гелът се прилага един път дневно за 8 седмици. За отчитане ефективността от лечението се използват промени в стойностите и групите на BSA, IGA MOD 2011 и PASI, а промяната в КЖ чрез попълнен от пациентите въпросник DLQI. Резултатите са отчетени на 3 визити -I (ден 0), II (ден 30), III (ден 60).

Таблица 14: Разпределение на пациентите по пол и възраст

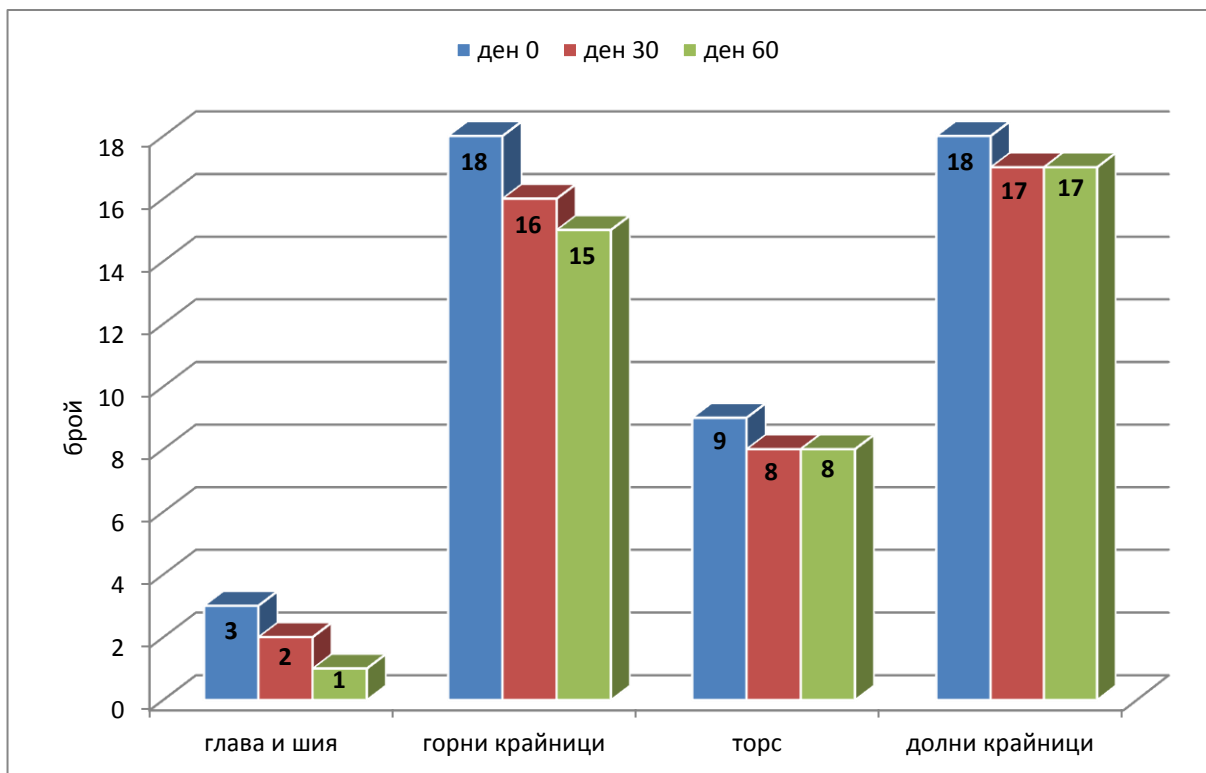
		възраст				Total
		18-44	45-59	60-74	над 75	
пол	мъж	7	8	4	0	19
	жена	5	5	2	1	13
Total		12	13	6	1	32

На трите визити са отчетени BSA (Body Surface Area), PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и DLQI (Dermatology Life Quality of Life), а на първата и третата и IGA MOD 2011 (Investigator Global Assessment, modification 2011).

Потърсени са корелации между стойностите на посочените оценъчни механизми за обективизиране на ефекта от терапевтичния резултат както върху клиничната картина на дерматозата, така и върху КЖ на пациентите. Включените 32-ма пациенти предимно във възрастови групи 1 (18 – 45 год.; 7 мъже и 5 жени) и 2 (45 – 59 год.; 8 мъже и 5 жени), което представлява 25 от 32-мата. Описателната статистика определя средната стойност за всички в групите (от 1 до 4) – 1,87 (SD 0,833), като на лечение с БМ/КП са били псориазици в млада и активна възраст.

Клиниката на болестта се представя от типични псориазици плаки в различни региони на тялото, съобразени с тези които се изследват при изчисляването на PASI. Анализът показва, че екзантемът се задържа до края на проучването, особено в областта на горните и долните крайници.

Като се има предвид обаче фактът, че проследяването на динамиката в стойностите на PASI на база еритем, инфилтрат и десквамация на плаките, на ден 60 се отчита еритем при 27 от случаите, инфилтрат при 4-ма, а десквамация при 5-ма, т.е. независимо от положителния ефект от лечението персистират симптомите на дерматозата, най-вече еритемът (фиг. 7)



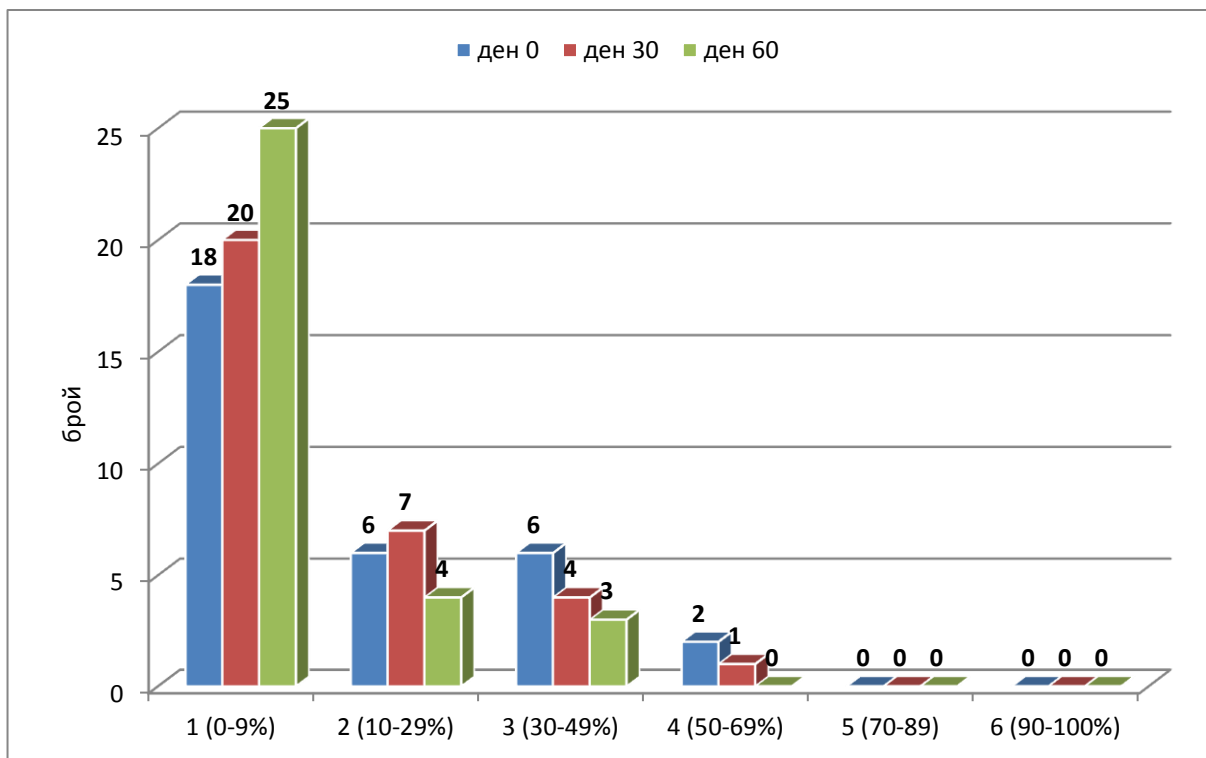
Фигура 7: Засегнати части на тялото от псориазични плаки и папули (броят на лезиите надхвърля броя на 32-та участници, поради факта, че повечето от тях имат патологични прояви в повече от един регион)

Тежестта на псориазиса чрез BSA се определя в проценти (една длан = 1% от кожната повърхност) като лек $\leq 3\%$; умерен 3 – 10 % и тежък $> 10\%$, и с числови стойности по 6 степенна скала като леката форма е с BSA ≤ 3 ; умерено изразена е с BSA 3 – 5 а тежката с BSA ≥ 5 , където 1 представлява засягане на кожата от 0 до 9%; 2 от 10 до 29%; 3 от 30 до 49%; 4 от 50 до 69%; 5 от 70 до 89% и 6 от 90 – 100%, т.е. еритродермия. В нашето проучване средните стойност са на ден 0 – 1,69; на ден 30 – 1,31 и на ден 60 – 0,81. (табл. 15)

Таблица 15: Стойности на BSA в дните на трите визити

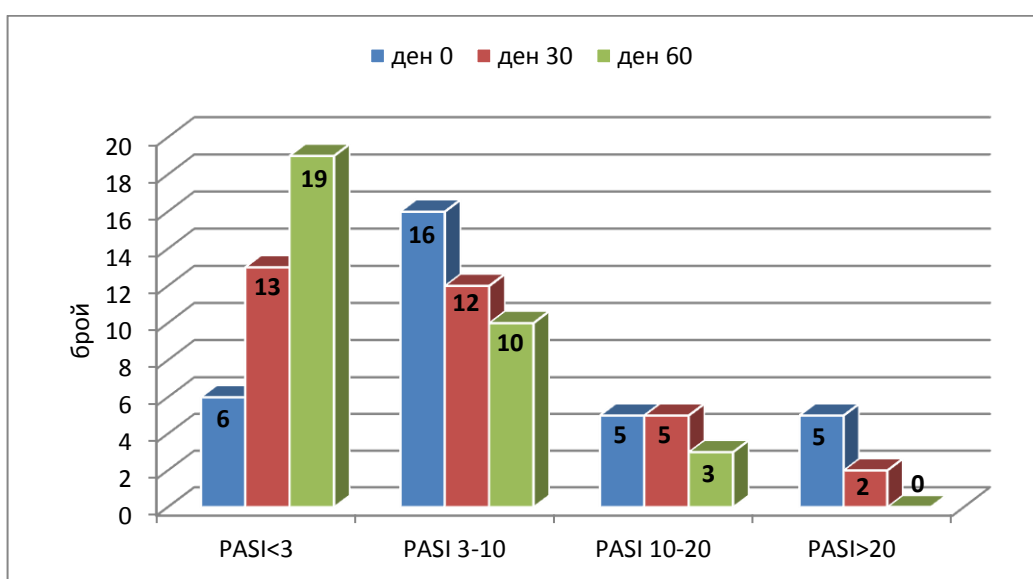
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BSA на ден 0	32	1	4	1,69	,965
BSA на ден 30	32	0	4	1,31	,998
BSA на ден 60	32	0	3	,81	,693
Valid N (listwise)	32				

Според процентното засягане на кожата (в числови стойности) се обективизира фактът, че в проучването няма болни с ангажиране на повече от 70% кожна повърхност, като в хода на локалното лечение съществува преход от по-горна в по-долна група, т.е. отразява позитивния ефект от монотерапията с Calcipotriol/Betamethasone гел. (фиг. 8)



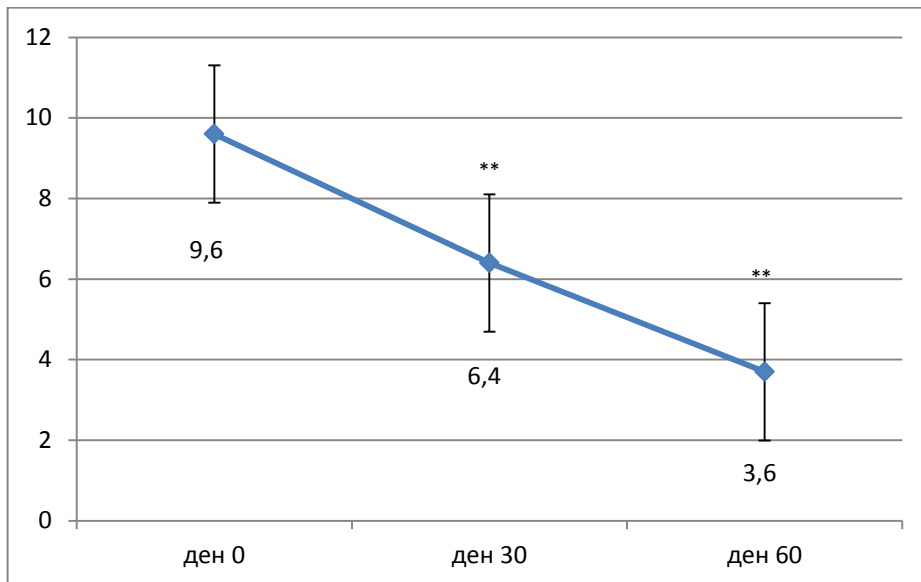
Фигура 8: Разпределение на 32-та пациентите според процентното засягане на кожата

Изходната средна стойност на PASI е 9,6 (SD 9,329). За определяне на тежестта на дерматозата според PASI са въведени 4 степени – 1 (лек псориазис с PASI < 3), 2 (умерено изразен с PASI 3-10), 3 (тежък с PASI 10-20) и 4 (много тежък с PASI >20). Според това в началото (ден 0), на база PASI, болните се разпределят по следния начин – с лека форма 6, с умерена 16, с тежка 5 и с много тежка 5. На визита II (ден 30) PASI е 6,4 (SD 6,401), като в група 1 (лек) са 13; в група 2 (умерен) – 12, в група 3 (тежък) – 5 и в група 4 (много тежък) – 2-ма. На визита III (ден 60) резултатите показват: PASI е 3,6 (SD 4,434); лек псориазис при 19, умерен при 10, тежък при 3-ма. (фиг.9)



Фигура 9: Промяна в броя на пациентите според тежестта на болестта

Средните стойности на PASI показват значителното присъствие на пациенти с лека и умерено тежка форма на заболяването, като същевременно определят положителния ефект от лечението, особено при лицата с тежък и много тежък псориазис. Динамиката в стойностите на PASI е очевидна и дава възможност за оценка на прилаганото лечение. При изходна стойност 9,6 подобрението на ден 30 е 3,2 пункта, което отговаря на PASI 33, а на ден 60 е 3,6 пункта, което отговаря на PASI 60. (фиг. 10)



Фигура 10: Промяна в средните стойности на PASI в хода на лечението с Calcipotriol/Betamethasone гел. (** p < 0.0001)

Корелационният (по Pearson) анализ показва висока статистическа значимост между различните стойности на PASI, доказателство за ефекта от прилаганата терапия. (табл. 16)

Таблица 16: Pearson-корелации при стойностите на PASI, измерени на трите визити

		PASI на ден 0	PASI на ден 30	PASI на ден 60
PASI на ден 0	Pearson Correlation	1	,968**	,867**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	32	32	32
PASI на ден 30	Pearson Correlation	,968**	1	,926**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	32	32	32
PASI на ден 60	Pearson Correlation	,867**	,926**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	32	32	32

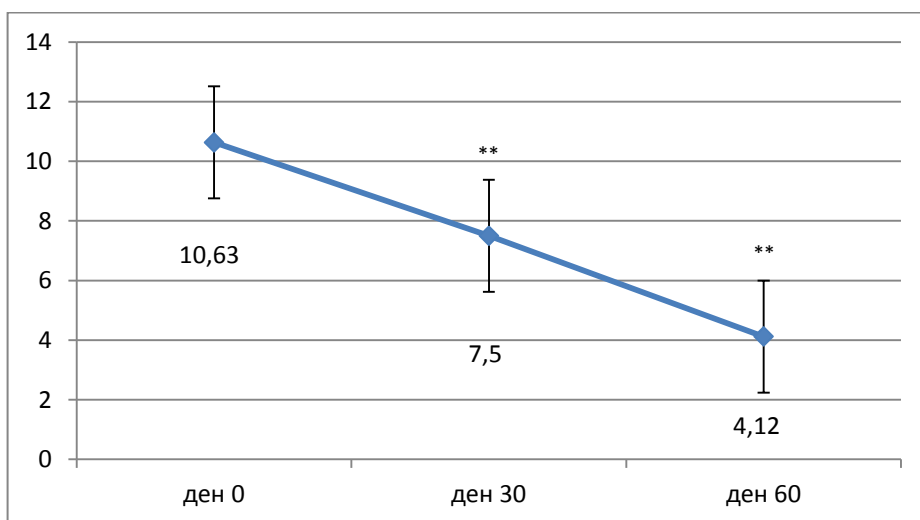
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Оценката на изследователя (IGA MOD 2011) е направена по време на първата визита (IGA score 2,19; SD 1,061) и на третата (IGA score 1,19; SD 1,061) и е единична с направеното определяне на тежестта с PASI. (табл. 17) Статистическият анализ показва сигнификантност в получената разлика от 2,19 към 1,19 (Pearson Chi-Square < 0,005).

Таблица 17: Крос-таблица за броя на пациентите с различните форми на псориазис, според определеното PASI и IGA MOD 2011

IGA MOD score	ден 0					ден 60				
	брой	PASI<3	PASI 3-10	PASI 10-20	PASI>20	брой	PASI<3	PASI 3-10	PASI 10-20	PASI>20
	32	6	16	5	5	32	19	10	3	0
0 - clear	2	2	0	0	0	9	9	0	0	0
1 - almost clear	4	2	2	0	0	13	7	6	0	0
2 - mild	17	2	14	1	0	6	3	3	0	0
3 - moderate	4	0	0	4	0	3	0	1	2	0
4 - severe	5	0	0	0	5	1	0	0	1	0

Качеството на живот е определено чрез числови стойности, според изискванията на въпросника DLQI, като дава информация за последните 7 дни преди попълването му. Получените стойности са отразени на фигура 11. При тяхното сравнение ANOVA анализът показва коефициенти на сигнификантност с коефициент $p < 0,005$ между групите на ден 0, на ден 30 и на ден 60.



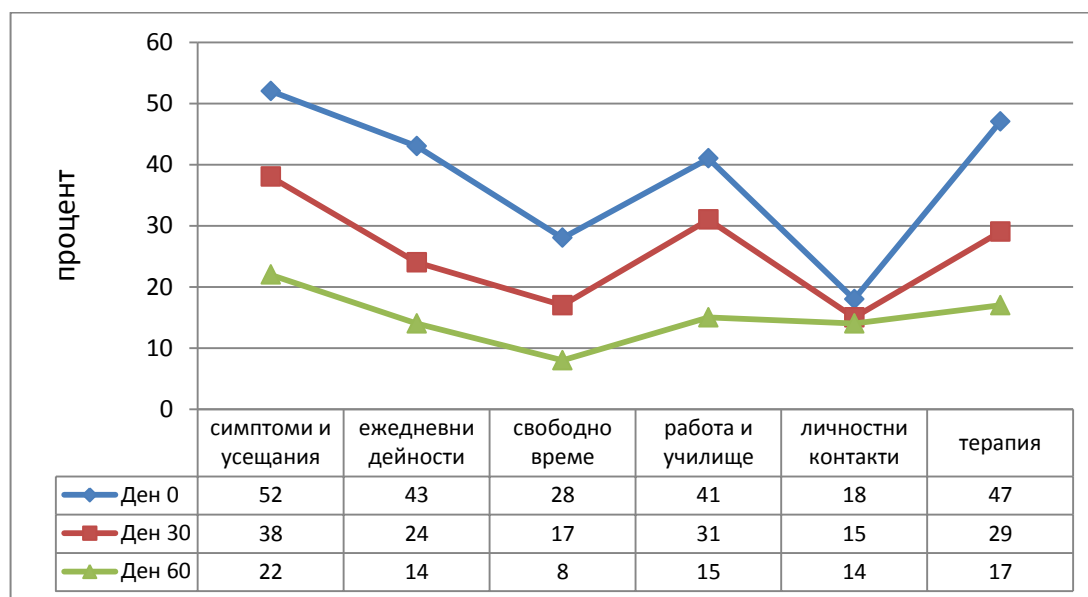
Фигура 11: Промяна в средните стойности на DLQI в хода на лечението с Calcipotriol/Betamethasone гел (** $p < 0.0001$)

За подобрение в КЖ говорят разликите в числата, като положителният отговор от провежданото локално лечение същевременно намалява негативния ефект на заболяването върху физическите, менталните и социалните функции на пациентите. В настоящото проучване той е в границите на 2 – 5 т. („незначителен ефект“) както в началото, така и в края. Проучени са и 6-те дименсии на DLQI – симптоми и усещания (СУ), ежедневни дейности (ЕД), свободно време (СВ), работа и училище (РУ), личностни контакти (ЛК) и терапия (Т). С цифровото за всяка една (средни стойности) от тях се отчита значително подобрение във всички параметри на въпросника. (табл. 18)

Таблица 18: Крос-таблица за стойностите на DLQI и шестте дименсии изчислени по време на трите визити, както и ефекта на псориазиса върху КЖ на пациентите

Визити	Ден 0 (n = 32)		Ден 30 (n = 32)		Ден 60 (n = 32)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
DLQI	10,63	8,816	7,5	6,461	4,13	3,9
симптоми и усещания	3,13	2,211	2,28	1,631	1,34	1,181
ежедневни дейности	2,16	1,886	1,44	1,162	0,84	0,808
свободно време	1,66	1,894	1,03	1,257	0,53	0,761
работа и училище	1,25	1,244	0,94	1,045	0,44	0,669
личностни контакти	1,06	1,684	0,91	1,376	0,47	0,671
терапия	1,41	1,188	0,88	1,008	0,5	0,672
ефект на PsO върху КЖ	3,16	1,194	2,78	1,070	2,13	0,976

Резултатът за всяка отделна функция може да се интерпретира като процент (%) от числата 3 или 6, като се имат предвид числените стойности за отделните дименсии – СУ (въпроси 1 и 2, от 0 до максимална оценка 6), ЕД (въпроси 3 и 4 от 0 до 6), СВ (въпроси 5 и 6 от 0 до 6), РУ (въпрос 7 от 0 до 3), ЛК (въпроси 8 и 9 от 0 до 6) и Т (въпрос 10 от 0 до 3). (фиг. 12)



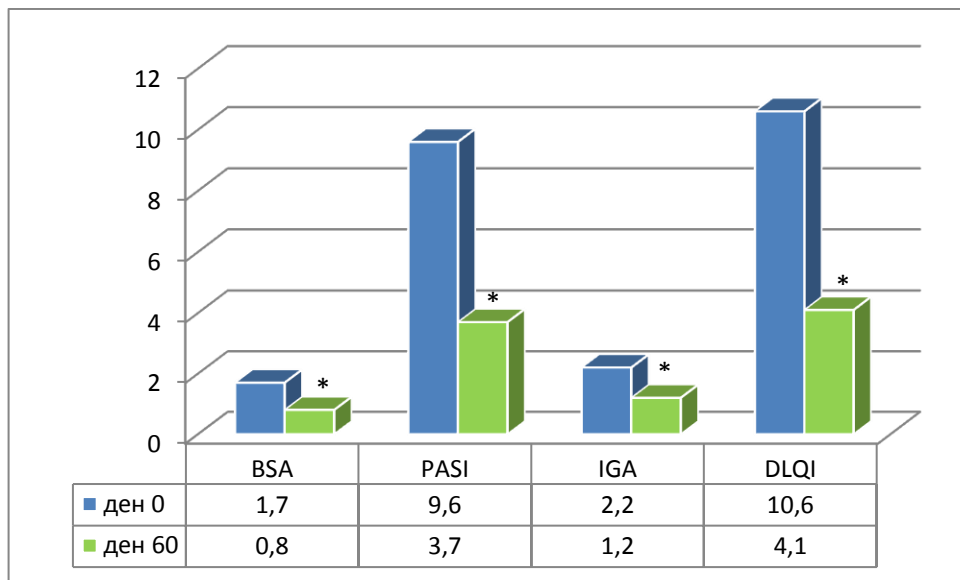
Фигура 12: Процентно изражение на подобрението в шестте дименсии на DLQI изчислени по време на трите визити

На третата визита, след отчитане на резултатите, е направен сравнителен анализ на всички получени данни за да се определи динамиката в клиничната картина и промяната в КЖ на псориазиците. (табл. 19)

Таблица 19: Дискриптивна статистика за оценъчните инструменти по време на трите визити

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
възраст	32	1	4	1,87	,833
PASI на ден 0	32	0	31	9,59	9,329
BSA на ден 0	32	1	4	1,69	,965
IGA score на ден 0	32	0	4	2,19	1,061
DLQI на ден 0	32	0	30	10,63	8,816
BSA на ден 30	32	0	4	1,31	,998
PASI на ден 30	32	0	24	6,39	6,401
DLQI на ден 30	32	0	27	7,50	6,461
BSA на ден 60	32	0	3	,81	,693
PASI на ден 60	32	0	18	3,55	4,434
IGA score на ден 60	32	0	4	1,19	1,061
DLQI на ден 60	32	0	11	4,13	3,900
Valid N	32				

При обработката на данните се откри статистически значима закономерност, особено при сравнение на стойностите между визита I (ден 0) и визита II (ден 60) за всички използвани оценъчни инструменти ($p < 0,005$ при всички) (фиг. 13)



Фигура 13: Промяна в стойностите на BSA, PASI, IGA и DLQI на визита III (ден 60) спрямо визита I (ден 0) (* $p < 0.005$)

При сравнението на данните от визита I и визита III с Chi-Square Test се установиха статистически достоверни разлики и за почти всички дименсии на въпросника за КЖ с изключение на „личностните контакти“. (табл. 20)

Таблица 20: Статистическа значимост при сравнителния анализ на стойностите на шестте дименсии на DLQI ($p < 0.05$)

Визити	Ден 0 (n = 32)		Ден 60 (n = 32)		Pearson Chi-Square
	Mean	SD	Mean	SD	P
симптоми и усещания	3,13	2,211	1,34	1,181	0,041
ежедневни дейности	2,16	1,886	0,84	0,808	0,019
свободно време	1,66	1,894	0,53	0,761	0,02
работа и училище	1,25	1,244	0,44	0,669	0,02
личностни контакти	1,06	1,684	0,47	0,671	NS
терапия	1,41	1,188	0,5	0,672	0,014

Изводите от проведеното проучване за качество на живот при пациенти с псориазисна болест лекувани локално с патентованата комбинация CP/BM гел и продължителност 8 седмици са: Включените 32-ма псориазици са с преобладаване на мъжкия пол (м:ж – 19 : 13), 25 от тях са във възрастовия диапазон 18 – 60 години; патологичните кожни промени (еритемо-сквамозни папули и плаки) ангажират главата, крайниците и торса. В края на терапията (ден 60) е наличен еритем при 27 от тях, инфилтрат и десквамация при 5-ма; тежестта на дерматозата, изследвана чрез BSA, PASI и IGA MOD 2011 в средни стойности, и по групи, определя лека до тежка степен на заболяването при пациентите; локалното лечение с CP/BM гел е ефективно и води до подобрене в клиничната картина, като на ден 30 то се изразява с PASI 33, а на ден 60 с PASI 60. Промяната в стойностите на BSA, PASI и IGA MOD 2011, изчислявани на всяка визита са статистически закономерни (*Pearson Chi-Square; $p < 0,005$*); КЖ при участниците се подобрява, като негативният ефект на болестта върху КЖ преминава от „много изразен ефект“ (на ден 0) в „изразен“ (на ден 30) до „незначителен“ (на ден 60). Подобриенето в КЖ рефлектира позитивно върху 5 от 6-те дименсии на DLQI с изключение на „личностни контакти“ (*Pearson Chi-Square; $p < 0,05$*).

4. Резултати от проспективно отворено клинично проучване за качество на живот при 96 амбулаторни пациенти с псориазис, лекувани с Adalimumab flac. 40 mg. за две годишен период

В Кожна клиника – Плевен проследихме 222-ма пациента на терапия с Adalimumab, всички покриващи гореописаните критерии за включване на терапия с биологичен продукт и показали нормални стойности на необходимите лабораторни показатели (ПКК с ДКК, показатели за чернодробна и бъбречна функция, хепатитни маркери, автоантитела, анализ на урина, включително тест за бременност при жени в детородна възраст, Mantoux-тест, рентгенографско изследване на гръден кош, ЕКГ). Включени са пациенти на възраст над 18 години с тежка форма на болестта (вкл. такива с псориазисен артрит) и PASI>20, според изискванията на НЗОК.

Пациентите са проследявани преди започване на терапията, на 6-ти, 12-ти, 18-ти и 24-ти, 30-ти и 36-ти месец за ефективност и безопасност на биологичния продукт (чрез PASI) и за промените в качеството на живот (чрез DLQI).

От всичките 222-ма пациенти са селектирани 96, които имат последователни първите 4, 5, а някои от тях дори 6 визити (т.е. 3 години на терапия с Adalimumab). Всичките 96 лица са проследени от самото начало преди започване на терапия с Adalimumab (визита 1) до четвъртата им визита (визита IV). От тях 65 са проследени до петата визита, а 24 са достигнали до шеста визита. Преобладава мъжкия пол – 73-ма (76,8%), а жените са 22 (25,2%). В групата, достигнала до пета визита мъжете са 48 (73,8%), а жените 17 (26,2%). В групата имаща шест визити (общо 24) разпределението по пол е мъже – 18 (75%) и 6 жени (25%). Поради малкия им брой тези лица отпадат от наблюдението.

При детайлно анализиране на данните за промяна на стойностите на PASI и DLQI във времето при терапия с Adalimumab прави впечатление драматичен спад и при двете величини още през първите шест месеца от приема. Преди започване на терапията с биологично средство (визита 1) средната стойност на е PASI 34,57 (SD 8,354), т.е много тежък Пс (при PASI>20); на шестия месец (визита 2), средните стойности на PASI вече са редуцирани почти с една трета – 12,18 (SD 4.871), т.е тежък Пс; на 12-я месец (визита 3) PASI вече е 4.89 (SD 2.898), т.е умерено изразен Пс (PASI 3 – 10); на 18-я месец (визита 4) едва 3 (SD 2.365), т.е. лек Пс (PASI < 3). (табл. 21)

Таблица 21: Описание на данните за стойностите на PASI

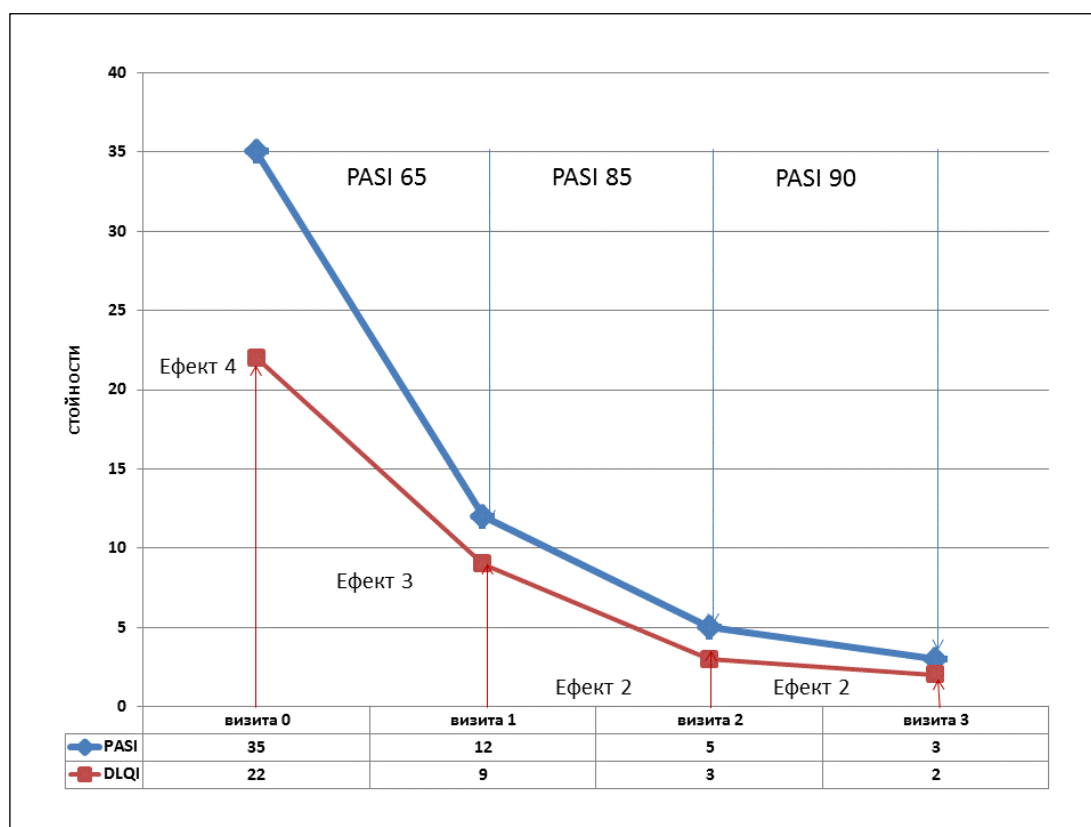
визита	PASI	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Визита 1	PASI-1	96	34.57	8.354	19	58
Визита 2	PASI-2	96	12.18	4.871	1	23
Визита 3	PASI-3	96	4.89	2.898	0	14
Визита 4	PASI-4	93	3.14	2.365	0	13
Визита 5	PASI-5	65	1.91	1.485	0	7

Аналогични са и резултатите при изследването на стойностите на DLQI. Докато преди започването на терапията средната стойност на DLQI е 21,83 (SD 7.798) от възможен максимален сбор 30) и попада в категория „крайно изразен негативен ефект върху качеството на живот“; 6 месеца по-късно средната му стойност е 9,19 (SD 7.798) – „изразен ефект“; на 18-я месец от стартирането на терапията, средната стойност е 3,21 (SD 7.798); на 24-ия месец е 1.75 (SD 2,450), което означава, че заболяването „не оказва ефект“ върху качеството на живот. (табл. 22)

Таблица 22: Описание на данните за стойностите на DLQI

визита	DLQI	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Визита 1	DLQI-1	96	21.83	7.798	3	30
Визита 2	DLQI-2	96	9.19	6.129	0	25
Визита 3	DLQI-3	96	3.21	3.098	0	12
Визита 4	DLQI-4	96	1.75	2.450	0	11
Визита 5	DLQI-5	65	1.94	3.545	0	14

Динамиката в стойностите на PASI и DLQI е очевидна и дава възможност за оценка както на прилаганото лечение, така и за промените в качеството на живот на болните. На 6 месец (визита 2) е отчетено PASI 65, на 12-ия – PASI 85 и на 18-ия – PASI 90. Според тежестта на клиничната картина на дерматозата от „много тежка“ форма преминава в „лека“. КЖ се подобрява от „крайно негативно“ (DLQI 21,83) в началото до състоянието „не оказва ефект“. (фиг. 24)



Фигура 24: Промени в стойностите на PASI и DLQI за тежест на псориазиса

При сравнение на данните за PASI и DLQI, изчислени при всяка визита, с непараметричния Wilcoxon Signed Ranks Test се установи сигнификантност в получаваните разлики между стойностите на двата оценъчни инструмента. (табл. 23)

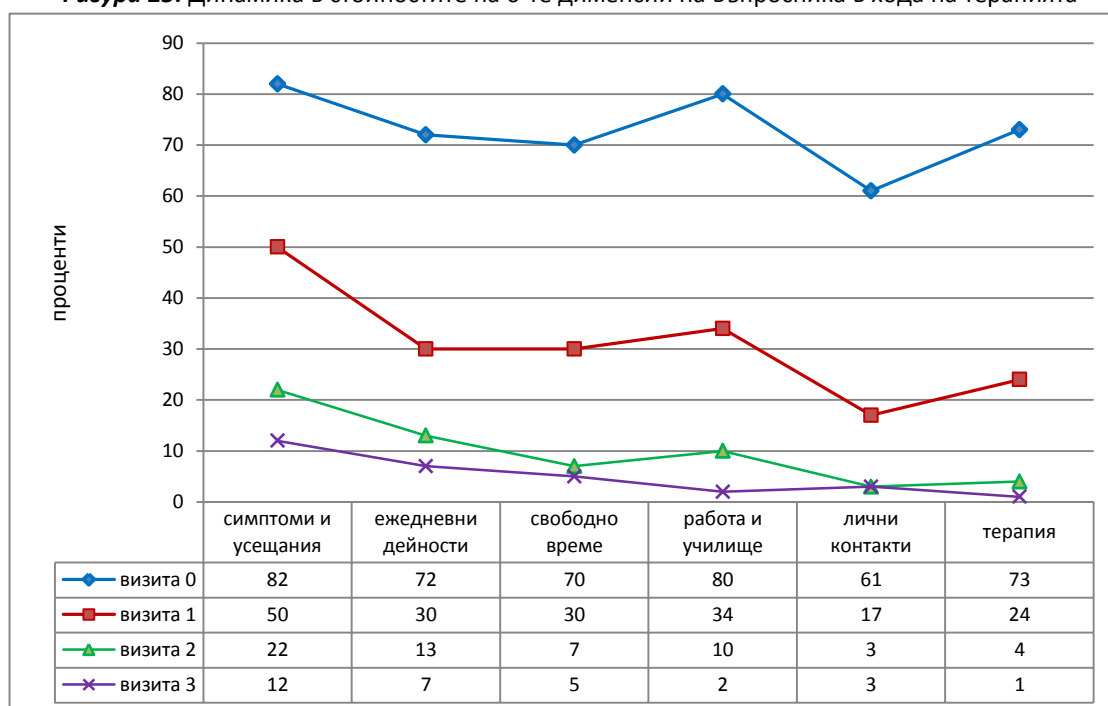
Таблица 23: Статистическа значимост за разликите в стойностите на PASI и DLQI ($p < 0.0001$)

	PASI-2 – PASI-1	PASI-3 – PASI-2	PASI-4 – PASI-3	PASI-5 – PASI-4
Z	-8.507 ^b	-8.224 ^b	-5.493 ^b	-3.683 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000
	DLQI-2 – DLQI-1	DLQI-3 – DLQI-2	DLQI-4 – DLQI-3	DLQI-5 – DLQI-4
Z	-8.465 ^b	-7.933 ^b	-4.424 ^b	-.058 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	NS

a. Wilcoxon Signed Ranks Test
b. Based on positive ranks.

Проучени са и 6-те дименсии на DLQI. С цифровото за всяка една от тях (в средни стойности) се отчита значително подобрене във всички параметри на въпросника. (фиг. 25) Подобриеното в проценти на отделните дименсии е както следва: На визита 1 „СУ“ от 82% намалява на 12% на визита 4; На визита 1 „ЕД“ - от 72% намалява на 7% на визита 4; На визита 1 „СВ“ - от 70% намалява на 5% на визита 4; На визита 1 „РУ“ - от 80% намалява на 2% на визита 4; На визита 1 „ЛК“ - от 61% намалява на 3% на визита 4; На визита 1 „Т“ - от 73% намалява на 1% на визита 4.

Фигура 25: Динамика в стойностите на 6-те дименсии на въпросника в хода на терапията



От фигурата е видно, че най-влошени са физическите функции „симптоми и усещания“ и „ежедневни дейности“, следвани от психо-социалните „свободно време“ и „работа и училище“. Потвърждава се фактът, че взаимодействието и зависимостите между различните дименсии „фиксира“ пациента върху чисто субективните оплаквания като

сърбеж, болки в ставите, поява на нови обриви и пр., което има подчертан негативен ефект върху „ежедневните дейности“. Същевременно, негативните физически фактори, изброени по-горе, обикновено водят до подтискане на психо-емоционалните функции на болния („работа и училище“, „лични контакти“).

Статистическата значимост при сравнение на стойностите на различните функции по визити показва значителното подобрене в КЖ в клинично, функционално и социално отношение. Тази закономерност изчезва след визита 3, което означава почти пълно възстановяване на физическия и психичен статус на индивида. (табл. 24)

Таблица 24: Сигнификантност при сравнителния анализ на данните за 6-те дименсии на въпросника

Paired Samples Test	Paired Differences					t	df	P	
	Mean	SD	SE	95% C. I.					
				Lower	Upper				
СИМПТОМИ И УЕЩАНИЯ									
Pair 1	СУ-1 – СУ-2	1.938	1.962	.200	1.540	2.335	9.677	95	.000
Pair 2	СУ-2 – СУ-3	1.646	2.016	.206	1.237	2.054	8.000	95	.000
Pair 3	СУ-3 – СУ-4	.604	1.147	.117	.372	.837	5.161	95	.000
Pair 4	СУ-4 – СУ-5	.029	1.315	.160	-.289	.348	.184	67	NS
Pair 5	СУ-5 – СУ-6	.292	1.197	.244	-.214	.797	1.194	23	NS
ЕЖЕДНЕВНИ ДЕЙНОСТИ									
Pair 1	ЕД-1 – ЕД-2	2.427	1.614	.165	2.100	2.754	14.733	95	.000
Pair 2	ЕД-2 – ЕД-3	1.031	1.277	.130	.773	1.290	7.913	95	.000
Pair 3	ЕД-3 – ЕД-4	.417	1.053	.107	.203	.630	3.877	95	.000
Pair 4	ЕД-4 – ЕД-5	.088	.989	.120	-.151	.328	.736	67	NS
Pair 5	ЕД-5 – ЕД-6	.083	.504	.103	-.129	.296	.811	23	NS
СВОБОДНО ВРЕМЕ И ПОЧИВКА									
Pair 1	СВ-1 – СВ-2	2.427	1.621	.165	2.099	2.755	14.674	95	.000
Pair 2	СВ-2 – СВ-3	1.354	1.361	.139	1.078	1.630	9.749	95	.000
Pair 3	СВ-3 – СВ-4	.125	.811	.083	-.039	.289	1.510	95	NS
Pair 4	СВ-4 – СВ-5	-.029	1.065	.129	-.287	.228	-.228	67	NS
Pair 5	СВ-5 – СВ-6	.000	.590	.120	-.249	.249	.000	23	NS
РАБОТА И УЧИЛИЩЕ									
Pair 1	РУ-1 – РУ-2	1.385	1.118	.114	1.159	1.612	12.142	95	.000
Pair 2	РУ-2 – РУ-3	.729	1.061	.108	.514	.944	6.733	95	.000
Pair 3	РУ-3 – РУ-4	.250	.649	.066	.119	.381	3.775	95	.000
Pair 4	РУ-4 – РУ-5	-.088	.376	.046	-.179	.003	-1.935	67	NS
Pair 5	РУ-5 – РУ-6	.042	.204	.042	-.045	.128	1.000	23	NS
ЛИЧНИ КОНТАКТИ									
Pair 1	ЛК-1 – ЛК-2	2.719	2.040	.208	2.305	3.132	13.057	95	.000
Pair 2	ЛК-2 – ЛК-3	.823	1.196	.122	.580	1.065	6.739	95	.000
Pair 3	ЛК-3 – ЛК-4	.000	.696	.071	-.141	.141	.000	95	NS
Pair 4	ЛК-4 – ЛК-5	-.118	.783	.095	-.307	.072	-1.239	67	NS
Pair 5	ЛК-5 – ЛК-6	.125	.612	.125	-.134	.384	1.000	23	NS
ТЕРАПИЯ									
Pair 1	T-1 – T-2	1.500	1.056	.108	1.286	1.714	13.913	95	.000
Pair 2	T-2 – T-3	.615	.922	.094	.428	.801	6.532	95	.000
Pair 3	T-3 – T-4	.094	.412	.042	.010	.177	2.227	95	.028
Pair 4	T-4 – T-5	-.123	.329	.040	-.204	-.042	-3.044	65	.003
Pair 5	T-5 – T-6	.095	.301	.066	-.042	.232	1.451	20	NS

Прави впечатление, че дименсията „терапия“ запазва своята сигнификантност вкл. и по време на визита 4, което е пряко доказателство както за ефекта от прилагания медикамент, така и за добрия кмплайънс.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Обсъждане на резултатите от срезовите епидемиологични проучвания за качество на живот при хоспитализирани болни

1.1. Обсъждане на резултатите от срезовото епидемиологично проучване за качество на живот при хоспитализирани болни с остри и хронични дерматози

Още през 2002 г. De Korte et al. определят DLQI като изключително удобен както за клиничната практика, така и в научно-изследователската дейност. През 1995 г. Kurwa & Finlay (1995), както и Karadağ et al. (2012) използват DLQI в срезови проучвания в общата дерматология за определяне КЖ след промените настъпили при лечението на хоспитализирани пациенти.

В нашето проучване се установяват високи стойности на DLQI и за острите (13.38±6,946) и за хроничните кожни заболявания (11.09±5,653), като негативният ефект на дерматозите върху КЖ е „много изразен“. Трябва да се има предвид факта, че острите заболявания се представят предимно от остро настъпили бактериална и вирусна инфекции (еризипел и зостер), като водещ субективен симптом е болката. В групата на хроничите стойностите на DLQI варират в по-широки граници за различните диагнози, като най-високи са при псориазиците (11,91), и болните от пемфигус (11.73), а най-ниски при тези със съединително-тъканните болести лупус и системна склероза (8.96). Тук водещият симптом е сърбежът при болните от псориазис и atopичен дерматит, а тези със АИСТБ са на практика без субективни оплаквания. Това определя болката като водеща причина за негативния ефект върху КЖ на изследваните дерматози, въпреки, че в научната литература съществуват публикации за проучвания, в които сърбежът има най-значимо негативно влияние в/у качеството на живот. (Qureshi et al., 2004; Kulthanan et al., 2008)

Анализът ни върху публикации, свързани с влошеното КЖ при хоспитализирани дерматологични пациенти показва резултати, сходни с нашите: (табл. 25)

Таблица 25: Проучвания за качество на живот в дерматологията при хоспитализирани болни

референции	държава	брой болни	DLQI - 1 (SD) (прием)	DLQI - 2 (SD) (изписване)	Период
Kurwa H.A. (1995)	Англия	181	13,2 (7,6)	7,7 (6,8)	4 седмици
Zachariae R. (2000)	Дания	100	12,9 (6,9)		
Helbling I. (2002)	Англия	280	14,16 (6,82)	8,23 (6,82)	1 седмица
Ayyalaraju R.S. (2003)	Англия	283	14,9 (7,2)	8,2 (6,5)	1 седмица
	САЩ	366	12,0 (6,9)	8,5 (7,7)	1 седмица
Adişen E. (2015)	Турция	509	13.08 (8,27)	6,94 (3.0)	при изписване
Нашето проучване	България	191	11,69 (6,8)	6,47 (5,77)	1 седмица

Резултатите ни, получени при оценката на КЖ вътре в групата на хронично болните са сходни с публикуваните данни на Karadağ et al. (2012), които сравняват КЖ при 291 хоспитализирани пациенти с различни кожни болести. Те окриват най-влошено качество на живот при псориазиците (DLQI – 14,55), следвани от болните с болестта на Бехчет (DLQI – 13,55) и пемфигус (DLQI – 12,65).

При разпределение на дерматозите като остри и хронични по-високи са стойности на DLQI при женския пол и за острите (мъже : жени – 13.39 : 14.14), и за хроничните дерматози (мъже : жени – 11.67 : 11.87), а най-засегнати са болните във възрастния диапазон 45 – 59 год. Въпреки, че не се установи статистическа значимост от корелациите между влошеното КЖ с пола и възрастта на пациентите, при анализ на ползваната научна литература открихме данни от изследвания в страни от Европа, Азия и САЩ през последните 20 години, като публикуваните резултати са сравними с нашите. (Harlow et al, 1997; Zachariae et al., 2002; Mazzotti et al., 2005; Al Rabae, 2007)

Сигнификантната разлика между стойностите на DLQI за острите и хронични форми при приема в стационара (остри : хронични – 13.38: 11.09; $p<0.05$) и при дехоспитализацията на болните (остри : хронични – 8.28 : 5.82; $p<0.05$) се приема за обичайна. Тази закономерност се подкрепя и от факта, че няма статистическа значимост между намалението в нивата на DLQI и подобрението в КЖ в двете основни групи (за острите с 5.10 пункта, за хроничните с 5.26 пункта), което от своя страна представлява оценка за проведеното лечение. Тези съждения съответстват на данните публикувани от Zachariae et al.(2004) и Basra et al. (2008).

1.2. Обсъждане на резултатите от срезовото епидемиологично проучване за качество на живот при хоспитализирани болни с хронични дерматози.

С най-влошено КЖ от проучените 515 болни са пациентите с АИБД (DLQI 15,95), следвани от тези с Пс (със или без артропатия; DLQI 11,95) и с инфектирани венозни улкуси по подбедриците (DLQI 11,85). Лицата с алергодерматози са с DLQI 11. Т.е. в тези 4 диагностични групи има хора с „много изразен ефект“ на дерматозите върху качеството им на живот. Именно сред тях присъстват и двата субективни симптома „сърбеж“ и „болка“, които според множество публикувани изследвания са и причината за негативния ефект върху пациентите, респективно и за високи стойности на DLQI. Резултатите ни са сходни с публикуваните през 2012 г. данни на Karadağ и сътр. (2012), които сравняват КЖ при 291 хоспитализирани пациенти с различни кожни болести. Авторите откриват най-влошено качество на живот сред псориазиците (DLQI – 14,55), следвани от болните с болестта на Behcet (DLQI-13,55) и пемфигус (DLQI-12,65). Както е видно от *таблица 26*, най-засегнати са именно физическите функции – отговори на въпроси 1 и 2 („симптоми и усещания“), следвани от въпроси 3 и 4 („ежедневни дейности“).

Таблица 26: Сравнение на данните от двете проучвания

Оценка на качеството на живот	Karadağ и сътр. (2012)		Нашето проучване (2017)	
	Pemphigus	Psoriasis	Pemphigus	Psoriasis
DLQI	12,65	14,55	15,95	11,95
симптоми и усещания	4,10	4,22	4,12	3,6
ежедневни дейности	3,10	3,72	3,0	2,23
свободно време и почивка	2,55	3,10	2,16	1,34
работа и училище	1,05	1,23	2,7	2,0
лични контакти	1,40	1,22	1,92	1,41
терапия	0,40	1,05	1,97	1,19

Фактът, че в нашето изследване КЖ е най-влошено в групата на АИБД (DLQI 15,95) се подкрепя от проучвания на Paradisi et al. (2009 и 2012), които изследват КЖ с въпросниците SF-36, Skindex-29 и GHQ-12, като сравняват резултатите при пемфигус с контролна група здрави лица и болни от псориазис. Отчитат значително по-влошени показатели в групата на булозната дерматоза. Същите са и данните, публикувани от Morsya et al. (2016) при изследване на КЖ при 40 болни с пемфигус (14 мъже и 26 жени на ср. възраст 43.38 ± 7.45 г.)

Сърбежът и болката са най-честите субективни симптоми в дерматологията, наблюдавани и сред нашата популация. От 515-те болни без субективни оплаквания са 127 (24,7% от които 70 мъже и 57 жени), за придружаващ сърбеж съобщават 330 (64,1%) лица от които 193 мъже и 137 жени, а за болка – 58 (11,3%) от които 36 мъже и 22 жени. Като цяло със субективни оплаквания са 361 с превалиране на мъжкия пол (М:Ж – 1,43:1). С придружаващ пруритус са 263 лица с псориазис (84% от съответната диагностична група, с най-висока честота във възрастта 45 – 75 г.); с АИБД са 4 (11%, всички с булозен пемфигоид); с АИСТБ – 8 (17,3% от всички в групата; 4 м/у 18–44 г. и 3-ма м/у 60–75 г.); с алергодерматози – 55 (100%).

Анализът „The Global Burden of Disease“ Study 2010, към който са разгледани 15 дерматози, определя пруритусът като един от 50-те симптома влияещи върху тежестта на болестите. Като най-честата сърбяща дерматоза в глобален мащаб, екземата представлява най-постоянният хроничен фактор за тежест на заболяването върху физическите и психосоциалните функции на пациентите, особено проявено сред тийнейджърите и във възрастта над 70 г. При възрастните хора, освен екзема, ключовите проблеми са още други кожни болести, улцерации, НМКТ, инфекции, болка и сърбеж. (Hay et al., 2014)

Хроничният сърбеж е мултифакторен симптом, срещащ се при много дерматологични, вътрешни и психиатрични заболявания. Трябва да се има предвид, че лечението му не трябва да е фокусирано единствено върху самия сърбеж, а също върху водещата диагноза, кожните промени след разчесване и съпровождащи заболявания, водещи до тревожност, депресия и безсъние. Неговата оценка по отношение на интензитета се измерва с монодименционални лесно и често приложими скали (напр. VAS), които заедно с измерване на КЖ дават и възможност за оценка на прилаганата терапия. Оценка на лечението се прави също с въпросниците Dynamic Pruritus Score and Itch-Free Days. В тази връзка в дерматологията препоръчваните инструменти за КЖ са Itchy-QoI, DLQI и SF-36, но DLQI е неприложим когато причината не е в кожното заболяване. (Pereira & Ständer, 2017)

Kantor et al. (2016) анализират 1889 публикации по проблема, от които 224 обзора и едва 22 оригинални статии със систематизиране за ефекта на пруритуса върху КЖ (оценен вкл. и с DLQI). Откриват, че негативният ефект се отразява най-често върху емоциите на пациентите (тревожност, депресия, фрустрация, стрес и дистрес и пр.) и функциите „работа и училище“, „ежедневни дейности“, „почивка“, „лични контакти“, „терапия“ и пр. Авторите цитират публикация на Warlich et al. (2015) за КЖ при 510 пациенти с хроничен пруритус, който е оценен с VAS и DLQI. Средната им възраст е 61,4 г., 282 са жени. Установяват висока корелация между двата инструмента, независимо от типа на кожните лезии. Стойностите

на въпросника за КЖ са 10.7 ± 6.7 за жените и 8.9 ± 6.7 за мъжете, като женският пол се асоциира с особено негативен ефект на симптома върху КЖ при пациентките на възраст < 65 г. В нашето проучване стойността на DLQI за алергодерматозите (всички с хроничен пруритус) при постъпване е 11 (средно за двата пола), а най-влошени са функциите „работа и училище“, следвани от „субективни усещания“, „терапия“ и „ежедневни дейности“, т.е. данни близки до цитираните.

Проучвайки качеството на живот при псориазици Krueger et al. (2001), Koo & Menter (2003), Menter et al. (2008) и Господинов (2012) публикуват взаимодействието и зависимостите между различните функции по следния начин – от една страна, клиничната изява на болестта може да доведе до „фиксиране“ на пациента върху чисто субективните усещания като сърбеж, парене на кожата, болки в ставите, поява на нови обриви, което има подчертан негативен ефект върху „ежедневните дейности“. От друга страна, негативните физически фактори, изброени по-горе, биват подценявани от самите болни или от лекуващите лекари и това обикновено води до негативен ефект върху психо-емоционалните (ментални) функции на болния („работа и училище“, „лични контакти“). Тази зависимост наблюдавахме и в проучената от нас популация, по отношение взаимовръзката физически функции („симптоми и усещания“ и „ежедневни дейности“) – психо-социална функция („работа и училище“).

В групата на псориазиците DLQI е $11,75 \pm 6,95$ за мъжете (n=187) и $11,22 \pm 6,98$ за жените (n=125). Установихме висока честота на сърбеж (84% от групата), което определя и високата на сигнификантност между стойностите въпросника и симптома – $5,40 \pm 4,60$ при отсъствие на сърбеж срещу $13,13 \pm 6,65$ при лицата със сърбеж ($p < 0,0001$). Въпреки, че през последните години в научната литература се съобщава за „сърбящ псориазис“ (безспорен факт), проучванията за т.нар “Psoriasis-related pruritus” не са никак много. Анализът на научните източници (след 2010 г.) показва, че през последните години се получава нова информация по проблема, която определя сърбежът като чест симптом с категорично негативен ефект върху КЖ при псориазиците. (табл. 27)

Таблица: Публикации за честота на сърбежа сред псориазици

референции	пациенти (брой)	с пруритус (%)
Reich et al. (2010)	102	89
Singh et al. (2013)	614	79
Janovski et al. (2014)	174	98
Stinco et al. (2014)	230	80
Bahali et al. (2017)	880	62,8
Нашето проучване (2017)	313	84

През 2014 г. Mrowietz et al. публикуват резултатите от проучването PRISTINE за изследване на сърбежа и КЖ при пациенти с умерено тежък до тежък псориазис, лекувани с etanercept. Използват оценъчните инструменти PASI, DLQI, други въпросници за определяне на тревожност и депресия, оценка на съня, функционално влияние на

хроничната болест, терапия-умора и др. Пруритусът е обективизиран с VAS (от ниво 0 – няма сърбеж до ниво 5 – тежък сърбеж). 270 болни са включени в изследването, 96% от които съобщават за сърбеж (средно ниво 3.6). При лицата без симптома изходните стойности на PASI са 18.89 (SD 9.26), а на DLQI 8.40 (SD 6.29). При тези със сърбеж PASI е 21.49 (9.40), а DLQI 16.57 (6.90). Установяват статистическа закономерност при сравнението между двете стойностите на DLQI ($p < 0.0001$), която липсва при PASI.

Нашите резултати са за DLQI 5,40 при отсъствие на сърбеж срещу 13,13 при лицата със сърбеж ($p < 0,0001$), припокриването на данните е очевидно. В нашето проучване не сме изследвали интензитета на пруритуса.

При болните с автоимунни булозни дерматози се установи, че 73% от тях са във възрастта 45-75 г. превалява женския пол (56.8%). Налице е „много изразен“ негативен ефект върху КЖ (3,92; SD 1.038) с най-висока стойност на DLQI (15,95; SD 7.409) сред всички диагностични групи, като най-силно са повлияни „субективни усещания“ , „работа и училище“ и „терапия“. За десетдневния болничен престой КЖ се подобрява (-8,1 за DLQI) към „изразен ефект“ (2,83), както и всички дименсии, като най-значимо са повлияни функциите „работа и училище“, „ежедневните дейности“ и „субективни усещания“.

Mayrshofer et al. (2005) проучват 27 пациенти, хоспитализирани в няколко университетски клиники в Германия за периода 1996 – 2001 г. Всички те са на ср. възраст 55.9 г., 40% от тях са мъже, и са попълнили въпросника DLQI. Установяват, че симптоми като болка, сърбеж, парене, сърбеж и мехури са отговорни за влошеното КЖ при тези болни. Тези със сърбеж са с DLQI 11.5 срещу 7.9 при отсъствие. При чувство на парене в зоните на патологично засягане DLQI е 10.4, а при наличие на мехури и ерозии по мукозните мембрани DLQI е 11.5 срещу 9.3 при отсъствие на промени по лигавиците. Прилагат терапия с 1 мг/кг. тегло преднизон дневно, а при необходимост и по-висока.

Нашите пациенти отговарят по пол и възраст на немските, като отчитаме сърбеж при 4-ма (всички с булозен пемфигоид) и болка при 13, всички с пемфигус и с лигавично засягане. Нашият терапевтичен подход е същият, като част от болните са и с адювантна терапия с имunosупресори (azathioprine или cyclophosphamide), особено при пациентите с крайно изразен негативен ефект на болестта върху КЖ (≥ 20 пункта), каквито са и препоръките на Martin et al. (2009) и Paradisi et al. (2012) .

Нашите данни съответстват и на резултатите на Ghodsi et al. (2012) които проучват 61 болни (23 мъже и 38 мъже на ср.възраст $44,1 \pm 15$ г.) с различни форми на пемфигус, като най-честа е кожно-лигавичната (72%). Отчитат парене при 83.1% от тях, болка при 68.4% и сърбеж при 47.5%. Най-високи са стойностите на DLQI (13,32) при засягане на кожа и лигавици, както и при наличие на сърбеж (13,61), т.е. с „много изразен негативен ефект“ на болестта върху КЖ. Анализирайки 6-те дименсии на въпросника те установяват, че най-засегнати са физическите функции – отговори на въпроси 1 и 2 („симптоми и усещания“), следвани от въпроси 3 и 4 („ежедневни дейности“) и въпроси 5 и 6 („свободно време и почивка“). Такива са и нашите резултати. (табл. 28)

Таблица 28: Сравнение на данните от двете проучвания

Оценка на качеството на живот	Ghods et al. (2012)	Нашето проучване (2017)
	Pemphigus	Pemphigus
DLQI	13,32	15,95
симптоми и усещания	2,75	4,12
ежедневни дейности	2,21	3,0
свободно време и почивка	1,83	2,16
работа и училище	1,47	2,7
лични контакти	1,63	1,92
терапия	1,13	1,97

Данни за по-висока честота сред жените и „много изразен негативен ефект“ на булозната дерматоза върху КЖ публикува също и Morsya et al. (2016) при изследване с въпросниците DLQI и SF-36 при 40 болни с пемфигус (14 мъже и 26 жени на ср. възраст 43.38 ± 7.45 г.) – DLQI за мъжете е 16,14 (SD 4,37), а за жените 14,88 (SD 7,99). Авторите намират статистическа корелация между стойностите на DLQI и степента на кожно ангажиране ($p < 0,048$), както и между стойностите DLQI и семейния статус на болните – 16,17 (SD 6,40) за самотно живеещите срещу 5,33 (SD 4,04) за семейните ($p=0,014$).

При лицата с автоимунни съединително-тъканни болести (19 мъже и 27 жени на ср. възраст 41 ± 13 г.) е налице „изразен“ ($2,89 \pm 0,9$) негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „субективни усещания“, „работа и училище“ и „терапия“. За седемдневния болничен престой КЖ се подобрява към „незначителен“ ($1,71 \pm 0,68$), както и всички дименсии, като най-значимо са повлияни функциите „работа и училище“, „субективни усещания“ и „ежедневните дейности“. DLQI при приемане в стационара е 7,85 (SD 4,51) срещу 2,78 (SD 2,65), т.е -5,07 пункта. Две трети от проучените от нас са с хроничен кожен лупус – Lupus Erythematosus Chronicus discoides, LEC disseminatus и LEC subacutus.

АИСТБ са хетерогенна група възпалителни заболявания представляващи интердисциплинарен проблем поради възможността от развитие на различни по тежест васкулити и/или засягане на вътрешни органи и системи. Някои от системните прояви са дори животозастрашаващи. Това се отнася най-вече за лупусната болест и системната склеродермия, представляващи основна част от нашите пациенти. С оглед сериозността на проблема в медицинското изследване за КЖ са изработени специфични за отделните болести от тази група въпросници, особено за системния лупус – Lupus-QoL (LupusQoL), Systemic erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL), Systemic lupus erythematosus needs questionnaire (SLENQ), Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL) и др. Приложението на DLQI е ограничено. (Jolly et al., 2010; Pamuk et al., 2015; Mahieu et al., 2016; Duruöz et al., 2017)

х 2003 – 2014 г. Ogunsanya et al.(2016) анализират научната литература (PubMed, MEDLINE) във връзка с HRQoL при болни с хроничен кожен лупус и откриват от 482 публикации (от 2,786 статии), като детайлизират 50 от тях, в 11 от които за проучване КЖ при кожен LE се използват корелациите между 5 оценъчни инструмента – Skindex (Versions 16 and 29), Dermatology Life Quality Index (DLQI), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

questionnaire и Visual Analog Scales (VAS) за болка и сърбеж. В 3 от проучванията DLQI се използва за оценка на КЖ при общо 127 пациенти на възраст между 20 и 76 г. 90% от които са жени. Стойностите на DLQI са от 9.0 (SD 6.7) до 12.42 (SD 6.4), като в едно от студията се съобщава за ролята на цикатрициалната алопеция като изключително важен фактор за влошеното КЖ.

Klein et al.(2011) проучват факторите за влошеното КЖ при 157 пациенти, всички над 18 г., с CLE чрез Skindex-29 и SF-36. Клиниката е оценена с Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI). Техните изводи са: всички форми на кожният лупус (дискоиден, подостър, остър, тумидус, лупус паникулит и други неспецифични) оказват сериозен негативен ефект върху психо-емоционалния статус на пациентите; важните фактори свързани с влошаване на КЖ са женски пол, млада възраст, генерализиран обрив по кожата, мукозни лезии и алопеция, фоточувствителност. При нашите болни най-сериозно е влошена именно социалната дименсия „работа и училище“, присъстват и горепосочените рискови фактори, най-значимо фоточувствителността. Както и в цитираното проучване терапията се състои в перорален прием на антималярици и локални и системни кортикостероиди.

В достъпната ни литература не открихме публикации за анализ на 6-те дименсии на DLQI при болни с кожни форми на лупусна болест.

Обследването на болните с **хронична венозна недостатъчност – IV стадий** (с улкуси) показва следното: всички 65 болни (44 с болков синдром) са с вторично инфектирани улкуси и са направени посявки за антибиограма (най-често изолирани са *S. aureus* при 20 и смесена смесена бактериална флора при 14). На база микробиологичното изследване е назначена съответна системна антибиотична терапия (монотерапия с антибиотик при 19 пациента; 10 с Gentamicin amp. 80 mg/2 ml) и комбинирана при 46 (41 с Ceftriaxone flac. 2gr + Gentamicin amp. 80 mg/2 ml). От 44-те пациента с болков синдром (30, 68,2%, са мъже и 14, 31,8%, са жени) и според критериите за оценка на „болката“ чрез VAS, 12 са с „лека болка“ (от 5 до 44 мм., средна стойност 31,9 мм.), 13 са с „умерена“ болка (45 – 74 мм., средна стойност 65,2 мм.), а най-голямата група от 19 пациента са със „силно изразена“ (75 – 100 мм. средна стойност 86,3 мм.). С ANOVA анализ се установи статистическа връзка между болката и възрастта ($p < 0.008$), както и между болката и стойностите на VAS ($p < 0.000$). Проучването на качеството на живот на пациентите с ПФС с болков синдром показва по-високи стойности на въпросника DLQI както при приемането в стационара – 12,61 : 11,85, така и при изписване – 7,1 : 6,6. Разликите при оценка на ефекта на болестта върху КЖ са 3,52 : 3,43 на входа и 2,83 : 2,6 при напускане на стационара. И в групата и в подгрупата е налице „много изразен ефект“ на ден 0, който се подобрява в „изразен“ на ден 7. ANOVA анализът за групата ПФС показва статистическа връзка между болката и стойностите на DLQI ($p < 0.007$), както и между болката и „ефекта върху КЖ“ ($p < 0.047$), като сигнификантността нараства при корелациите в групата на пациенти с болка ($p < 0.0001$). Подобриенето в DLQI в момента на дехоспитализацията е 5,1 пункта, а негативният ефектът на ПФС върху КЖ намалява – от „много изразен“ към „изразен“. Процентната стойност и на 6-те дименсии намалява, най-много за „терапия“ (с 38%) и „субективни усещания“ (с 32%).

Тези данни говорят за успешната терапевтична схема Ceftriaxone flac. 2gr + Gentamicin amp. 80 mg/2 ml, водеща и до намаляване на симптоматологията.

Herber et al.(2007) публикуват обзор на литературата (статии само на английски и немски език) с резултати от изследване на КЖ при пациенти със съдови улкуси по долните крайници, които посочват, че наличието на силна болка подтиска виталността и лимитира функционално, социално и емоционално болните. В нито едно ревю, обаче не се разглеждат клинични фактори, свързани с характеристиката на кожните лезии. В нито едно от тях КЖ не е измервано с въпросника DLQI. Аналогични са и 2 британски анализа на Green et al. (2014) върху 13560 английски статии и на Roku et al. (2017) върху 3670 английски статии за проучвания за болката и КЖ при венозни улкуси по долните крайници, като селектират едва 23 в първия и 37 във втория, в които проблемът се обсъжда с генерични и индивидуализирани за пациентите скали. И тук, в нито едно от тях не е използван въпросника DLQI. Въпреки това считаме, че нашите резултати са сходни с горецитираните, особено при анализиране на 6-те дименсии на DLQI които говорят за влошени физически и психосоциални функции, вкл. „терапия“.

В подкрепа на горните данни, пилотни проучвания за КЖ при стационарно болни с хронични съдови язви (венозни, артериални и смесени) публикува полски колектив от университета в Бидгощч, като авторите прилагат полски валидиран вариант на Skindex-29. Резултатите показват, че 25% от 90 пациентите са със съхранено КЖ, 26-50% са с влошено, а 50% са с много влошено КЖ. Специфичните дименсии, интерпретирани на база с аналогова скала, свързана с клиничните симптоми определят, както и при нас, потискане на физическите, емоционалните и психосоциални функции на лицата. (Szewczyk et al., 2015). При 198 болни, със същите диагнози, болката оказва сериозен ефект върху общото КЖ и предимно върху психосоциалните и емоционални функции на хората. (Cwajda-Biatasik et al., 2017)

В проучената от нас библиографска справка, открихме единични съобщения в които се използва DLQI за измерване на КЖ при хронични венозни улцерации. Напр. Wachholz et al. (2014) проучват 43 пациенти с венозни язви и болка, като намират значима закономерност при асциациите с DLQI (4,46; SD3,97) на „етиология на лезиите“ ($p<0.001$), „наличие на болка“ ($p=0.001$), „начало на заболяването“ ($p=0.006$) и „тежки депресивни симптоми“ ($p<0.001$). Дименсиите на въпросника са със стойности 1,22 за „симптоми и усещания“, 0,80 за „ежедневни дейности“, 0,85 за „почивка“, 0,88 за „работа и училище“ и 0,37 за „терапия“. Тези стойности се различават от нашите, но трябва да се има предвид, че 43-те лица са амбулаторни пациенти с негативен ефект „незначителен“ към „изразен, а изходната средна стойност на DLQI в нашето проучване е 11,85 с ефект върху КЖ при тези с болка е „много“ към „крайно изразен“.

При пациентите с **алергодерматози** ($n=55$, 31 мъже, 24 жени) е налице „много изразен“ ($3,20 \pm 1,11SD$) негативен ефект върху КЖ, като най-силно са повлияни „работа и училище“, „субективни усещания“ и „терапия“. За седемдневния болничен престой КЖ се подобрява към „изразен ефект“ ($2,18 \pm 1,09SD$), както и всички дименсии, най-значимо за „работа и училище“, „субективни усещания“ и „ежедневните дейности“. DLQI при

приемане в стационара е 10,78 (SD 6,89) срещу 5,31 (SD 5,29) при изписването, т.е -5,47 пункта. Всички стационарни съобщават за съпровождат сърбеж и са с най-голяма честота във възрастовия диапазон 45-75 г. (39 от тях). Трябва да се има предвид фактът, че те са приети по КП „Други форми на atopичен дерматит“, но болните с atopичен дерматит при възрастни са единици. Почти всички са с хроничен екзогенен екзем или контактни дерматити с различна давност и локализация, поради което резултатите ни ще се интерпретират като КЖ при екземни процеси.

Harlow et al.(2000) анализират 341 попълнени (за двуседмичен период) въпросника DLQI от пациенти с различни дерматози, били на преглед в 40 GP британски практики с осъществени 418 дерматологични консултации. Установяват стойности на DLQI за atopичен дерматит (n=37) – 11,0 (SD 7,2), за уртикария (n=8) – 9,5 (SD 5,2) и за други екземи (n=79) – 6,7 (SD 5,0), които сравняват с резултатите от публикации за хоспитализирани болни със същите диагнози – atopичен дерматит (n=92) – 18,0 (SD 7,1) и за други екземи (n=17) – 8,6 (SD 6,5). Те определят КЖ чрез индивидуализиран DLQI въпросник за мъже и жени и установяват, че статистически достоверна разлика (с Mann-Whitney U-test) между половете има при „субективни усещания“, „облекло“ и „социални контакти и почивка“, като по-засегнат е женския пол. Нашите резултати не припокриват цитираните, но се доближават до тях. Въпреки това считаме, че трябва да се има предвид и фактът, че разликите в данните в този тип изследвания могат да се получат поради различен дизайн и използвани въпросници за КЖ, възраст, тип и локализация на дерматитите (особено професионалните алергодерматози), културни и социоикономически фактори. Промените в КЖ, особено при екземни процеси, е важен клиничен и терапевтичен елемент и според литературните източници би трявало да се оценява с комбинация от поне 2 инструмента – генерични (напр. SF-36) и дерматологично специфичния DLQI. (Skoet et al.,2003; Agner et al.,2008; Yu et al., 2012; Ghaderi & Saadatjoo, 2014)

2. Обсъждане на резултатите от проспективните отворени клинични проучвания за проследяване подобрението в качеството на живот при пациенти с псориазис лекувани амбулаторно с локалния Calcipotriol/Betametason гел или системно с Adalimumab флак. 40 mg.

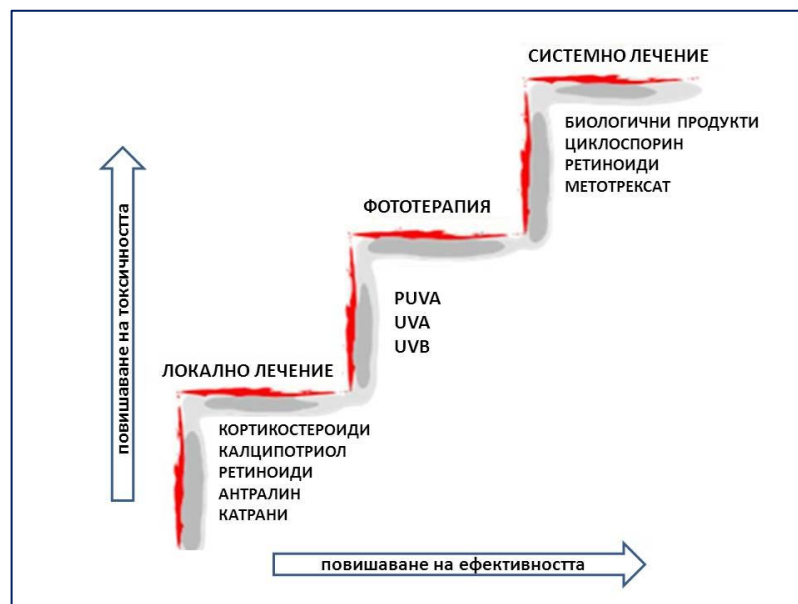
Локалните и системни средства за лечение на псориазис са добре известни, но все още липсва медикамент за окончателно ликвидиране на болестта. В този смисъл терапията цели постигане на дълготрайна ремисия и/или повлияване на заболяването до състояние, поносимо за пациента. Поради хроничния характер на псориазиса, продължителната терапия трябва да бъде безопасна и ефективна за пациента. Като цяло може да се счита, че препарати, водещи до бързо настъпващо значително подобрение на кожата могат да имат потенциално по-сериозни странични ефекти, а прекратяването на приема им да се последва от тежки рецидиви. (Гроздев и Богданов, 2013; National Psoriasis Foundation, 2012)

Изборът на правилен подход зависи от множество фактори: **фактори, свързани с дерматозата** (клинична картина, локализация, засегната телесна площ, тежест, продължителност на заболяването), **фактори, свързани с пациента** (възраст, пол, фамилна

обремененост, физическо и психическо здраве, преживян психоемоционален стрес, предпочитания на пациента за формите на лечение и придържане към терапията), **фактори, свързани със самото лечение** в краткосрочен и дългосрочен план (предишни схеми и ефективност, продължителност на ремисиите, противопоказания, обратими и необратими странични ефекти на лекарствата) и **фактори, свързани с наличието на придружаващи заболявания** и влиянието на съпътстващата терапия. (Wakkee et al., 2007; Kimball et al., 2008; Schmitt & Ford, 2010; Vena et al., 2010)

Днес терапевтичната стратегия при псориазиса се базира на тежестта на заболяването, определена чрез стойностите на BSA, PASI и качеството на живот, измерено с DLQI. Според Европейския консенсус за дерматозата при BSA $\leq 10\%$, PASI ≤ 10 и DLQI ≤ 10 се касае за лек псориазис, при BSA $>10\%$ или PASI >10 и DLQI >10 за умерено изразен до тежък. Ефектът от лечението се преценява след 10 – 16 седмично лечение чрез намаляване на PASI $\geq 75\%$ и DLQI до 0 – 1. Ако терапевтичната схема е с резултат редукция на PASI $\geq 75\%$ или PASI $\geq 50\%$ до $<75\%$ съчетано с DLQI ≤ 5 , то лечебния подход трябва да се преосмисли и промени чрез спиране или увеличаване на дозата на използвания медикамент, смяна на лекарството, комбинирано лечение и пр. (Pathirana et al., 2009; Mrowietz et al. 2011)

Понастоящем съществуват множество алгоритми за лечението на псориазиса, съобразени с различните клинични форми по тежест и обединяващи познатите локални и системни средства и физиотерапевтични и методи. (фиг. 26)



Фигура 26: Стъпаловиден алгоритъм за лечение на psoriasis

2.1. Обсъждане на резултатите за проследяване подобрението в качеството на живот при пациенти с псориазис, на възраст над 18 г., в хода на 8 седмична локална терапия с Calcipotriol/Betamethasone гел, прилаган един път дневно.

Calcipotriol/Betamethasone гел е лекарствен продукт, чиито състав включва две несъвместими при сходно рН вещества – калципотриол и бетаметазон дипропионат.

Ключът в синергичното действие на тези две взаимно изключващи се съставки, е безводният вехикулум. Те могат да бъдат използвани и самостоятелно в лечението на пациенти с псориазис вулгарис.

Calcipotriol представлява синтетичен аналог на 1,25-дихидрокси-витамин Д3. Действа антипролиферативно, противовъзпалително, имуномодулиращо и стимулира терминалната диференциация на кератиноцитите. Въпреки полезните му ефекти, той не бива да се използва самостоятелно при хиперкалциемия, хиперкалциурия, уролитиаза, заболявания на паращитовидните жлези, бременност, кърмене и фоточувствителност. Страничните му ефекти включват еритем с различна интензивност, ксероза, пруритус, контактен или периорален дерматит, фоточувствителност, хиперкалциемия.

Betamethasone спада към групата на високо потентните кортикостероиди. Има много добър ефект върху възпалението и хиперпролиферацията. Въпреки това самостоятелното му и продължително прилагане може да доведе до редица нежелани лекарствени реакции (тахифилаксия, кожна атрофия, телеангиектазии, хипо- или хиперпигментации, хирзутизъм, фотосенсибилизация, периорален дерматит, розацея, контактен дерматит и др.)

Комбинацията от калципотриол и бетаметазон валерат, намалява възпалението и васкуларизацията и подпомага нормализирането на епидермалната плътност. В клинични проучвания е доказан 20% по-добрият ефект на Calcipotriol/Betamethasone гел в сравнение с монотерапията с калципотриол или със самостоятелното приложение на локални кортикостероиди. При тази комбинация независимо от съдържанието на бетаметазон нивото на кожна атрофия е ниско, тъй като Витамин Д аналозите стимулират колагеновият синтез и кератиноцитната пролиферация. Кортикостероидът от своя страна намалява перилезионното кожно дразнене, наблюдавано при продължителната употреба на калципотриол. При пациенти с псориазис участвали в 8-седмично неконтролирано проучване след употребата на комбинираната гелова формула липсва значителен риск от нежелани лекарствени реакции. (*Patel et al., 2017*)

Нашите резултатите за КЖ са получени и интерпретирани при спазване на изискванията на авторите (*Finlay & Khan, 1994*) и използвани за определяне на ефекта на болеста върху качеството на живот на дерматологично болните. Анализирайки КЖ при 32 амбулаторни псориазиатици с предимно лека и умерено изразена форма на болестта, не бяха намерени статистически връзки между стойностите на DLQI (9,6 на ден 0) и пола на болните (19 мъже и 13 жени), възрастта им (средна 50,31 год.).

Намерихме статистически значима разлика между 5 от 6-те дименсии на въпросника, като най-негативно повлияни функции са „симптомите и усещанията“ ($p = 0,04$) и „ежедневните дейности“ ($p = 0,019$). Получените резултати сравнихме с публикуваните от Lin et al. през 2011 г. данни върху 480 болни от псориазис, селектирани в амбулаторни условия за 6 месечен период. Двете проучвания показват, че най-засегнати са „симптоми и усещания“, като полученият резултат говори за негативният ефект върху физическите функции, като „ежедневните дейности“ (пазаруване, грижи за дома и градината, избора на облеклото) са повлияни от субективните оплаквания на пациентите

(сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата, притеснение от състоянието на кожата). При сравнението на данните в двата анализа резултатите за амбулаторно болните са аналогични. (табл. 29)

Таблица 29: Сравнителен анализ на качеството на живот с резултатите Lin и сътр. (2011)

ГРУПИ	Нашето проучване Ден 0 (2016)		Tung-Yi Lin и сътр. (2011)	
	Mean	SD	Mean	SD
DLQI	10,6	6,599	9,16	6,3
симптоми и усещания	3,13	2,211	2,63	1,46
ежедневни дейности	2,16	1,886	1,84	1,55
свободно време	1,66	1,894	1,73	1,54
работа и обучение	1,25	1,244	0,84	1,07
лични контакти	1,06	1,684	1,18	1,39
Терапия	1,41	1,188	0,93	0,93

В проспективно отворено неинтервенционално проучване на Sticherling et al. (2013) при 579 пациенти страдащи от псориазис, качеството на живот при 63% от тях се подобрява значително, след 4-седмично лечение с Calcipotriol/Betamethasone гел. Наблюдават се висока ефективност и поносимост на лекарството. Приложението на гела еднократно дневно е с доказан по-добър ефект, спрямо самостоятелната употреба на мощните кортикостероиди. При 20.6% от болните на седмица 4 и при 31.7% от пациентите на седмица 8 от лечението се наблюдава по-висока степен на подобрение, в сравнение със самостоятелната употреба на Калципотриол или Бетаметазон. Тази комбинация е по-ефективна от такалцитол маз или гел вехикулум при лечението на псориазис с плаки по тялото. Наблюдава се бързо повлияване още в първите седмици на приложението и по-редки нежелани лекарствени реакции. Към тези данни се добавят и доказателства, че Calcipotriol/Betamethasone гел значително подобрява качеството на живот – 63% подобрение (DLQI спада от 8.7 до 3.2 точки), показва висока ефективност – 88,3%, висока поносимост – 97,8% и 83% от пациентите предпочитат лечение с Daivobet gel.

През 2016 г. Kontochristopoulos et al. провеждат проспективно многоцентрово отворено клинично проучване при 396 псориазици, лекувани локално с Calcipotriol/Betamethasone dipropionate гел в 16 частни медицински практики в Гърция. Сравняват резултатите от двете визити – на ден 0 и на ден 30 с цел определяне на подобрението в КЖ чрез DLQI и шестте му дименсии. На 30-ия ден подобрението в DLQI е 3.5 пункта (начално 4,5, крайно 1,0) и чрез непараметричен Wilcoxon Signed Ranks tests установяват статистическа сигнификантност ($p < 0.001$) за подобрението в КЖ, както и оценяват лечението с медикамента като ефективно и добре толерирано. На базата на получените от нас данни на ден 0 и ден 30 е направен статистически анализ с Wilcoxon Signed Ranks tests при сравняване DLQI и 6-те му аспекта. Установи се статистическа достоверност за подобрение в стойностите на DLQI, както и в 5 от шестте дименсии (без „лични контакти“). Значима е разликата и при изчисляването на ефектът върху КЖ

($p < 0.001$). Сравнени с резултатите от горесцитираното изследване е видно припокриване на голяма част от тях. Липсата на статистическа достоверност при сравняване на „лични контакти“ отдаваме от една страна на значително по-малкият брой пациенти проучени от нас, а от друга трябва да се има предвид, че изходното ниво на DLQI в гръцкото проучване е 4,5 към 10,6 в нашето. Т.е. ефектът върху качеството на живот е в границите на „незначителен ефект“ (2–5 т.) срещу „много изразен ефект“ (11 – 20 т.). (табл. 30)

Таблица 30: Сравнителен анализ на параметрите за качество на живот на ден 30 и ден 0 (n = 32)

Wilcoxon Signed Ranks Test		N	Mean Rank	Sum of Ranks	P
DLQI на ден 30 – DLQI на ден 0	Negative Ranks	21 ^a	11,00	231,00	,000
	Positive Ranks	0 ^b	,00	,00	
	Ties	11 ^c			
	Total	32			
симптоми и усещания на ден 30 – симптоми и усещания на ден 0	Negative Ranks	16 ^d	8,50	136,00	,000
	Positive Ranks	0 ^e	,00	,00	
	Ties	16 ^f			
	Total	32			
ежедневни дейности на ден 30 - ежедневни дейности на ден 0	Negative Ranks	13 ^g	7,65	99,50	,002
	Positive Ranks	1 ^h	5,50	5,50	
	Ties	18 ⁱ			
	Total	32			
свободно време на ден 30 - свободно време на ден 0	Negative Ranks	12 ^j	6,50	78,00	,002
	Positive Ranks	0 ^k	,00	,00	
	Ties	20 ^l			
	Total	32			
работа и училище на ден 30 - работа и училище на ден 0	Negative Ranks	7 ^m	4,00	28,00	,015
	Positive Ranks	0 ⁿ	,00	,00	
	Ties	25 ^o			
	Total	32			
личностни контакти на ден 30 - личностни контакти на ден 0	Negative Ranks	6 ^p	3,92	23,50	NS
	Positive Ranks	2 ^q	6,25	12,50	
	Ties	24 ^r			
	Total	32			
терапия на ден 30 – терапия на ден 0	Negative Ranks	14 ^s	8,11	113,50	,001
	Positive Ranks	1 ^t	6,50	6,50	
	Ties	17 ^u			
	Total	32			
КЖ ефект на ден 30 – КЖ ефект на ден 0	Negative Ranks	11 ^v	6,00	66,00	,001
	Positive Ranks	0 ^w	,00	,00	
	Ties	21 ^x			
	Total	32			

Очевидно едномесечната локална терапия с calcipotriol-betamethasone dipropionate gel е недостатъчна при нашите пациенти с начално PASI 10,6 (SD 9,329), т.е. умерено-изразена тежест на псориазис, независимо от подобрението с 3,2 пункта = PASI 33.

Според проучванията на Kaufman et al. (2002) при леките форми на псориазис след лечение с комбинираната формула PASI резултатът се понижава със 39.2 процента още

през първата седмица и 71.3 процента през седмица четвърта. В 16 седмичното проучване BELIEVE (A Phase IIIb randomized, double-blind, vehicle-controlled study of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment) Thaçi et al. (2010) проследяват ефекта от лечение на две групи псориазици – 364 от тях приемат adalimumab в терапевтична доза и прилагат локално calcipotriol/betamethasone гел един път дневно, а 366 са на лечение с adalimumab, а локално прилагат вехукулум без активния комплекс. На втората седмица PASI-75 отговор получават 14.8% от групата с комбинирана терапия срещу 5.8% в групата на adalimumab + вехукулума. На седмица 4, PASI-75 е 70.7% срещу 32.4% в полза на терапията ADA + CP/ВМ гел. Авторите определят, че локалният препарат е съвместим със системно лечение, което повишава успеха на инициращата терапия с биологични средства.

2.2. Обсъждане на резултатите за проследяване подобрието в качеството на живот при пациенти с псориазис, на възраст над 18 г., в хода на 24 месечна системна терапия с Adalimumab флак. 40 мг.

Българският опит с биологичните средства се основава на множеството клинични проучвания, осъществени и текущи предимно в университетските клиники. Личен опит, за пръв път в България, публикува Кадурин (2013), която провежда сравнително проучване за ефективността и безопасността на 5 продукта от тази група (Infliximab, Efalizumab, Adalimumab, Etanercept и Ustekinumab) при болни с тежка форма на псориазис, като проследява и промените в кожата чрез хистологични и имунохистохимични изследвания. След 2014 г. в позитивната листа на НЗОК за реимбурсация са включени Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab и Secukinumab. (Богданов и Гроздев, 2013; Кадурин, 2013) Това ни даде възможност да създадем собствен регистър на значителен брой псориазици, лекувани с тези медикаменти. В настоящото изследване проследяваме динамиката в клиничната картина и промените в качеството им на живот в хода на терапия с Adalimumab 40 мг. ADA се прилага подкожно, като първоначалната иницираща доза е 80 mg. sc., последвана от 40 mg. през седмица (поддържащо лечение). Фазата на поддържащо лечение започва една седмица след индукционната фаза. (80 mg. подкожно на седмица 0, последвано от 40 mg. на седмица 1 и по 40 mg. всяка следваща втора седмица). На съвременния етап медикаментът е най-широко използвания в света за лечение на 13 аутоимунни и системни възпалителни болести, вкл. и при умерено тежки и тежки форми на псориазис и псориазичен артрит.

В проучването се установи, че с най-голям дял са пациентите от мъжки пол и във възрастта 40 – 75год. Лечението с ADA флак. 40 mg. е ефективно и води до подобрене в клиничната картина, която още на 6-ти месец се изразява с PASI 65, на 12-ти месец с PASI 85, а на 18-и с PASI 90. Промяната в стойностите на PASI, изчислявани на всяка визита са статистически закономерни ($p < 0,0001$). Качеството на живот при участниците се подобрява с всяка следваща визита, като негативният ефект на болестта върху КЖ преминава от „много изразен ефект“ в „изразен“ на 6-ти месец до „незначителен“ на 18-и месец ($p < 0,0001$). До осемнадесетия месец подобрието в КЖ рефлектира позитивно и върху 6-

те дименсии на DLQI. При сравнение на данните за PASI и DLQI, изчислени при всяка визита, се установи сигнификантност в получаваните разлики между стойностите на двата оценъчни инструмента.

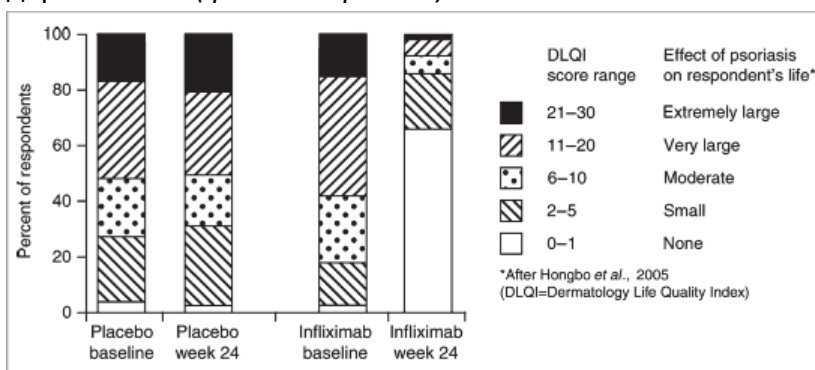
Нашите резултати от системното лечение с ADA fлac. 40 mg. съответстват с международните данни. В рамките на клинично изпитване Revicki et al. (2008) проучват качеството на живот на пациенти с умерен до тежък псориазис и стигат до извода, че Adalimumab понижава стойностите на всички въпросници (общи и специфични за дерматологични заболявания), касаещи качеството на живот на пациента. Резултатите от проучванията BELIEVE, REVEAL и CHAMPION, при сравнение с ефекта от метотрексат, са същите. Един от акцентите в тях е постигане на PASI 75 на седмица 16, като в REVEAL процентът на пациентите с целевата редукция в PASI е 80% за ADA, 36% за MTX и 19% в плацебо групата. В CHAMPION резултатите са съответно 71% за ADA и 6,5% за плацебо. На седмица 16 са обективизирани и значителни подобрения в резултатите на DLQI, каквито са и нашите данни в средните стойности на въпросника – DLQI 0 : DLQI 1 = 22 : 9, т.е. подобрение -13 пункта. За средни подобрения в индекса за качество на живот при псориазици варират от -3,5 до -13 съобщават и Yamauchi et al. (2016) които проучват ефикасността и безопасността при прилагане на втори TNF-антагонист след неуспех на първия.

Тези резултати за DLQI се потвърждават и в мета-анализът на Nast et al. (2015) върху 25 рандомизирани клинични проучвания за ефективност и безопасност при infliximab на 24-та седмица (9.80), adalimumab (5.70) и etanercept (95% редукция в DLQI), както и при сравнителния анализ на Strober et al. (2016) за ефекта от биологичните средства прилагани при пациентите в американския регистър PSOLAR на 6-и и 12 месец.

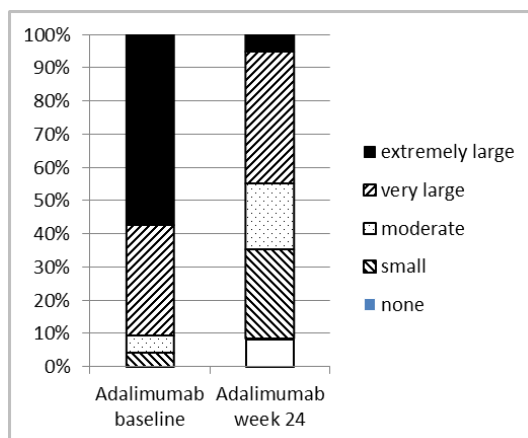
Проучени са и 6-те дименсии на DLQI – симптоми и усещания (СУ), ежедневни дейности (ЕД), свободно време (СВ), работа и училище (РУ), личностни контакти (ЛК) и терапия (Т). Ясно изразено е подобрението във всяка една от тях. Най-влошени са физическите функции СУ и ЕД, следвани от психо-социалните СВ и РУ. Потвърждава се фактът, че взаимодействието и зависимостите между различните дименсии „фиксира“ пациента върху чисто субективните усещания като сърбеж, болки в ставите, поява на нови обриви и пр., което има подчертан негативен ефект върху „ежедневните дейности“. Същевременно, негативните физически фактори, изброени по-горе, обикновено водят до подтискане на психо-емоционалните функции на болния (РУ и ЛК). В тази връзка интерес представлява публикацията на Korman et al. (2016), които правят детайлно сравнение за ефекта върху КЖ при терапия със secukinumab (по данните от проучванията ERASURE и FIXTURE) и etanercept с акцент върху ЕД и ЛК. Авторите откриват, че на 52-та седмица 572 лица приемащи secukinumab постигат статистически значимо подобрение в ЕД от лекуваните 326 с etanercept ($p < 0.01$), както и в ЛК на седмица 8 и 12 ($p < 0.05$). За целия период на изследването високата сигнификантност се запазва в полза на secukinumab – за ЕД $p < .0001$, а за ЛК $p < 0.05$ с изключение на седмици 4 и 36.

Според Nakamura et al. (2016) на съвременния етап е необходимо да се осъществяват нови проучвания за определяне на специфичните фактори, които подобряват

КЖ на болните и така би бил възможен и избора на даден продукт. Колективът прави сравнителен анализ на 2 отворени 24 седмични проучвания за подобрението в КЖ на 2 групи пациенти (едните лекувани с ustekinumab, другите с adalimumab) с умерено тежък и тежък псориазис (оценени с PASI и DLQI). Оценяват стойностите на двата инструмента през 4 седмични периоди и не намират сигнификантни разлики в подобрението им, с изключение на 8-ма седмица за PASI и на 12-та за DLQI (ustekinumab > adalimumab). Тези факти ни провокираха да направим сравнение на нашите резултати с получените от Reich et al. (2006) които в проучването EXPRESS оценяват въздействието на дългосрочната терапия с инфликсимаб 5 мг/кг тегло, върху HRQoL (чрез DLQI и SF-36) при 378 пациенти (в 32 центъра в Европа и Канада). На 10-та седмица, пациентите, лекувани с инфликсимаб, имат значително по-голямо подобрение в стойностите на DLQI. Значително подобрение в HRQoL продължава при поддържащо лечение с инфликсимаб на 24-та седмица (P <0,001), като пациентите постигат стойност на PASI = 0, което се отчита като най-голям ефект. Подобрението на HRQoL, свързано с лечението, остава значимо на 50-та седмица. При сравнение с нашите данни на 24 седмица се потвърди тенденцията за подобрение в качеството на живот, съответно на положително повлияване на ефекта върху КЖ на дерматозата. (фиг. 26 и фиг. 27)



Фигура 26: по Reich et al. (2006)



Фигура 27: Нашите резултати (2017)

Макар, че има видими различия в двете фигури, трябва да се има предвид, че инфликсимаб е продукт за венозна апликация, с най-бързо действие сред TNF- α рецепторните антагонисти. Изходните средни стойности на PASI и DLQI са съответно 22,9 и 12,5 срещу 34,6 и 21,8 при нашите пациенти. Същевременно, при тях на 24-та седмица средните стойности са 12,8 за PASI и 9,2 за DLQI, но изчисляването на двата оценъчни

фактора в България се изисква поне два месеца преди отпускането на медикамента от НЗОК. Т.е. повечето от тях са на терапия от 16 седмици (4 месеца). На 50/52 седмица резултатите и в двете проучвания са съпоставими – статистическо значимо подобрение в КЖ като следствие намаление в PASI (до 0) и отпадането на негативния ефект на болестта върху КЖ ($p < 0,001$) и при двете проучвания.

Разширяване на гамата биологични продукти (secukinumab, ixekizumal, brodalimumab, apremilast и др.) наложи нови изисквания и критерии за оценка на ефективността на медикаментите. Днес целта е не постигане на резултат PASI 75, а PASI 90-100 и DLQI 0-1 дори на 12-та седмица, като подържането на добро КЖ се проследява с месеци и години. В този смисъл Elewski et al. (2017) проследяват кожното изчистване (чрез PASI и IGA) и подобрението в КЖ (чрез DLQI) сравнявайки данните от двете проучвания за secukinumab ERASURE и FIXTURE. Респондерите с PASI 90-100 и DLQI 0-1 са сигнифактно повече от тези отговорили с PASI 75-89 и DLQI 0-1, както на 12 седмица (69.4% : 47.1%; $p < .001$), така и на 52 седмица (74.0% : 56.7%; $p < .001$). Подобни са и резултатите с индекса IGA (за „clear“ или „almost clear“). Тези факти показват, че PASI 90–100, постигнато в рамките от 3 месеца до една година, е една релевантна терапевтична цел при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис, която рефлектира позитивно и върху КЖ на тези хора.

ИЗВОДИ

I. ИЗВОДИ ОТ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИТЕ СРЕЗОВИ ПРОУЧВАНИЯ

I.1. От едногодишното проучване за качество на живот при пациенти, хоспитализирани с остри и хронични дерматози

1. Най-висок дял (34,25%) сред хоспитализираните пациенти ($n = 191$) са във възрастта 45 – 59 г., преобладават болните от мъжки пол (60,2%).
2. С остри дерматози са 26,2%. От всички тях ($n = 50$) с гнойните кожни инфекции (пиодермити, еризипел и херпес зостер) са 90%, а тези с остро настъпили алергични реакции 10%.
3. С хронични дерматози са 73,8%. От тях ($n = 141$) 60% са с псориазична болест, с аутоимунни заболявания (булозни и съединително-тъканни дерматози) 22% и с алергодерматози 18%.
4. Стойностите на DLQI са най-високи при лицата с еризипел (15,38), херпес зостер (14,00) и псориазис (11,91).
5. Установена е статистически значима разлика между стойностите на DLQI за острите и хронични форми както при приема в стационара (остри : хронични – 13,38 : 11,09; $p=0.04$), като тази закономерност значимо расте при изписването на болните (остри : хронични – 8,28 : 5,82; $p=0.009$).

I.2. От тригодишното проучване за качество на живот при пациенти, хоспитализирани с хронични дерматози

1. Най-висок дял (39,4%) сред хоспитализираните пациенти ($n = 515$) са във възрастта 45 – 59 год., преобладават болните от мъжки пол (58%).
2. От всичките с псориазична болест са 60,5% (48% с плакатна форма и 12,5% с артрит), с постфлебитен синдром 12,6%, с алергодерматози 10,7%, със съединително-тъканни болести и васкулити 8,9% и с аутоимунни булозни дерматози 7,3%.
3. Честотата на симптома „сърбеж“ е 64% (84% от които са с псориазис), а „болка“ имат 11,3% (67,7% от които са с инфектирани венозни улкуси). Рискът от „силно изразен негативен ефект“ на дерматозата върху КЖ е 1,5 пъти по-висок при оплакване от сърбеж ($p < 0.0001$) и 3,38 пъти при болков синдром ($p < 0.0002$).
4. Стойностите на DLQI са най-високи при лицата с булозни дерматози (15,95), псориазис (11,95) и ПФС (11,85).
5. Установена е статистически значима разлика между стойностите на DLQI при пациентите във всички диагностични групи при приема в стационара, сравнени с тези при изписването на болните ($p=0.000$).
6. При оценката на качеството на живот в диагностичните групи, в най-висока степен са засегнати физическите функции на лицата – „симптоми и усещания“ и „ежедневни дейности“, следвани от нарушената социална функция – „работа и обучение“, като

следствие. Най-слабо е повлияна психо-социалната функция „лични контакти“ поради нежелание на пациентите да посочват детайли от личния си живот.

II. ИЗВОДИ ОТ ПРОСПЕКТИВНИТЕ ОТВОРЕНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

II.1 Проспективно отворено клинично проучване за качество на живот при амбулаторни пациенти с псориазис, лекувани чрез монотерапия с Calcipotriol/Betamethasone гел.

1. Най-висок дял (39,4%) сред амбулаторните пациенти ($n = 32$) са във възрастта 18 – 59 год., преобладават болните от мъжки пол (59%).
2. Локалното лечение с Calcipotriol/Betamethasone гел е ефективно и води до подобрение в клиничната картина, като на ден 30 то се изразява с PASI 33, а на ден 60 с PASI 60. Промяната в стойностите на BSA, PASI и IGA MOD 2011, изчислявани на всяка визита са статистически закономерни ($p < 0,005$).
3. Качеството на живот при участниците се подобрява, като негативният ефект на болестта върху КЖ преминава от „много изразен ефект“ (на ден 0) в „изразен“ (на ден 30) до „незначителен“ (на ден 60).
4. Подобрението в КЖ рефлектира позитивно върху 5 от 6-те дименсии на DLQI ($p < 0,05$), с изключение на „лични контакти“.
5. Нашите резултати от лечението с Calcipotriol/Betamethasone гел съответстват с международните данни.

II.2 Проспективно отворено клинично проучване за качество на живот при амбулаторни пациенти с тежък псориазис, лекувани с подкожни приложения на Adalimumab флак. 40 mg.

1. Най-висок дял (69,4%) сред амбулаторните пациенти ($n = 96$) са във възрастта 45 – 70 год., преобладават болните от мъжки пол (76,8%).
2. Системното лечение с Adalimumab флак. 40 mg. е ефективно и води до подобрение в клиничната картина, като на 6-ти месец то се изразява с PASI 65, на 12-ти месец с PASI 85, а на 18-и с PASI 90. Промяната в стойностите на PASI, изчислявани на всяка визита са статистически закономерни ($p < 0,0001$).
3. Качеството на живот при участниците се подобрява с всяка следваща визита, като негативният ефект на болестта върху КЖ преминава от „много изразен ефект“ в „изразен“ на 6-ти месец до „незначителен“ на 18-и месец ($p < 0,0001$).
4. До осемнадесетия месец подобрението в КЖ рефлектира позитивно и върху 6-те дименсии на DLQI ($p < 0,0001$).
5. Нашите резултати от системното лечение с Adalimumab флак. 40 mg. съответстват с международните данни.

ПРИНОСИ

I. Оригинални

1. За пръв път в България е проведено епидемиологично срезово проучване за динамиката в промените на качеството на живот при хоспитализирани болни с остри и хронични кожни болести.
2. За пръв път в България е анализирано качеството на живот при хоспитализирани пациенти с постфлебитен синдром с вторично инфектирани улкуси, като са потърсени корелации с болковия синдром и приложената антибиотична терапия.

II. Научно-теоритични

3. За пръв път в България е анализирана връзката на субективните усещания „сърбеж“ и „болка“ с ефекта на хронично протичащи дерматози върху качеството на живот при пациенти на болнично лечение.
4. За пръв път в България е оценен ефекта на хронично протичащи кожни болести върху качеството на живот на болни с АИБД, АИСТБ, ПФС и алергодерматози, чрез детайлен анализ на шестте групи на DLQI – „симптоми и усещания“, „ежедневни дейности“, „почивка“, „работа и училище“, „лични контакти“ и „терапия“.

III. Научно-практически и потвърдителни

5. На базата на собствени проучвания е потвърден терапевтичният ефект и ефектът върху качеството на живот при приложение на локалния медикамент Calcipotriol/ Betamethasone гел и системния Adalimumab flac. 40 mg. при пациенти с различни форми на псориазисна болест.
6. На базата на собствени проучвания е потвърдена възможността за обективна оценка на тежестта на болката с монодименционалната визуална аналогова скала (VAS) и за тежестта на псориазиса с Investigator Global Assessment Scale, modified 2011 (IGA MOD).

НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД





II. Публикационна активност:

1. Господинов Д, Господинова К, **Гинчева В**. *Качество на живот при пациенти с тежка форма на псориазис*, МедикАрт, **2013**; 3: 64 – 69
2. **Гинчева В**, Господинова К, Димитрова В, Господинов Д. *Качество на живот при пациенти с псориазис лекувани с Дайвобет гел*, GP News, **2014**; 15(10): 24 – 26.
3. **Гинчева В**, Тончев П, Господинов Д. *Качество на живот при пациенти с остри и хронични дерматози*. Дерматология и венерология, **2016**; 54 (3): 21 – 28.
4. Dimitrov BT, **Gincheva VH**, Simeonova IG, Ivanova AI, Petkova MP, Gospodinov DK, Komsa-Penkova R. Recurrent arterial and venous thrombotic events in a patient with psoriasis. Impact of PAI-1 polymorphism: A case report. J Biomed Clin Res, **2016**; 9 (2): 163 – 168.

II. Участия в научни форуми

1. Йорданова И, **Гинчева В**, Цветанова Д. Съвременно лечение на атопичен дерматит, VII Национален конгрес по фармакология, Плевен, 17-19.10.**2014** г., **(доклад)**
2. **Гинчева В**. Скали за оценка на алергичните кожни заболявания (SCORAD, HECSI, UCT, CU-QoL), VI конференция по дерматология и венерология, Ст. Загора, 1 – 4.10, 2015 (практически курс, модератор)
3. **Gincheva V**, Variaah G, Gospodinova K, Gospodinov D, Grozeva D. Quality of life in patients with psoriasis in Bulgaria, Program and Abstracts of 16th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry (PL29), 25 – 27 June **2015**, **(доклад)**
 - a. Резюмето на доклада е публикувано в Acta Dermato-venereologica, **2015**; 95: 16 – 17. (ISSN: 0001-5555), **Impact factor: 4.244**
4. Gospodinova KD, Gospodinov DK, **Gincheva V**, et al. Determining quality of life in patient with pemphigus vulgaris. XV International medical scientific conference for students & young doctors, 9-14.10.2017, Pleven **(постер)**

КАЛКУЛАТОР ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА PASI (<http://pasi.corti.li>)

	ГЛАВА					ГОРНИ КРАЙНИЦИ						
Площ	<input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 0-10% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> над 90%					<input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 0-10% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> над 90%						
Еритем	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Инфилтрат	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Десквамация	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
	ТЯЛО					ДОЛНИ КРАЙНИЦИ						
Площ	<input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 0-10% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> над 90%					<input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 0-10% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> над 90%						
Еритем	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Инфилтрат	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Десквамация	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
ИМЕ:												
ДАТА НА РАЖДАНЕ:												
ДАТА НА ПОПЪЛВАНЕ:												
PASI												

ВЪПРОСНИК ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ

Дерматологичен индекс за качеството на живот

DLQI

Болница: Дата:

Резултат:

Име: Диагноза:

Адрес:

Целта на този въпросник е да измери до каква степен Вашите кожни проблеми са дали отражение върху живота Ви през ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА. Моля маркирайте само едно от квадратчетата за всеки въпрос.

1.	До каква степен през изминалата седмица усещахте сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	До каква степен през изминалата седмица бяхте смутен/а или притеснен/а заради състоянието на Вашата кожа?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа Ви попречи да пазарувате или да се грижите за дома или градината ?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
4.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви повлия избора на дрехите , които носихте?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
5.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа се отрази на социалните Ви контакти и на начина, по който прекарахте свободното си време?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
6.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа Ви създаде трудности при спортуване ?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
7.	През изминалата седмица състоянието на Вашата кожа пречеше ли Ви да работите или учите ?	Да Не	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
	Ако отговорът е „не“, то до каква степен състоянието на кожата Ви беше проблем при работа или учене през изминалата седмица?	Много Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви създаваше проблеми с партньора или с близки приятели или роднини ?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
9.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви причини затруднения в сексуалния Ви живот ?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
10.	До каква степен лечението на кожата Ви през изминалата седмица Ви създаваше проблеми (например с това, че Ви е отнело много време или с това, че домът Ви е бил разхвърлян)?	Много Доста Малко Въобщие	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>

Моля, проверете дали сте отговорили на **ВСИЧКИ** въпроси. Благодаря!

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 Разпространението на въпросника без разрешението на автора е забранено.