

Е.Л.Амелина, А.В.Черняк, А.Л.Черняев

МУКОВИСЦИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CYSTIC FIBROSIS: CURRENT SURVIVAL

E.L.Amelina, A.V.Cherniak, A.L.Cherniaev

Summary

The aim of the multicentre study was to set up the national register and evaluate survival of patients with cystic fibrosis in Russia. Data were provided from the six special cystic fibrosis clinics and were used for national register. Six hundred thirty three patients (292 females and 341 males) were analysed.

One hundred eighty two patients were over 15 years (17%). In the beginning of the analysis, 107 patients (17%) were registered dead. Survival analysis has demonstrated that the mediana of expectant life is 25 years. It has demonstrated that significant difference exists in expectation of life between sexes ($p=0.045$). The mediana of expectant life in men is 29 years, whereas this parameter in women is 22 years. Our data have confirmed that cystic fibrosis is actual problem of pulmonology and isn't only paediatrics problem any more.

Резюме

Целями данного мультицентрового исследования были создание национального регистра и анализ выживаемости больных муковисцидозом в России. В данном исследовании приняли участие 6 центров муковисцидоза, на основании их данных был сформирован регистр из 633 больных (292 больных женского пола и 341 мужского пола).

Общее число больных старше 15 лет составило 182 (28,75%) человека. На момент анализа умерли 107 больных (17%). Анализ выживаемости показал, что медиана ожидаемой продолжительности жизни составила 25 лет. Было выявлено достоверное различие продолжительности жизни у мужчин и женщин ($p=0,045$). Медиана ожидаемой продолжительности жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель составил 22 года. Таким образом, наши данные подтверждают, что муковисцидоз становится актуальной проблемой современной пульмонологии, переставая быть сугубо педиатрической проблемой.

В течение последних 30 лет в результате улучшения диагностики, понимания и лечения муковисцидоза отмечается значительный рост продолжительности жизни больных при этом тяжелом наследственном заболевании [2,4,9,16]. Эти достижения привели к тому, что в настоящее время дети с муковисцидозом имеют хороший шанс достичь взрослого возраста [14]. В 70—80-е годы XX века в странах Европы и Северной Америки стали активно развивать сеть специализированных центров муковисцидоза, которые обеспечивали централизованное снабжение медикаментами, комплексный подход, в основе которого лежит взаимодействие специалистов-профессионалов, и более активное лечение [12]. В этих странах существуют национальные регистры всех больных муковисцидозом, что позволяет выявить динамику выживаемости. Однако, поскольку методы диагностики, лекарственное обеспечение и охрана здоровья значительно различаются в разных странах различаются и показатели продолжительности жизни [15]. Сравнение показателей выживаемости позволяет выявить страны с наиболее эф-

фективной организацией ведения и разработать оптимальную схему лечебно-реабилитационной помощи больным муковисцидозом. В России на сегодняшний день не существует единого регистра больных муковисцидозом.

Цель нашего исследования — создание национального регистра и анализ выживаемости больных муковисцидозом в России.

К 2000 г. в России было создано более 30 центров муковисцидоза, география которых представлена на рис.1. Мы обратились к коллегам, работающим в этих центрах, с просьбой принять активное участие в создании национального регистра. В ответ на нашу просьбу откликнулись всего 6 центров муковисцидоза: Центр муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва (под руководством акад. РАМН *А.Г.Чучалина*), Республиканский центр муковисцидоза, Москва (под руководством проф. *Н.И.Капранова*), Санкт-Петербургский центр муковисцидоза (под руководством проф. *Т.Е.Гембицкой*), Центр муковисцидоза на базе областной детской клинической



Рис. 1. География центров муковисцидоза в России.

Кружками обозначены центры муковисцидоза, закрашенными кружками — центры муковисцидоза, принявшие участие в исследовании.

больницы, Омск (под руководством *Е.Л.Тумовой*), Центр помощи детям-инвалидам с муковисцидозом “Терпение” (*О.А.Соколова*) и детская клиническая больница № 1 (зав.отделением *И.К.Амерова*) Ярославль (см.рис.1).

Все больные были включены в базу данных, на основе которой и формировался национальный регистр. Некоторые из пациентов состояли на учете в нескольких центрах, в этом случае они были включены однократно. Кроме того, были исключены больные, данные которых не могли быть подвергнуты анализу (не содержали дату рождения и/или дату однократного визита). Диагноз муковисцидоза был установлен на основании семейного анамнеза, клинко-рентгенологических данных, уровня хлоридов пота выше 60 ммоль/л и/или результатам генетического исследования. На 1 января 2001 г. общий регистр содержал данные о 633 больных муковисцидозом (292 больных женского пола и 341 мужского пола).

Характеристика больных в зависимости от пола и возраста представлена в табл.1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью анализа выживаемости. Продолжительность жизни больных муковисцидозом оценивали с помощью множительной оценки Каплана — Мейера, так называемой кривой выживаемости [1]. Кривая выживаемости задает вероятность больного дожить до определенного возраста. Эту вероятность обозначают термином “выживаемость”. Поскольку распределение по продолжительности жизни является асимметричным, в качестве обобщенного показателя, характеризующего выживаемость, использовали медиану. Ме-

диана выживаемости, или медиана ожидаемой продолжительности жизни, определяется как наименьший возраст, для которого выживаемость меньше 50%. Влияние пола на выживаемость при муковисцидозе было оценено с помощью логарифмического рангового критерия [1]. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения *STATISTICA for Windows версия 5,0 (StatSoft, Inc.)*.

Было выявлено, что 182 больных были старше 15 лет, т.е. доля взрослых составила 28,75% (см.табл.1). Анализ выживаемости 633 больных муковисцидозом показал, что к 2001 г. 107 больных умерли (что составило 17%) и 526 больных были живы или цензурированы, т.е. больные, о которых можно сказать, что к определенному времени они были живы, однако дальнейший контакт с ними потерян. Анализ выживаемости показал, что медиана ожидаемой продолжительности жизни составила 25 лет (рис.2).

При сравнении выживаемости мужчин и женщин было выявлено различие продолжительности жизни. Из 341 больного мужского пола к началу 2001 г. умерли 44 (13%) человека, остальные 297 (87%) больных были живы или цензурированы. Из 292 больных женского пола аналогичные показатели составили соответственно 63 (22%) и 229 (78%). Медиана ожидаемой продолжительности жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель составил 22 года (рис.3). Выявленное различие было статистически достоверным ($p=0,045$).

Проведенное нами мультицентровое исследование, в котором приняли участие центры Москвы, Санкт-Петербурга, Омска и Ярославля, продемонстрировало, что к 2001 г. медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет 25 лет. Тогда как в начале 90-х средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом равнялась 16 годам, а доля взрослых пациентов составляла 10% [2]. По-видимому, это связано с развитием сети специализированных центров лечения муковисцидоза, которые обеспечивают систематическое наблюдение за состоянием пациента и оперативное распространение новейших схем активного комплексного лечения больных [11,21]. Первые специализированные медицинские учреждения были открыты в Санкт-Петербурге и Москве, куда обращались больные практически со всего Союза. На сегодняшний день в России уже открыто более 20 специализированных центров муковисцидоза. Республиканские (Москва, Санкт-Петербург, Тула, Владивосток, Ставрополь, Крас-

Таблица 1

Распределение обследуемых по полу и возрасту

Возраст, годы	> 5		5—10		10—15		15—20		20—25		25—30		> 30	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Число больных	59	60	101	79	88	64	52	49	30	25	5	5	6	10
Всего	119		180		152		101		55		10		16	

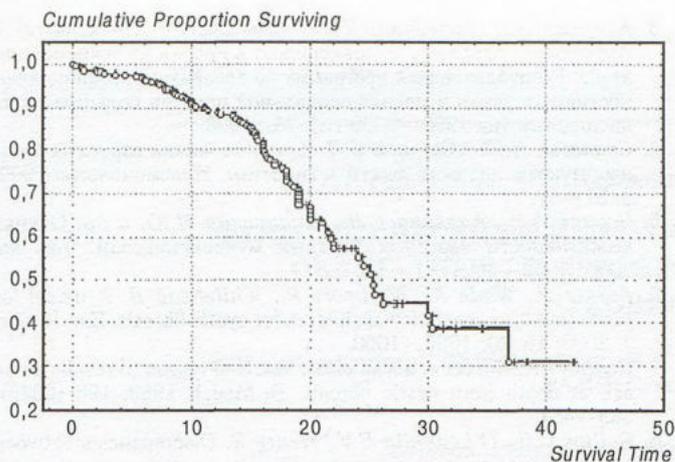


Рис.2. Кривая выживаемости больных муковисцидозом. Каждой ступеньке соответствует момент смерти одного или нескольких больных.

нодар, Барнаул, Иркутск) и региональные центры (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Воронеж, Калининград, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Казань, Саратов, Екатеринбург, Самара, Томск, Ярославль и др.) играют важную роль в улучшении диагностики, лечении, реабилитации и медико-социальной помощи [3].

Полученные нами результаты не могут быть экстраполированы на всю страну, поскольку многие центры не приняли участия в этом исследовании. Существующие различия в лекарственном обеспечении больных в различных регионах страны обуславливают различие в региональной выживаемости больных муковисцидозом. На 5-м Национальном конгрессе по муковисцидозу в ноябре 2000 г. в Санкт-Петербурге было устное сообщение, что медиана продолжительности жизни больных муковисцидозом в Екатеринбурге не превышает 16 лет. Поэтому полученные нами данные, вероятно, являются завышенными, так как в Москве и Санкт-Петербурге центры открылись первыми, что позволило значительно раньше наладить адекватную лечебную помощь этим больным, кроме того и лекарственное обеспечение там значительно лучше, чем в других регионах.

По нашим данным, доля взрослых больных (старше 15 лет) составляет на сегодняшний день 28%, тогда как в начале 90-х годов она была не более 10%. Растущий удельный вес взрослых больных во многом связан с централизованным медицинским обслуживанием и более комплексным подходом в лечении. Тенденция к увеличению выживаемости и сдвиг возрастного распределения больных муковисцидозом за последние 20 лет также отмечается в странах Западной Европы и Северной Америки [9,15,16]. Если в 1938 г. 70% заболевших умирали в течение первого года жизни, то в 1996 г. медиана ожидаемой продолжительности жизни достигла 29 лет, при этом доля взрослых пациентов составляла около 40%. Более подробная характеристика (данные Европейской конференции по муковисцидозу 1997 г., Давос, Швейцария) этих показателей представлена в табл.2. Более того, делается предположение, что дети с муковисцидозом, рожден-

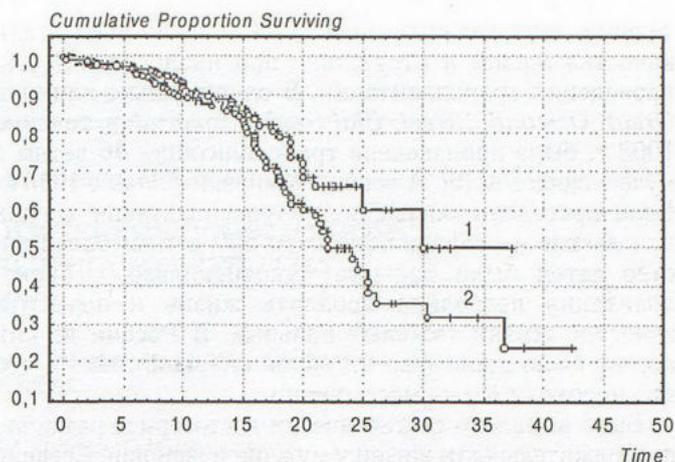


Рис.3. Кривая выживаемости больных муковисцидозом.

1 — мужчины, 2 — женщины.

ные в 1990 г. в Великобритании, имеют отличный шанс дожить до 40 лет [14]. Это приведет к тому, что все больше больных муковисцидозом достигнут совершеннолетия, переходят от педиатров под наблюдение врачей “взрослой” клиники. Поэтому необходимо качественное улучшение медицинского обслуживания и психологической адаптации взрослых больных муковисцидозом [2,4].

Более низкие цифры продолжительности жизни и доли взрослых больных муковисцидозом в России можно объяснить тем, что специализированные центры были созданы лишь в 90-х годах, тогда как в Западной Европе аналогичные процессы получили развитие в 70—80-х годах [12]. Нельзя сравнить и лекарственное обеспечение этих больных. В некоторых регионах России отсутствуют жизненно важные медикаменты и/или их стоимость высока, что затрудняет лечение. Кроме того, для больных с терминальной стадией течения заболевания единственным шансом продлить жизнь является трансплантация легких или комплекса легкие — сердце [20]. Разработаны четкие критерии для легочной трансплантации: вероятность смерти в

Таблица 2

Выживаемость больных муковисцидозом

Страна	Число больных	Медиана выживаемости, годы	Процент больных (>15 лет)
Нидерланды	954	27	42
Германия	2447	НИ	38
Швеция	408	>25	>43
Италия	3046	>25	40
Дания	330	>40	47
Великобритания	5200*	29	41
Россия	>633	25	28

Примечание. НИ — неизвестно, * — расчетное число больных.

течение двух лет превышает 50%, низкие показатели качества жизни и отсутствие противопоказаний для проведения трансплантации. В одной только клинике *Great Ormond Street Children's Hospital* в течение 1998 г. была произведена трансплантация 46 детям с муковисцидозом [6]. А вообще в мире, начиная с 1997 г., были проведены операции по трансплантации легких или легкие — сердце более чем 500 детям (большинство детей были больные муковисцидозом). Трансплантация позволила продлить жизнь и повысить качество жизни тяжелых больных. В России до сих пор не было проведено ни одной операции, но то, что это необходимо, — несомненно.

Было выявлено статистически достоверное различие продолжительности жизни у мужчин и женщин. Средняя продолжительность жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель равен 22 годам. Различия выживаемости в зависимости от пола были получены и в ряде других исследований, проведенных в Европе и Америке. Большинство исследователей подтверждают, что для женщин риск смерти выше, чем для мужчин [7,17,19]. Продолжительность жизни для женщин на 3-5 лет ниже, чем для мужчин [10,18]. Такое различие выживаемости связывают с более выраженными нарушениями нутритивного статуса [8,17], более поздней диагностикой [15], высеиванием синегнойной палочки у девочек в более раннем возрасте [13] и со снижением жизнеспособности женщин по сравнению с аналогичным показателем у мужчин [4,5].

Медиана ожидаемой продолжительности жизни больных муковисцидозом в России составляет 25 лет, при этом доля взрослых пациентов составляет 28%. Наши данные подтверждают общую тенденцию — муковисцидоз становится актуальной проблемой современной пульмонологии, переставая быть сугубо педиатрической проблемой.

Авторы выражают глубокую признательность нашим коллегам, любезно предоставившим свой материал для написания данной статьи: *И.К.Амеровой* (Ярославль), проф. *Т.Е.Гембицкой* (Санкт-Петербург), проф. *Н.И.Капанову* (Москва), *Н.Ю.Каширской* (Москва), *Л.А.Кронинной* (Москва), *Е.Л.Титовой* (Омск), *В.А.Самойленко* (Москва), *О.А.Соколовой* (Омск). Авторы статьи просят принять активное участие коллег из других регионов в создании полного национального регистра больных муковисцидозом в России. По мере получения новой информации данные регистра будут представлены в Интернете на страничке русскоязычного общества врачей-пульмологов (www.mosmed.ru/pulmo) и на национальных конгрессах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
2. *Капанов Н.И., Каширская Н.Ю.* Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7—17.
3. *Капанов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А.* Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998—2000 гг.). М.; 1998.
4. *Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л.* Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. Пульмонология 1999; 3: 51—57.
5. *Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др.* Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Там же 2000; 3: 62—66.
6. *Aurora P., Wade A., Whitmore P., Whitehead B.* A model for predicting life expectancy of children for cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 2000; 16 (6): 1056—1060.
7. *Britton J.R.* Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. Br. Med. J. 1989; 198 (6672): 483—487.
8. *Collins C.E., O'Loughlin E.V., Henry R.* Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1998; 26 (3): 258—262.
9. *Corey M., Farewell V.* Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am. J. Epidemiol. 1996; 143: 1007—1017.
10. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis: the Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. N. Engl. J. Med. 1993; 329 (18): 1308—1313.
11. *Dankert-Roelse J.E., Meerman G.J.* Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. Thorax 1995; 50: 712—718.
12. *Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W.* Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (12): 1229—1256.
13. *Demko C.A., Byard P.J., Davis P.B.* Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. J. Clin. Epidemiol. 1995; 48 (8): 1041—1049.
14. *Elborn J.S., Shale D.J., Britton J.R.* Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000 [published erratum appears in Thorax 1992 Feb;47(2):139]. Thorax 1991; 46: 881—885.
15. *Fogarty A., Hubbard R., Britton J.* International comparison of median age at death from cystic fibrosis. Chest 2000; 117 (6): 1656—1660.
16. *FitzSimmons S.C.* The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1—9.
17. *Kerem E., Reisman J., Corey M. et al.* Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1187—1191.
18. *Nir M., Lanng S., Johansen H.K., Koch C.* Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. Thorax 1996; 51: 1023—1027.
19. *Rosenfeld M., Davis R., FitzSimmons S. et al.* Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am. J. Epidemiol. 1997; 145 (9): 794—803.
20. *Ryan P.J., Stableforth D.E.* Referral for lung transplantation: experience of a Birmingham Adult Cystic Fibrosis Centre between 1987 and 1994. Thorax 1996; 51: 302—305.
21. *Walters S., Britton J., Hodson M.E.* Hospital care for adults with cystic fibrosis: an overview and comparison between special cystic fibrosis clinics and general clinics using a patient questionnaire. Ibid. 1994; 49: 300—306.

Поступила 19.04.01