

А.В. Черняк, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов*,
А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин*

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, *Российский центр муковисцидоза, Москва

SURVIVAL ASSESSMENT IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

A.V. Cherniak, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranov, A.L. Cherniaev, A.G. Chuchalin

Summary

Our purpose was to evaluate mortality rates at two years on the basis of lung function in adult cystic fibrosis (CF) patients during 1993–2000.

Forty five adults CF patients were included in our study. The diagnosis was confirmed by the typical clinical findings together with an abnormal sweat test results.

Twelve patients (27%) of all the CF patients died during the study period. Mortality was significant higher ($p=0.002$) in patients with severe lung disease. Regression analysis confirmed that all the covariants (FEV_1 , FVC, BMI, sex and age) were reliable predictors of death. Among all the variables, FEV_1 was the most significant predictor of mortality.

Standard lung function tests make it possible to assess the survival of adult CF patients.

Резюме

Целью нашей работы было оценить с помощью функции внешнего дыхания двухлетнюю выживаемость у взрослых больных муковисцидозом в течение 1993–2000 гг. Сорок пять взрослых больных муковисцидозом были включены в исследование. Диагноз у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и результатов потового теста.

За период наблюдения умерли 12 больных, что составило 27%. Смертность была достоверно выше ($p=0.002$) у пациентов с выраженными нарушениями респираторной функции. Примененный регрессионный анализ подтвердил, что все ковариаты (ФЖЕЛ, ОФВ₁, МРИ, пол и возраст) являются достоверными прогностическими индексами. Среди всех параметров ОФВ₁ является наиболее значимым.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет оценить выживаемость у взрослых больных муковисцидозом.

Муковисцидоз — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. До 50-х годов нашего столетия патологические изменения в легких и органах желудочно-кишечного тракта, вызванные генетическим дефектом, приводили к смерти больных муковисцидозом в течение первого года жизни, только 3% больных, рожденных в 1947–1949 гг., дожили до 30 лет [13]. Лечебные программы, совершенствующиеся в течение последних десятилетий, значительно увеличили продолжительность жизни этих больных. По данным зарубежной литературы, на сегодняшний день средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом составляет около 30 лет [13,16]. Благодаря разработанным схемам ведения муковисцидоза (поддержание адекватного нутритивного статуса и оптимальное лечение бронхолегочной инфекции) она продолжает расти. *Elborn et al.* [8] из *City Hospital* (Ноттингем, Великобритания) считают, что предпо-

лагаемая продолжительность жизни детей, рожденных в 90-х годах, будет около 40 лет. При этом число детей, больных муковисцидозом, остается примерно постоянным в течение последних лет, тогда как доля взрослых больных муковисцидозом увеличилась более чем на 30% и составляет около 50% от всех больных муковисцидозом [8]. Таким образом, муковисцидоз перестает быть проблемой только врачей-педиатров. Несмотря на очевидные достижения в ведении таких больных, при прогрессировании заболевания развивается тяжелая дыхательная недостаточность, выраженные нарушения вентилиционной функции легких. Поэтому для больных муковисцидозом важную роль играет оценка вероятного прогноза, что позволит врачам своевременно применять более интенсивное лечение, каким на сегодняшний день является легочная или легочно-сердечная трансплантация [18]. Оценке выживаемости больных и поиску

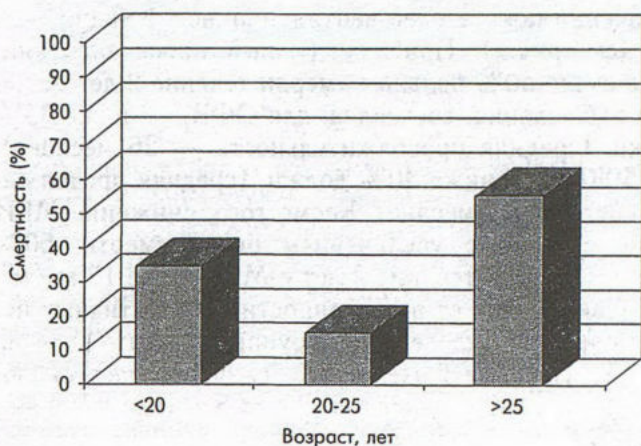
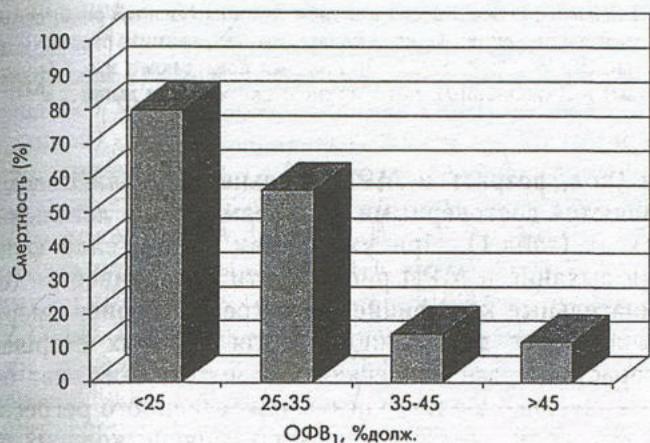
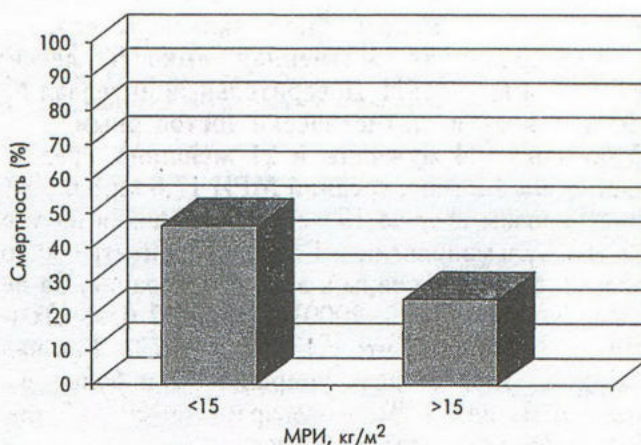
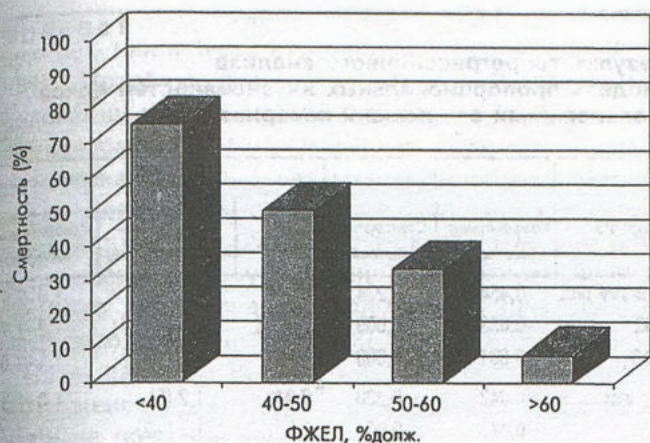


Рис.1. Смертность взрослых больных муковисцидозом в течение 2 лет в зависимости от респираторной функции и функционального статуса больных.

прогностических критериев посвящено много исследовательских работ [7,10–15], однако в России подобных исследований не проводилось. Целью нашей работы было оценить 2-летнюю выживаемость у взрослых больных муковисцидозом, исходя из данных вентиляционной функции легких.

Были проанализированы антропометрические показатели и результаты функциональных исследований взрослых больных муковисцидозом (старше 15 лет). Диагноз у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и результатов потового теста.

Влияние показателей респираторной функции на 2-летнюю выживаемость было оценено у 45 больных, проходящих лечение в НИИ пульмонологии и в Российском центре муковисцидоза в течение 1993–2000 гг. В работу были включены больные муковисцидозом, у которых функция внешнего дыхания была оценена до 1998 года. Все пациенты были в клинически стабильном состоянии в течение 2 недель до исследования функции внешнего дыхания, вне обострения, требующего госпитализации.

Протоколы функции внешнего дыхания и массового индекса (МРИ) мониторировались с 1993 по 2000 годы для каждого пациента. Исследование функции внешнего дыхания включало в себя спиро-

метрию. МРИ был рассчитан по *Quetelet*: $\text{МРИ} = \frac{\text{масса}}{\text{рост}^2}$. Доля умерших в течение 2 лет пациентов была сопоставлена с показателями вентиляционной функции легких, полом и возрастом. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 11 больных (5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 15 до 36 лет) со значительно выраженными респираторными нарушениями (объем форсированного выдоха за 1 секунду — ОФВ₁ — менее 35% должн.); 2-ю группу составили 34 больных (19 мужчин и 15 женщин в возрасте от 15 до 27 лет) с легкими и умеренными нарушениями респираторной функции (ОФВ₁ 35% должн. и более).

Статистический анализ. Данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{среднеквадратичное отклонение}$. Продолжительность жизни взрослых больных муковисцидозом оценивали с помощью множительной оценки Каплана–Мейера. Различие выживаемости между группами с различными нарушениями респираторной функции было оценено с помощью логарифмического рангового критерия. Чтобы оценить влияние параметров (в качестве независимых переменных или их комбинации) на продолжительность жизни была использована регрессионная модель (модель пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариатами). В качестве ковариат

в регрессионную модель были включены возраст, пол, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и МРИ. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным.

45 больных (24 мужчины и 21 женщина; средний возраст $21,0 \pm 4,2$ года; средний МРИ $17,6 \pm 2,8$ кг/м²) муковисцидозом старше 15 лет, находящихся на учете в НИИ пульмонологии и Российском центре муковисцидоза, были включены в это исследование. За период наблюдения (1993–2000) умерли 12 больных (3 мужчин и 9 женщин), что составило 26,7%. Как видно из рис.1, 35% от всех умерших были больные в возрасте до 20 лет, 15% — в возрасте от 20 до 25 лет и 57% — больные старше 25 лет.

Было выявлено увеличение риска смертности при ухудшении показателей вентиляционной функции легких (см. рис.1). Приблизительный порог значений, когда около 50% больных умерли течение 2 лет от начала наблюдения, составлял: для ОФВ₁ — ниже 35% должн. (средняя продолжительность — 26 месяцев), для ФЖЕЛ — ниже 40% должн. (средняя продолжительность — 24 месяца). Кроме того, снижение МРИ также связано с увеличением риска смерти: 50% больных умерли течение 2 лет с МРИ ниже 15 кг/м².

В зависимости от выраженности обструктивных нарушений были выделены две группы больных: 11 больных (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст на момент первого обследования $19,7 \pm 5,6$ года; средний МРИ $15,8 \pm 1,7$ кг/м²) составили 1-ю группу (ОФВ₁ < 35% должн.) и 34 больных (19 мужчин и 15 женщин; средний возраст на момент первого обследования $16,0 \pm 2,4$ года; средний МРИ $17,8 \pm 2,6$ кг/м²) составили 2-ю группу (ОФВ₁ ≥ 35% должн.) Смертность была достоверно выше ($p=0,002$) у пациентов с выраженными нарушениями респираторной функции (рис.2): в 1-й группе за этот период умерли 7 (63,6%) пациентов, а во 2-й группе — 5 (14,7%) пациентов.

Примененный регрессионный анализ подтвердил, что показатели вентиляционной способности легких (ФЖЕЛ, ОФВ₁) и антропометрические характери-

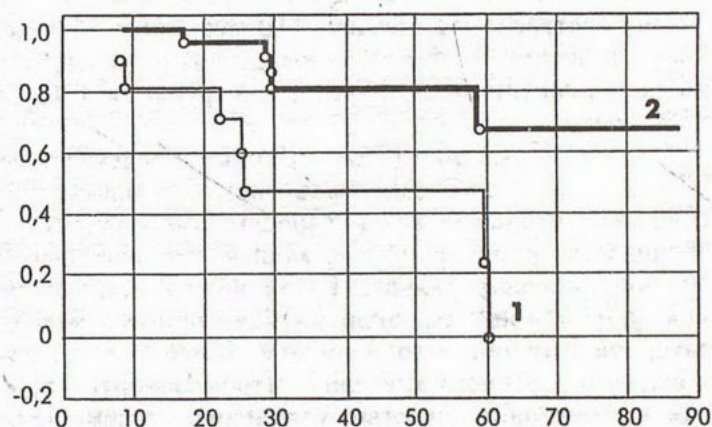


Рис.2. Выживаемость в двух группах больных муковисцидозом. 1 — с выраженными вентиляционными нарушениями (ОФВ₁ < 35% должн.) и 2 — с легкими и умеренными нарушениями вентиляционной функции легких (ОФВ₁ ≥ 35% должн.)

Таблица 1

Результаты регрессионного анализа (модель пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариатами)

Ковариата	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Относительный риск	
				Риск (изменения на n единиц)	Доверительный интервал
Женский пол	0,454	0,224	0,043	1,6	1,0–2,5
ФЖЕЛ	–0,033	0,009	0,0003	1,4 (–10)	1,2–1,7
ОФВ ₁	–0,031	0,009	0,001	1,4 (–10)	1,1–1,6
Возраст	0,042	0,020	0,040	1,2 (5)	1,0–1,5
МРИ	–0,148	0,059	0,012	1,3 (–2)	1,1–1,7
Вес	–0,022	0,011	0,038	1,0 (–2)	1,0–1,1

Примечание. Здесь и в табл.2 относительный риск, связанный с изменением каждой ковариаты на n единиц, был вычислен как $e^{(\text{коэффициент регрессии} \cdot n)}$ [9]; пол был представлен как 1 (мужчины) и 2 (женщины), поэтому риск для женщин выше в $e^{0,454}$.

ки (пол, возраст и МРИ) больных муковисцидозом являются достоверными факторами риска легального исхода (табл.1). При ухудшении показателей функции дыхания и МРИ риск смерти увеличивается (отрицательные коэффициенты регрессии), риск смерти выше также для женщин и для больных старшего возраста. Прогностическая значимость ковариат была исследована с помощью множественного регрессионного анализа. Однако комбинация нескольких переменных не изменяла относительный риск (табл. 2).

Полученные нами результаты показали, что наиболее достоверными прогностическими критериями для оценки риска летального исхода в течение 2 лет являются показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). С этим согласуются и данные, полученные при анализе показателей больных муковисцидозом старше 6 лет [11,12], которые определили,

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа

Ковариата	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Относительный риск	
				Риск (изменения на n единиц)	Доверительный интервал
МРИ	–0,140	0,051	0,006	1,3 (–2)	1,1–1,6
Возраст	0,044	0,019	0,018	1,2 (5)	1,0–1,5
Вес	–0,034	0,012	0,004	1,1 (–2)	1,0–1,1
Возраст	0,056	0,018	0,002	1,3 (5)	1,1–1,6
МРИ	–0,138	0,057	0,016	1,3 (–2)	1,0–1,7
Женский пол	0,438	0,229	0,055	1,5	1,0–2,4
МРИ	–0,084	0,051	0,099	1,2 (–2)	1,0–1,5
ОФВ ₁	–0,030	0,010	0,003	1,3 (–10)	1,1–1,6
МРИ	–0,131	0,068	0,053	1,3 (–2)	1,0–1,7
ФЖЕЛ	–0,037	0,011	0,001	1,4 (–10)	1,2–1,8

что для оценки выживаемости в течение одного и двух лет наиболее достоверным фактором является ОФВ₁. Подобные результаты были получены при исследовании выживаемости у взрослых больных муковисцидозом, проведенном *Moorcroft et al.* [15]. ОФВ₁ достоверно коррелировал со смертностью. Показатели вентиляционной способности легких дают ценную объективную информацию о тяжести и выраженности заболевания, а ухудшение показателей функции внешнего дыхания достоверно коррелирует с выживаемостью в течение 1–5 лет.

Наши данные свидетельствуют, что для больных с ОФВ₁ менее 35% должн. шанс прожить более 25 месяцев не превышает 50%. Полученные нами пороговые значения для ОФВ₁ являются более высокими по сравнению с данными зарубежной литературы. Так, *Wagener et al.* [12] сообщали, что средняя выживаемость при ОФВ₁ менее 34% должн. составляла 42 месяца (26 месяцев для больных с выраженной гиперкапнией). *Milla et al.* [14] из Центра Муковисцидоза при Университете г. Миннесота, США, выявил что средняя выживаемость для больных с ОФВ₁ менее 30% должн. была 3,9 года. В других работах аналогичные результаты: средняя выживаемость для больных с ОФВ₁ менее 30% должн. была от 2 до 4,6 года [7,12,14]. Полученные различия в средней выживаемости обусловлены, по-видимому, более длительным применением комплексных лечебных программ в условиях специализированных центров, а также ранней диагностикой и доступностью адекватной терапии для всех больных муковисцидозом в экономически развитых странах. Это подтверждают и данные средней продолжительности жизни в России, которая составляет 16 лет [1], тогда как в США и странах Западной Европы она приближается к 30 годам. Больные муковисцидозом требуют дорогостоящего лечения и специализированных клиник как в детском, так и во взрослом возрасте. Исследования *Walters et al.* [19] доказали, что течение муковисцидоза больных, наблюдающихся в специализированных клиниках, более благоприятно по сравнению с остальными больными. В Москве до середины 90-х годов взрослые больные муковисцидозом (старше 15 лет) были предоставлены сами себе и лишь в 1996 г. на базе НИИ пульмонологии был создан центр муковисцидоза для взрослых.

Кроме того, полученные количественные методы для оценки риска смерти помогают более точно определить влияние каждой характеристики больного [12]. Из табл.1 видно, что снижение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) на 10% приводит к повышению риска в 1,4 раза; увеличение возраста на 5 лет повышает риск смерти в 1,2 раза. Не все исследователи согласны, что возраст является достоверным прогностическим критерием [15], однако очевидно, что с возрастом происходит истощение компенсаторных механизмов организма, ухудшение вентиляционной способности легких, развивается гипоксемия, легочная гипертензия, что сни-

жает вероятность выживаемости [9,10]. У взрослых больных муковисцидозом риск смерти для женщин в 1,6 раза выше, чем для мужчин. Некоторые авторы не выявили связи между выживаемостью и полом пациентов [14,15]. Но все же большинство исследователей подтверждает, что для женщин риск смерти выше, чем для мужчин. *Rosenfeld et al.* проанализировали данные регистра США, включающего 21 047 пациентов и получили цифру, полностью совпадающую с нашими результатами. Риск смерти для женщин, больных муковисцидозом, на 60% выше (относительный риск 1,6, доверительный интервал 1,4–1,8), чем для мужчин [17]. В исследовании, проведенном в Великобритании, аналогичный показатель составил 47% [3]. Вследствие этого продолжительность жизни больных муковисцидозом мужского пола достоверно выше, чем женского. Так, *Nir et al.* [16] сообщают, что в Дании в 1989 году средняя продолжительность жизни больных мужчин составляла 32 года, тогда как женщин — только 29 лет. В США по данным национального регистра средняя продолжительность жизни больных мужчин составляет 30 лет, тогда как средняя продолжительность жизни женщин — 25 лет [5]. Причины такой зависимости продолжительности жизни от пола не совсем понятны. Существуют различные гипотезы, пытающиеся это объяснить. Некоторые исследователи связывают повышенный риск смерти женщин с более выраженными нарушениями нутритивного статуса [4,12]. Однако в нашем исследовании мы не нашли этому подтверждения. В регрессионной модели, включающей МРИ и пол, прогностическая значимость ковариат не изменялась, а женский пол переставал быть достоверным фактором. Известно, что прогноз больного муковисцидозом ухудшается при инфицировании дыхательных путей синегнойной палочкой [20]. При этом синегнойная инфекция ухудшает легочную функцию в одинаковой степени у мальчиков и у девочек. Однако синегнойная палочка определяется у девочек в более раннем возрасте [6], что может снижать среднюю продолжительность их жизни. Эти данные требуют дальнейшего уточнения. С нашей точки зрения, более вероятным является влияние психосоциального статуса. При оценке качества жизни у наших больных было выявлено достоверное снижение жизнеспособности женщин по сравнению с аналогичным показателем у мужчин [2]. Несмотря на то, что ОФВ₁ является наилучшим достоверным прогностическим критерием, необходимо подчеркнуть, что на показатели функции внешнего дыхания оказывают влияние многие факторы (пассивное или активное курение, наличие атопии и бронхиальной гиперреактивности, степень инфицирования синегнойной палочкой). Более того, было показано, что степень падения ОФВ₁ более точно, чем однократное измерение ОФВ₁, выявляет больных с высоким риском смерти [14]. Это еще раз подчеркивает необходимость постоянного мониторингирования функции внешнего дыхания при муковисцидозе.

Выводы

1. Исследование функции внешнего дыхания является необходимым и обязательным методом обследования больных муковисцидозом для правильной оценки состояния системы дыхания и выраженности патологических изменений.
2. Среди таких факторов риска, как пол, возраст, массо-ростовой индекс и показатели функции внешнего дыхания, ОФВ₁ является наиболее значимым прогностическим критерием двухлетней выживаемости у взрослых больных муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов 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.
2. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы // Пульмонология. – 1999. – № 3. – С.51–57.
3. Britton J.R. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis // Br. Med. J. – 1989. – Vol.198, № 6672. – P.483–487.
4. 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. – Vol.26, № 3. – P.258–262.
5. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis: the Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol.329, № 18. – P.1308–1313.
6. Demko C.A., Byard P.J., Davis P.B. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection // J. Clin. Epidemiol. – 1995. – Vol.48, № 8. – P.1041–1049.
7. Doershuk C.F., Stern R.C. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis. Overemphasis on FEV1 may adversely affect overall survival // Chest – 1999. – Vol.115. – P.782–787.

8. Elborn J.S., Shale D.J., Britton J.R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000 // Thorax. – 1991. – Vol.46. – P.881–885.
9. Fink R.J., Doershuk C.F., Tucker A.S., et al. Pulmonary function and morbidity in 40 adult patients with cystic fibrosis // Chest. – 1978. – Vol.74. – P.643–647.
10. Fraser K.L., Tullis E.D., Sasson Z. et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. Role of hypoxemia // Chest. – 1999. – Vol.115. – P.1321–1328.
11. Hayllar K.M., Williams S.G., Wise A.E. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis // Thorax. – 1997. – Vol.52. – P.313–317.
12. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol.326. – P.1187–1191.
13. Lewis P.A., Morison S., Dodge J.A. et al. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967 // Thorax. – 1999. – Vol.54. – P.420–422.
14. Milla C.E., Warwick W.J. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function // Chest. – 1998. – Vol.113. – P.1230–1234.
15. Moorcroft A.J., Dodd M.E., Webb A.K. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis // Thorax. – 1997. – Vol.52. – P.291–293.
16. 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 // Ibid. – 1996. – Vol.51. – P.1023–1027.
17. Rosenfeld M., Davis R., FitzSimmons S. et al. Gender gap in cystic fibrosis mortality // Am. J. Epidemiol. – 1997. – Vol.145, № 9. – P.794–803.
18. Ryan P.J., Stableforth D.E. Referral for lung transplantation: experience of a Birmingham adult cystic fibrosis centre between 1987 and 1994 // Thorax. – 1996. – Vol.51. – P.302–305.
19. 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 patients questionnaire // Ibid. – 1994. – Vol.49. – P.300–306.
20. Wilmott R.W., Tyson S.L., Matthew D.J. Cystic fibrosis survival rate: the influence of allergy and Pseudomonas aeruginosa // Am. J. Dis. Child. – 1985. – Vol.139, № 7. – P.669–671.

Поступила 06.04.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.22+616.231-002-053.2-085.23

В.В.Карпов, Л.А.Сафроненко, Н.Л.Шапранова

ТАЙЛЕД В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 3 Ростовского государственного медицинского университета,
больница скорой медицинской помощи им. Н.А.Семашко, г. Ростов-на-Дону

TILADE PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH THE RECURRENT CROUP

V.V.Karpov, L.A.Safronenko, N.L.Shapranova

Summary

Authors studied the prolonged catamnesis of 165 children with recurrent croup and found out the high frequency of allergy in patients and their relatives and its transformation to bronchial asthma in 27.8% of children. Forty patients were treated for the relapse prophylaxis with "Tilade Mint" which was done for the first time. The high efficiency of this medicine was established.