

Т.Е.Гембицкая, Л.А.Желенина, Л.Ф.Ковалева, А.В.Молодцова

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

PARTICULARITIES OF ORGANIZING MEDICAL CARE AND SURVEILLANCE
OF ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

T.E.Gembitskaya, L.A.Zhelenina, L.F.Kovaleva, A.V.Molodtsova

Summary

Based on the long-term surveillance of 127 patients older than 15 yrs and 173 children aged 3 months to 15 yrs we concluded of the survival age of cystic fibrosis patients in Russia (16.9 ± 1.1 yrs). Patients older than 15 yrs take 30.1 % of all the investigated patients. Under the adequate surveillance and treatment conditions 82.4 % of adult patients keep their social activity and only 17.6 % of the patients do not work and do not study.

Резюме

На основании многолетнего наблюдения за 127 пациентами старше 15 лет и 173 детьми в возрасте от 3 мес. до 15 лет делаются выводы о возрасте выживаемости больных муковисцидозом в России ($16,9 \pm 1,1$ год), лица старше 15 лет среди всех обследованных составляют 30,1 %. При правильно организованном диспансерном наблюдении и лечении 82,4 % взрослых сохраняют социальную активность и только 17,6 % не работают и не учатся.

Улучшение диагностики, создание эффективных схем лечения и специализированной помощи больным муковисцидозом (МВ) в течение последних двух десятилетий способствовали удлинению сроков их жизни [1, 2, 3]. Поэтому закономерным является внимание к особенностям течения МВ и его исходам в старших возрастных группах. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международной ассоциации помощи больным МВ (ICF(M)A), медиана выживаемости больных МВ равняется 29, в США — 31 году. В Великобритании 41 % больных МВ старше 15 лет, при этом медиана

выживаемости составляет 27, а в Дании — более 40 лет (табл. 1).

В России продолжительность жизни существенно отличается от представленной в таблице и не превышает 16 лет [4].

В настоящей работе проанализированы особенности генотипа, длительность жизни, трудовая и социальная активность пациентов старшей возрастной группы (более 15 лет), страдающих МВ. В Центре диагностики и лечения больных МВ (на базе НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) лечатся дети, подростки и взрослые, осуществляется

Таблица 1

Европейская статистика по МВ 21-й Европейской конференции по МВ, 1997 г., Давос, Швейцария, %

Показатель	Нидерланды	Германия	Дания	Великобритания	Швеция	Италия
Число больных	954	2 447	330	5 200*	408	3 046
% диагностированных в определенном возрасте (мес.)	75 (24)	55 (6)	50 (8)	НИ	НИ	52 (12)
Медиана выживаемости (лет)	27	НИ	> 40	27	> 25	> 25
% больных старше 15 лет	42	38	47	41	НИ	40

Примечание: НИ — неизвестно; * — расчетное число.

Таблица 2

Распределение больных МВ по полу и возрасту (n = 74)

Возраст больных	Пол				Всего больных	
	Мужчины		Женщины			
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
15–20 лет	19	25,7	12	16,21	31	41,9
21–30 лет	6	8,4	16	2,6	22	29,7
31–40 лет	4	5,4	8	10,8	12	16,1
41–50 лет	2	2,7	7	9,4	9	12,2
Всего	31	41,9	43	58,1	74	100,0

преимущество лечения. Всего за время существования Центра (более 15 лет) обследованы 127 пациентов старше 15 лет (60 мужчин, 67 женщин). Вплоть до ноября 1999 г. наблюдались 74 больных, 34 умерли, 2 уехали на постоянное место жительства в США, судьба 17 больных нами прослежена лишь до 1993 г. (с 1992 г. после распада СССР возникли трудности с госпитализацией пациентов из стран СНГ).

Возраст 74 наблюдаемых больных был от 15 до 48 лет (в среднем $26 \pm 0,9$ года). Большая часть больных (53) находилась в возрастном диапазоне 15–30 лет (25 мужчин, 28 женщин) и только 21 больной (6 мужчин, 15 женщин) — старше 31 года (табл. 2).

Наблюдаемые больные страдали (согласно классификации) легочной или смешанной формой МВ, изолированная кишечная форма не зарегистрирована. Преобладали смешанные формы болезни среднетяжелого течения (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что у больных с легочной формой заболевания легкое течение болезни встречалось чаще, нежели среди больных со смешанными формами (табл. 3).

Достаточно типичные проявления заболевания возникают в первые 3 года у подавляющего большинства пациентов. На основании собственных наблюде-

ний можно утверждать, что у 83 % болезнь манифестирует до 3 лет (более того, у 47,2 % до 1 глда), у 11,3 % — до 10 лет. У 3 больных (5,7 %) при самой тщательной ретроспективной оценке анамнеза не удалось выявить симптомов болезни до 11, 12 и 15 лет, соответственно. Вместе с тем, возраст правильной диагностики МВ в нашей стране остается поздним. В подавляющем большинстве случаев (75,6 %) правильный диагноз устанавливался после 10 лет, до 3-летнего возраста МВ верифицирован лишь у 3 детей (5,8 %). Из числа наблюдаемых нами больных 4 были переданы педиатрами (диагноз был установлен достаточно рано), в 26,5 % случаев больные были направлены на консультацию в НИИ пульмонологии с подозрением на МВ, в подавляющем большинстве (66 %) диагноз впервые был поставлен в Центре при целенаправленном обследовании больных молодого возраста, лечившихся в отделении терапии неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) (хирургии) или направленных на консультацию по поводу распространенных бронхоэктазий, гнойного обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и т. д. Столь высокий процент диагностических ошибок на предыдущем этапе несомненно свидетельствует о необходимости проведения дополнительной расширенной программы обучения среди участковых терапевтов и семейных врачей.

Как указывалось выше, в Центре в Санкт-Петербурге наблюдаются дети и взрослые. Мы сочли целесообразным проанализировать данные о распространенности delF508 и других мутациях среди CF-хромосом у детей, количество смертельных исходов в детской группе и сравнить с генотипом более старших возрастных групп. Среди 173 обследованных детей delF508 в гомозиготном состоянии зарегистрирована в 13 % случаев, в гетерозиготном — в 52 %, генотип nonF/nonF встречался в 30 %, а другие мутации — в 5 % случаев.

Совершенно по-другому выглядит группа пациентов старшего возраста (табл. 4).

Только у 3 больных (4 %) (15, 17 и 19 лет) имеется генотип delF508/delF508, у 20 больных (27 %) — компанд delF508/nonF (nonF — мутации не delF508), в подавляющем большинстве это были

Таблица 3

Распределение больных МВ по формам и степени тяжести заболевания (n = 74)

Клинические формы МВ	Тяжесть течения					
	легкая		среднетяжелая		тяжелая	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Преимущественно легочная форма 30 (40 %)	12	16	18	24	–	–
Смешанная форма 44 (60 %)	5	7	30	41	9	12

лица с генотипом *nonF/nonF* — 44 больных (59 %), вместе с тем следует подчеркнуть, что комплаунд *delF508/other*, или *nonF/other* (*other* — т. е. верифицированные другие мутации), отмечены в 8 % случаев, отдельные мутации среди указанной группы больных встречались достаточно часто. У одного больного выявлен полиморфизм M470v/M470v в гомозиготном состоянии.

Подобный спектр мутаций позволяет предположить, что группа взрослых пациентов отличается от группы детей прежде всего тем, что гомозиготы и гетерозиготы по *delF508*, вероятно, умирают в более раннем возрасте в условиях недостаточно организованной медицинской помощи этим больным, и вместе с тем, количество других или неизвестных (можно предположить "мягких" мутаций) среди лиц старшего возраста достоверно выше. Действительно, средний возраст смертельных исходов в детской группе $9,4 \pm 1,5$ года, взрослых — $21,4 \pm 1,6$ года. Среди наблюдаемых нами взрослых, инвалидами являются 47 человек (63,5 %), остальные 27 инвалидностью не имеют. Социальную активность (т. е. работают или учатся) сохраняет 61 пациент (82,4 %). Значительная часть больных, учащихся в колледжах или высших учебных заведениях, имеет инвалидность II или III группы. Женаты 6 мужчин, замужем 13 женщин. Имеют детей 10 женщин и 1 мужчина.

Оценка качества жизни при таких заболеваниях, как МВ, чрезвычайно сложна [5]. В большинстве зарубежных центров помощи больным МВ используется тест *NHP* (*Nottingham Health Profile* — тест на общее состояние психического здоровья), он хорошо коррелирует с физиологическими показателями при МВ и недостаточно — с общей динамикой показателей функции внешнего дыхания (в частности с ОФВ) с течением времени [5]. Мы не проводили подобного исследования, хотя при оценке общего состояния больного отмечали его активную жизненную позицию и желание противостоять болезни (последнее зарегистрировано у 73 %).

Большое значение для продления и улучшения качества жизни имеет правильное организованное диспансерное наблюдение больных МВ. Нами проанализированы результаты диспансерного наблюдения в 3 группах больных (всего 49 взрослых в возрасте от 15 до 48 лет).

Все больные страдали легочной или смешанной формой МВ с преобладанием поражения органов дыхания к моменту начала наблюдения 46 (49 %) пациентов расценивались как страдающие МВ средне-тяжелого течения. В 1-ю группу вошло 15 человек в возрасте $25 \pm 2,64$ года, жители Санкт-Петербурга, имевшие возможность посещать Центр 1 раз в 1–2 мес., где им проводилось обследование в амбулаторных условиях. Госпитализация предусматривалась при ухудшении состояния. Ко 2-й группе относились 19 иногородних пациентов (7 мужчин и 12 женщин) $29,5 \pm 1,71$ года, они вызывались на плановое обследование и лечение 1–2 раза в год. 3-ю группу составили 15 больных (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте $27,9 \pm 2,73$ года, которые в силу различных причин лечились неудовлетворительно. Обследование этих больных проводилось по специально разработанной программе.

Результаты, полученные через 4 года наблюдения и лечения, показали достоверное различие ($p < 0,01$) между больными 1-й и 2-й групп. У 5 (33 %) пациентов 1-й группы течение болезни стало расцениваться как более легкое, а у больных 2-й группы состояние в основном стабилизировалось. У 33 % пациентов 3-й группы болезнь приобрела более тяжелое течение и закончилась летально. Наименьшее количество случаев инвалидности и высокая социальная активность (93 % пациентов) достоверно чаще ($p < 0,01$) зарегистрирована в 1-й группе. В 3-й группе социальную активность сохранили только 5 (33 %) больных. Следует отметить, что в 1-й группе больных число случаев обострений составило после лечения 1,9 в год, во 2-й группе — уменьшилось с 5,2 до 3,0 случаев, а в 3-й группе — увеличилось с 5,1 до 5,9 в год.

Таким образом, анализ результатов использования разработанной нами схемы диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения лиц старшей возрастной группы на протяжении 4-летнего периода доказал наилучший результат у больных, имевших возможность посещать Центр ежемесячно с проведением всего объема диагностических и лечебных мероприятий.

Лучшие результаты, полученные в группе пациентов — жителей Санкт-Петербурга, подтверждают

Таблица 4

Частота различных генетических дефектов у больных МВ старшей возрастной группы ($n = 74$)

	Характер генетического дефекта				
	<i>delF508/delF508</i>	<i>delF508/nonF</i>	<i>nonF/nonF</i>	<i>delF508/other</i>	<i>nonF/other</i>
абс.	3	20	44	4	2
отн.	4 %	27 %	59 %	5 %	3 %

Примечание: больной Ф. M470v/M470v (1 %).

необходимость постоянного наблюдения и контроля качества лечения больных МВ, а также позволяют считать действенной терапию, организованную в домашних условиях или краткосрочных дневных стационарах, предотвращающих опасность внутрибольничного заражения больных синегнойной палочкой.

Отдельно проанализированы данные по группе умерших. За время наблюдения умерли 34 пациента (26 %): от основного заболевания, т. е. осложнения МВ — 32 (94 %) и 2 от других заболеваний: 1 — рак толстого кишечника, 1 (19 лет) — апластическая анемия.

Выводы

1. Средний возраст взрослых больных МВ, наблюдаемых в Санкт-Петербурге, составляет $26,4 \pm 0,9$ года.
2. Взрослые, больные МВ, отличаются по генотипическим особенностям от детей моложе 15 лет, среди молодых взрослых достоверно меньше лиц с гомозиготным $\Delta F508$ и компаундом $\Delta F508/\text{nonF}$, но больше с генотипом nonF/nonF , последнее

связано с гибелью детей с "жесткими" мутациями в более молодом возрасте. Средний возраст выживаемости в группе детей и взрослых составляет $16,9 \pm 1,1$ года, а лица старше 15 лет — 30,1 % среди всей группы обследованных.

3. При правильно организованном диспансерном наблюдении и лечении подавляющее большинство больных (82,4 %) сохраняют социальную активность и только 17,6 % не работают и не учатся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А. Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3: 54–59.
2. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2000; 3: 62–66.
3. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А. Муковисцидоз у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 17–23.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз у детей. М.: Медицина; 1995.
5. Hodson M.E., Gedde D.M. Cystic fibrosis. London; 1995. 237–255.

Поступила 18.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24–003.4–053.2–06:616.233–092

Н.С.Ефимова, Л.А.Желенина, А.В.Орлов, Т.Е.Гембицкая, М.А.Зайцева

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Детская городская больница Святой Ольги

BRONCHIAL AIRWAY HYPERREACTIVITY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

N.S.Efimova, L.A.Zhelenina, A.V.Orlov, T.E.Gembitskaya, M.A.Zaitseva

Summary

We studied 21 children with cystic fibrosis (CF). We carried out bronchial challenge tests with methacholine and histamine and revealed hyperreactivity in 18 patients. A comparative study was performed of the bronchial reactivity depending on the CF severity, the patients' phenotype, course of inflammatory respiratory process and co-existing allergic pathology, nose and digestive diseases.

Резюме

Проведение бронхопровокационных проб с гистамином и метахолином было выполнено в группе из 21 ребенка, больного муковисцидозом (МВ). Гиперреактивность бронхов была выявлена у 18 детей. Было проведено сравнительное изучение различных степеней реактивности бронхов в зависимости от тяжести течения МВ, генотипа больных, динамики течения инфекционного процесса в легких и сопутствующих аллергических заболеваний, патологии органов носоглотки и желудочно-кишечного тракта.

Важным звеном патогенеза обструкции бронхов является повышенная реактивность бронхов. Изменения реактивности бронхов, определяемые по реакциям на

ингаляционные пробы с гистамином и метахолином, особенно выражены у больных бронхиальной астмой. Повышенная чувствительность воздухоносных путей