

# Факторы, влияющие на выживаемость госпитализированных пациентов с ХОЗЛ

**Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире. По данным Всемирного банка, ХОЗЛ в 2000 г. по смертности и заболеваемости занимало 4-е и 12-е места, а к 2020 г. выйдет по этим показателям на 3-е и 5-е места соответственно [1, 2]. Около 10% всех госпитализаций прямо или косвенно связаны с ХОЗЛ [3].**

Среди основных заболеваний человека ХОЗЛ — единственная патология, которая демонстрирует тенденцию к увеличению заболеваемости и смертности. Несмотря на это, факторы, определяющие ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ХОЗЛ, до сих пор точно не установлены. В то же время идентификация факторов, способных влиять на выживаемость пациентов с ХОЗЛ, позволит клиницистам лучше оценивать ожидаемую продолжительность жизни. Это чрезвычайно важно, так как может помочь уменьшить социальные и экономические потери, связанные с ХОЗЛ, путем внедрения более индивидуализированных и эффективных терапевтических стратегий, а также более эффективной мобилизации ресурсов здравоохранения.

Изучение факторов, влияющих на исходы ХОЗЛ, проводилось в ходе наблюдения пациентов со стабильным течением заболевания; больных ХОЗЛ, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ); а также пациентов, госпитализированных с гиперкапническим обострением. Среди параметров, предположительно связанных со смертностью, оценивались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [4], парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>), оксигенация артериальной крови [5], кардиальный статус [6], индекс массы тела (ИМТ) [7], концентрация альбумина в сыворотке, функциональный статус [8] и наличие сопутствующих заболеваний [9]. В исследовании, спланированном для непосредственного изучения отдаленных исходов у госпитализированных пациентов с ХОЗЛ, показатели внутрибольничной летальности и 2-летней смертности после выписки составили 11 и 49% соответственно [8]. Connors и соавт. [8] даже разработали многомерную модель для расчета вероятности выживания пациентов, госпитализированных с обострением ХОЗЛ. На сегодня проведено всего одно проспективное исследование, в котором оценивались внутрибольничные исходы и исходы после выписки всех пациентов, госпитализированных с обострением ХОЗЛ [9]. Несмотря на относительно короткий период наблюдения, в этом исследовании было установлено, что 8% пациентов умерли в больнице и 23% — в пределах 1 года после госпитализации [9].

В ходе настоящего исследования авторы попытались проспективно определить факторы, которые могут влиять на внутрибольничную летальность и смертность после выписки в крупной когорте пациентов. От предыдущих работ данное клиническое испытание отличается тем, что в него включали всех пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОЗЛ, при этом период наблюдения составил 3 года.

## Методы

### Пациенты и протокол исследования

В исследование включали всех пациентов с обострением ХОЗЛ, госпитализированных в период между январем 1999 и октябрём 2000 года в пульмонологическое отделение Научно-исследовательского центра им. Тургута Озала при Университете Инону (г. Малатья, Турция) — университетскую клинику, которая также является крупнейшей региональной больницей. Это гарантировало, что популяция исследования будет репрезентативной выборкой больных пульмонологического профиля данного региона. Диагноз ХОЗЛ устанавливали с соответствии с критериями Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) [10]. Обострение определяли как наличие ухудшения по крайней мере двух симптомов из следующих: кашля, гнойной мокроты и одышки. Пациентов госпитализировали по одному или более из таких показаний,

как резкое усугубление симптомов; появление цианоза и периферических отеков; спутанность сознания; заторможенность; кома; участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; значимые сопутствующие заболевания; отсутствие ответа на назначенную ранее терапию; решение о том, что лечения в домашних условиях недостаточно; ацидоз; персистирующая или усугубившаяся гипоксемия и/или тяжелая или усугубившаяся гиперкапния и появление аритмий. Пациенты с ХОЗЛ, госпитализированные по специфическим (вторичным) причинам обострения, таким как пневмония, эмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность и рак легких, из исследования исключались. Каждый пациент включался в исследование один раз — при первой госпитализации. Все больные получали стандартную терапию, состоящую из преднизолона внутривенно 40 мг/сут, небулизированных бронхолитиков (сальбутамола и ипратропия бромиды), теофиллина и кислородотерапии. Пациентам с признаками бактериальной инфекции назначали антибиотики. Кроме того, некоторые больные с дыхательной недостаточностью были переведены в ОИТ.

## Сбор данных

Демографические и клинические данные, собранные для всех пациентов, включали: пол, возраст, социально-экономический и семейный статус, наличие медицинской страховки, анамнез курения (пачко-лет), общий анализ крови с формулой, биохимическое и спирометрическое исследование и анализ газового состава артериальной крови на момент госпитализации. Кроме того, для каждого пациента указывались ИМТ, длительность пребывания в больнице; систолическое давление в легочной артерии (P<sub>ра</sub>); возраст на момент развития заболевания; время, прошедшее с момента первого обострения; длительность заболевания. Последнюю определяли по дате первого визита к врачу с жалобами на кашель, одышку и выделение мокроты. Эту информацию, а также время, прошедшее с момента первой госпитализации, узнавали при изучении личных и официальных медицинских документов, а также непосредственно у пациентов. Если госпитализация, послужившая поводом включения в исследование, была первой, показателем «время, прошедшее с момента первой госпитализации», присваивали значение «0». Наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний у всех пациентов оценивали с помощью модели, разработанной Charlson и соавт. [11], известной как индекс коморбидности. Индекс коморбидности Charlson рассчитывается путем суммирования баллов, присваиваемых за возраст и различные хронические заболевания, и позволяет прогнозировать смертность. Тяжелым заболеваниям присваиваются более высокие баллы, легким — более низкие (например, застойная сердечная недостаточность = 1, рак = 2, тяжелая болезнь печени = 3, СПИД = 6). Вышеуказанные данные оценивали с целью определения факторов, которые могут оказывать влияние на внутрибольничную смертность, а также факторов, потенциально значимых для общей выживаемости. Статус выживания пациентов оценивали путем изучения медицинских карт и других записей, а также с помощью телефонных звонков. Каждого пациента оценивали с интервалом 3-6 мес на протяжении 3 лет. В случае смерти ее дату подтверждали свидетельствами о смерти, официальными отчетами в медицинских картах или утверждением родственников.

## Инструментальные исследования

Стандартное спирометрическое исследование при поступлении пациента в больницу проводили на спирометре Vmax 20c (SensorMedics Corp., г. Йорба-Линда, шт. Калифорния, США). Для анализа использовали спирограммы с наиболее высокими показателями ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, выбранные из по крайней мере двух технически приемлемых спирометрий. При невозможности осуществления спирометрии сразу при поступлении исследование проводили как можно скорее в пределах 24 ч. Спирограммы, полученные позже этого срока, в последующий анализ не включали. У каждого пациента тяжесть заболевания оценивали согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ХОЗЛ Европейского респираторного общества (ERS)/АТС, при этом использовали спирограммы, полученные в период

стабильного течения заболевания либо через ≥4 нед после выписки [12]. Во время проведения этих спирометрических исследований следовали рекомендациям АТС [13]. Непосредственно после госпитализации у всех пациентов анализировали газовый состав крови при дыхании комнатным воздухом в покое. Систолическое P<sub>ра</sub> определяли с помощью двухмерной цветной доплеровской эхокардиографии (ALHNDI 5000 CV; Mechatronics Inc., г. Престон, шт. Вашингтон, США). Техника проведения и достоверность этого метода исследования описаны ранее [14, 15].

## Лечение после выписки

На протяжении наблюдения после выписки все пациенты получали стандартную терапию. Последняя включала ингаляционные антихолинергические препараты в комбинации с короткодействующими β<sub>2</sub>-агонистами и препаратами теофиллина; 169 больных (90%) регулярно использовали ингаляционные кортикостероиды. При наличии показаний назначались диуретики, сердечные гликозиды и антиаритмические препараты. Кроме того, 63 пациента получали длительную кислородотерапию.

## Статистический анализ

Все данные представляли в виде среднего показателя ± стандартное отклонение (SD). Распределение номинальных переменных сравнивали с использованием теста χ<sup>2</sup>. Для более точной оценки факторов, которые могли быть связаны с внутрибольничной летальностью, проводили сравнение непрерывных переменных между группами с помощью непарного t-теста. Для прогнозирования внутрибольничной летальности анализировали чувствительность и специфичность по методу характеристической кривой обнаружения (ROC-кривой). Взаимосвязь между смертностью после госпитализации и характеристиками пациентов определяли с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Независимыми параметрами были возраст, длительность заболевания, анамнез курения (пачко-лет), длительность госпитализации, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>), PaCO<sub>2</sub>, ИМТ, P<sub>ра</sub>, уровень альбумина в сыворотке и индекс коморбидности. Второй раз модель применяли после замены длительности заболевания временем, прошедшим с момента первой госпитализации. Для оценки взаимосвязи между длительностью заболевания и временем, прошедшим после первой госпитализации, использовали коэффициент корреляции Пирсона. Вышеуказанные независимые параметры были выбраны главным образом на основании предыдущих исследований, указавших на их связь с выживаемостью больных ХОЗЛ. В регионе, в котором проводилось настоящее исследование, поддерживающая терапия системными кортикостероидами для долгосрочного лечения пациентов с ХОЗЛ не назначается, соответственно, участники на протяжении исследования эти препараты не получали; поэтому, в отличие от предыдущих исследований, этот параметр в регрессионную модель не включали. Возраст был включен в статистический анализ для того, чтобы оценить его влияние на выживаемость. Тем не менее этот параметр является кофактором (возраст минус длительность заболевания, например, 9-6=3), поэтому в регрессионный анализ Кокса включали длительность заболевания и возраст на момент начала ХОЗЛ. Выживаемость всех пациентов анализировали по методу Каплана-Мейера. Статистически значимые параметры стратифицировали согласно клинически значимым пороговым величинам, при этом выживаемость анализировали в каждой подгруппе пациентов, составленной согласно данным величинам. Статистически значимым считали двустороннее p < 0,05.

## Результаты

Средний возраст пациентов был 65 лет, и 60% больных находились в возрасте ≥65 лет. Возраст не оказывал существенного влияния на внутрибольничную летальность и долгосрочную выживаемость. Только 25 больных из 205 были женского пола; в этой подгруппе основными причинами обострения ХОЗЛ были инфекции (n=17; 68%), низкая приверженность к терапии (n=4; 16%) и различные сочетания других причин, включая загрязненность воздуха (n=3; 12%).

**Таблиця 1. Общие характеристики всех больных на момент госпитализации; пациентов, умерших в больнице; пациентов, выписанных из больницы**

Характеристики	Все пациенты	Выписанные из больницы	Умершие в больнице	p
Количество пациентов, n	205	188	17	
Возраст, лет	64,8±9,3	64,8±9,3	64,9±9,4	н/д
Пол, мужчины/женщины	25/180	23/165	2/15	н/д
Длительность заболевания, лет	10,3±8,4	10,1±8,4	11,8±8,8	н/д
Время, прошедшее с момента первой госпитализации, лет	5,3±6,2	5,3±6,3	5,3±5,2	н/д
Статус курения, да/нет/никогда не курили	95/83/27	88/75/25	7/8/2	н/д
Анамнез курения, пачко-лет	48,6±30,8	47,4±29,4	61,1±41,2	н/д
Длительность пребывания в больнице, дней	11,6±5,5	11,4±4,3	14,2±12,1	0,042
Альбумин, г/дл	3,4±0,8	3,4±0,8	3,5±0,5	н/д
ФЖЕЛ, % от должного	62,7±21,2	62,8±20,7	62,1±26,9	н/д
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	38,2±13,2	38,6±13,4	34,5±10,4	н/д
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	50,1±16,5	50,2±16,5	48,8±16,9	н/д
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	47,6±12,9	48,3±13,1	40,7±7,7	0,019
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	48,9±12,5	48,2±12,8	55,6±5,6	0,019
SaCO <sub>2</sub>	80,2±11,5	80,9±11,1	73,4±13,5	0,01
pH	7,41±0,07	7,41±0,07	7,40±0,09	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,1±4,8	23,2±4,9	20,6±2,3	н/д
P <sub>доп</sub> , мм рт. ст.	48,9±8,1	49,1±8,0	48,1±9,7	н/д
Длительная кислородотерапия	57	50	7	н/д
Индекс коморбидности	1,59±0,8	1,59±0,8	1,61±0,9	н/д
Пациенты с медицинской страховкой	96	96	94	н/д
Пребывают в браке или живут с родственниками	93	93	94	н/д

Примечание. Если не указано иначе, данные представлены как среднее ± SD, n или %; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaCO<sub>2</sub> – сатурация углекислого газа в артериальной крови; ИМТ – индекс массы тела; P<sub>доп</sub> – систолическое давление в легочной артерии; н/д – недостоверно.

Эти показатели примерно соответствовали таковым у пациентов мужского пола, у которых основными причинами обострения были инфекции (n=115; 64%), низкая приверженность к лечению (n=25; 14%) и различные сочетания других причин (n=26; 14%). Вследствие ограниченного количества пациенток, включенных в исследование, а также ввиду того, что практически все участники после выписки получали стандартную терапию, по полу и лечению, назначенному после выписки, статистический анализ не детализировали.

Из 205 пациентов, принявших участие в исследовании, 95 курили в настоящее время (46%), 83 были бывшими курильщиками (41%) и 27 никогда не курили (13%). С госпитализацией в ОИТ, внутрибольничной летальностью и долгосрочной выживаемостью статус и анамнез курения не коррелировали. Пациенты, получавшие длительную кислородотерапию во время лечения в стационаре (n=57), не отличались от остальной популяции в отношении внутрибольничной летальности (n=7) и перевода в ОИТ (n=15; p>0,05; табл. 1, 2). После выписки длительную кислородотерапию получали 63 пациента. Их показатели смертности через 6 мес, 1 год, 2 и 3 года составили 29, 37, 44 и 56% соответственно. Значимые различия в выживаемости этой группы участников и остальной популяции исследования отсутствовали.

Медицинскую страховку имели 96% пациентов, и 93% состояли в браке либо проживали с родственниками. По турецким стандартам 84% больных относились к группе

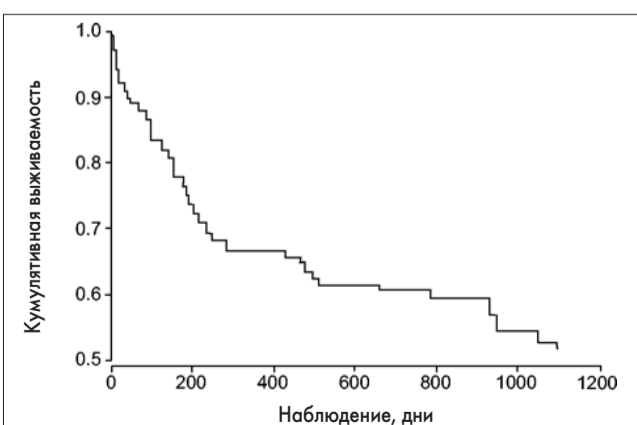


Рис. Кривая выживаемости всех пациентов после госпитализации

с низким доходом (<10 тыс. долларов США в год). Так как эти цифры были очень высокими, статистический анализ, основанный на данных характеристиках, не проводили.

Основные характеристики 205 пациентов представлены в таблице 1. Анализ газового состава крови можно было осуществить у всех больных, однако спирограммы не удалось получить у 22 пациентов – у 11 вследствие тяжести обострения, у 5 из-за технических проблем и у 6 по причине отказа пациента от сотрудничества. Смещение отбора (систематическая ошибка, выражающаяся в появлении у изучаемой выборки характеристик, не свойственных генеральной совокупности; возникает в результате применения неудачного принципа отбора – *Прим. ред.*), способное повлиять на результаты, могло возникнуть только вследствие пропуска пациентов, у которых спирометрические показатели не было возможности получить из-за тяжести обострения. Но так как количество таких пациентов было незначительным, вероятность их влияния на результаты статистического анализа должна быть низкой. Несмотря на все усилия, приложенные для получения спирограмм в стабильном периоде заболевания у всех пациентов, адекватное спирометрическое исследование не удалось провести у 36 больных. Среди остальных участников средняя стадия ХОЗЛ по классификации ERS/ATS была у 34% (ОФВ<sub>1</sub> 50-80% от должного), тяжелая у 44% (ОФВ<sub>1</sub> 30-50%) и очень тяжелая у 22% пациентов (ОФВ<sub>1</sub> <30% от должного), при этом ни у одного больного не отмечена легкая стадия заболевания (ОФВ<sub>1</sub> ≥80% от должного).

В целом 17 пациентов (8,3%) умерли в больнице и, соответственно, 188 были выписаны. Сравнительный анализ этих двух групп показал, что более продолжительное пребывание на стационарном лечении (p=0,042), более низкие показатели PaO<sub>2</sub> (p=0,019) и насыщения артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>; p=0,01) и более высокий уровень PaCO<sub>2</sub> (p=0,019) достоверно ассоциировались с внутрибольничной летальностью (табл. 1). Анализ кривых выживаемости выявил, что в отношении прогнозирования внутрибольничной летальности уровень PaCO<sub>2</sub> с граничным значением 6,916 кПа был единственным фактором, имеющим относительно высокую чувствительность (0,71) и специфичность (0,69). Показатель внутрибольничной летальности среди 45 больных (22%), переведенных в ОИТ, составил 27%, в то время как для остальных участников – 3% (5 из 160; p=0,0001). В таблице 2 представлены клинические характеристики больных, находившихся в ОИТ и получавших лечение

**Таблиця 2. Сравнительная характеристика пациентов, госпитализированных в ОИТ или в другое отделение больницы**

Характеристики	Госпитализированы в ОИТ	Госпитализированы не в ОИТ	p
Количество пациентов, n	45	160	
Возраст, лет	63,7±11,0	65,2±8,6	н/д
Пол, мужчины/женщины	2/15	23/165	н/д
Длительность заболевания, лет	11,6±9,0	9,9±8,2	н/д
Время, прошедшее с момента первой госпитализации, лет	5,6±6,1	5,2±6,3	н/д
Статус курения, да/нет/никогда не курили	18/22/5	77/61/22	н/д
Анамнез курения, пачко-лет	50,4±27,7	48±31,7	н/д
Длительность пребывания в больнице, дней	11,5±6,9	11,6±4,9	н/д
Альбумин, г/дл	3,3±0,6	3,4±0,8	н/д
ФЖЕЛ, % от должного	57,0±18,8	64,5±21,6	0,047
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	35,3±11,3	39,1±13,6	н/д
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	51,3±19,7	49,8±15,4	н/д
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42,0±9,2	49,5±13,4	0,001
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	52,1±9,8	47,9±13,1	0,025
SaCO <sub>2</sub>	74,6±10,7	82,0±11,2	0,000
pH	7,40±0,08	7,41±0,07	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,5±3,5	23,5±5,0	н/д
P <sub>доп</sub> , мм рт. ст.	48,1±8,0	49,2±8,1	н/д
Длительная кислородотерапия	15	42	н/д
Индекс коморбидности	1,61±0,9	1,58±0,8	н/д
Пациенты с медицинской страховкой	96	96	н/д
Пребывают в браке или живут с родственниками	91	94	н/д

Примечание. Если не указано иначе, данные представлены как среднее ± SD, n или %; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaCO<sub>2</sub> – сатурация углекислого газа в артериальной крови; ИМТ – индекс массы тела; P<sub>доп</sub> – систолическое давление в легочной артерии; н/д – недостоверно; кПа = мм рт. ст. × 0,133.

**Таблиця 3. Многомерный анализ пропорциональных рисков Кокса, выполненный для ряда параметров, ассоциированных со смертностью**

Параметр	Относительный риск	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,979	0,897-1,068	н/д
Длительность заболевания, лет	1,158	1,059-1,268	0,001
Анамнез курения, пачко-лет	1,002	0,993-1,011	н/д
Длительность пребывания в больнице, дней	0,535	0,446-0,665	н/д
Альбумин, г/дл	0,411	0,205-0,824	0,012
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	1,032	0,967-1,102	н/д
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,992	0,960-1,025	н/д
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	0,871	0,784-0,969	0,011
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	1,038	0,987-1,091	н/д
P <sub>доп</sub> , мм рт. ст.	0,946	0,865-1,033	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,830	0,703-0,979	0,027
Индекс коморбидности	0,707	0,603-0,815	н/д

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; ИМТ – индекс массы тела; P<sub>доп</sub> – систолическое давление в легочной артерии; н/д – недостоверно; кПа = мм рт. ст. × 0,133.

в обычном отделении больницы. Статистически значимыми различиями между этими группами пациентов были ФЖЕЛ (p=0,047), PaO<sub>2</sub> (p=0,001), PCO<sub>2</sub> (p=0,025) и SaO<sub>2</sub> (p=0,0001).

В ходе долгосрочного наблюдения всех госпитализированных больных показатели 6-месячной, 1-, 2- и 3-летней смертности составили 24, 33, 39 и 49% соответственно (рис.). Средняя продолжительность жизни пациентов, умерших на протяжении 3-летнего периода, составила 154 дня. За исключением 1 больного 6-месячный период наблюдения завершили все выписанные пациенты. В целом, после 1, 2 и 3 года из наблюдения выпали 5, 9 и 15 пациентов соответственно.

В таблице 3 представлены результаты анализа пропорциональных рисков Кокса. Эта статистическая модель показала, что смертность достоверно ассоциировалась с более длительным пребыванием на стационарном лечении (относительный риск – ОР – 1,158; 95% ДИ 1,059-1,268; p=0,001), а также более низкими показателями альбумина (ОР 0,411; 95% ДИ 0,205-0,824; p=0,012), PaO<sub>2</sub> (ОР 0,871; 95% ДИ 0,784-0,969; p=0,011) и ИМТ (ОР 0,830; 95% ДИ 0,703-0,979; p=0,027).

Из 205 пациентов 156 уже госпитализировались ранее по поводу обострения ХОЗЛ, при этом первая госпитализация происходила примерно через 5 лет после установления диагноза ХОЗЛ. Корреляция между длительностью заболевания и временем, прошедшим с момента первой госпитализации, составила 0,888 (p=0,0001). Так как оба эти параметра выражают, по сути, одну и ту же информацию, для одновременного анализа в статистическую модель их не включали. Благодаря этому в данной регрессионной модели удалось избежать парадокса мультиколлинеарности (множественной линейной зависимости переменных). Как и ожидалось, замена длительности заболевания на время, прошедшее с момента первой госпитализации, не оказала значимого влияния на статистические величины других параметров, включенных в модель. Факторами, связанными со смертностью, были более продолжительное время, прошедшее с момента первой госпитализации (ОР 1,195; 95% ДИ 1,061-1,346; p=0,003), а также более низкие показатели альбумина (ОР 0,430; 95% ДИ 0,207-0,892; p=0,023), PaCO<sub>2</sub> (ОР 0,866; 95% ДИ 0,780-0,962; p=0,007) и ИМТ (ОР 0,795; 95% ДИ 0,666-0,950; p=0,011) при госпитализации, послужившей поводом для включения в настоящее исследование. Таким образом, время, прошедшее с момента первой госпитализации, и длительность заболевания были идентифицированы как новые факторы, определяющие уровень смертности. С целью оценки того, как возраст на момент развития ХОЗЛ влияет на смертность, регрессионную модель проанализировали снова после исключения возраста. Оказалось, что возраст на момент развития заболевания не был статистически значимым параметром (p=0,574), однако влияние длительности заболевания было высокодостоверным (p=0,011). В таблице 4 приведены показатели смертности в различные периоды наблюдения для каждого из вышеуказанных статистически значимых параметров после стратификации согласно клинически значимым пороговым величинам. Как видно, среди данных параметров худший прогноз имел место у пациентов с уровнем альбумина <2,5 г/дл на момент госпитализации.

Продолжение на стр. 20.

H. Gunen, S.S. Hacievliyagil, F. Kosar, I.C. Mutlu, G. Gulbas, E. Pehlivan, I. Sahin, O. Kizkin, Научно-исследовательский центр им. Тургута Озала, Университет Инону, г. Малатья, Турция

## Факторы, влияющие на выживаемость госпитализированных пациентов с ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 18.

## Обсуждение

В ходе настоящего исследования были получены новые данные относительно выживаемости пациентов с ХОЗЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания, а также в значительной мере подтверждены результаты предыдущих работ, в которых оценивались внутрибольничная выживаемость и выживаемость после выписки больных ХОЗЛ. В настоящем исследовании внутрибольничная летальность составила 8,3%, а общая смертность через 3 года, что является одним из наиболее длительных периодов наблюдения в подобных испытаниях, описанных в литературе, — 49%. Более продолжительный анамнез заболевания, более длительный период с момента первой госпитализации, низкие показатели  $PaO_2$  и альбумина сыворотки, а также низкий ИМТ были основными факторами, связанными с отдаленной смертностью после госпитализации, послужившей поводом для включения в исследование.

По данным литературы, внутрибольничная летальность пациентов с ХОЗЛ, госпитализируемых вследствие обострения заболевания, варьировала от 2,5 до 30% в зависимости от методологии сбора данных и популяции больных [5, 16]. Важнейшими предикторами смерти во время пребывания в стационаре были внелегочные нарушения и количество дней госпитализации до перевода в ОИТ, при этом общая внутрибольничная летальность составляла 24% [5]. Другие авторы сообщали о внутрибольничной летальности на уровне 14,4%, при этом наиболее значимым предиктором смертности была кардиальная дисфункция [6].

В недавнем проведенном срезом общенациональном исследовании, основанном на анализе национальной базы данных, внутрибольничная летальность была относительно низкой — 2,5%, а в качестве независимых факторов риска смерти были идентифицированы старший возраст, мужской пол, более высокий уровень дохода, неплановая госпитализация и большее количество сопутствующих заболеваний [16]. В то же время в настоящем исследовании было установлено, что внутрибольничная летальность пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОЗЛ, зависела преимущественно от более низких показателей  $PaO_2$  и  $SaO_2$ , более высокого уровня  $PaCO_2$  и более продолжительного пребывания в стационаре. Из этих параметров только уровень  $PaCO_2$  при граничной величине 6,916 кПа продемонстрировал относительно высокую чувствительность (0,71) и специфичность (0,69). Перевод в ОИТ, который, по сути, является итогом сочетания нескольких клинических параметров, в настоящем исследовании ассоциировался с >70% случаев внутрибольничной летальности. При разделении пациентов на госпитализированных и не госпитализированных в ОИТ было установлено, что факторы, связанные с необходимостью перевода в ОИТ, были практически идентичны факторам, которые оказывали влияние на внутрибольничную летальность. Учитывая полученные результаты, следующим важным шагом в определении факторов, связанных с краткосрочной летальностью, может быть проведение исследований, спланированных для поиска факторов, которые непосредственно влияют на решение клинициста направить пациента в ОИТ.

В исследовании по изучению отдаленной выживаемости пациентов с ХОЗЛ, госпитализированных в тяжелом состоянии с  $PaCO_2 \geq 6,65$  кПа, независимыми факторами риска смерти были тяжесть заболевания, возраст, функциональный статус до госпитализации, ИМТ, соотношение  $PaO_2$ /фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, застойная сердечная недостаточность, уровень альбумина в сыворотке и наличие легочного сердца [8]. Показатели внутрибольничной летальности и 2-летней смертности после госпитализаций по любым причинам составили 11 и 49% соответственно. Тем не менее строгий отбор пациентов и использование гибких пороговых величин для определения показаний к госпитализации не позволяют экстраполировать эти результаты на всех больных ХОЗЛ. В другом исследовании отдаленная смертность пациентов, госпитализированных в ОИТ с обострением ХОЗЛ, была связана с тяжестью респираторных нарушений, а также с дисфункцией других органов и систем, при этом показатель 1-летней летальности составил 48% [5]. Значительным ограничением данной работы является выпадение из наблюдения 54% больных. В настоящем клиническом испытании, напротив, количество пациентов, утерянных на протяжении наблюдения, было очень низким. В многоцентровом исследовании, проводившемся в Испании, в котором анализировалась связь между повторными госпитализациями пациентов с ХОЗЛ

Таблица 4. Вреязависимые показатели смертности для статистически значимых параметров, стратифицированных по клинически значимым

Параметры	Пациенты, n	Смертность, %			
		6 мес	1 год	2 года	3 года
<b>Длительность заболевания</b>					
<10 лет	115	17	30	36	43
10-19 лет	52	29	34	38	50
$\geq 20$ лет	38	33	41	51	68
<b>Время, прошедшее с момента первой госпитализации</b>					
Госпитализированы впервые	49	10	18	20	27
1-5 лет	71	21	29	35	47
>5 лет	85	34	45	53	64
<b><math>PaO_2</math></b>					
<45 мм рт. ст.	96	29	42	54	66
45-59,9 мм рт. ст.	77	26	34	31	40
$\geq 60$ мм рт. ст.	32	0	6	13	19
<b>ИМТ</b>					
<20 кг/м <sup>2</sup>	58	33	41	47	63
20-24,9 кг/м <sup>2</sup>	94	21	30	37	46
$\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	53	19	31	34	40
<b>Альбумин</b>					
<2,5 г/дл	30	38	63	69	78
2,5-3,5 г/дл	96	27	38	45	63
>3,5 г/дл	79	14	16	20	23

Примечание. Данные представлены как n или %;  $PaO_2$  — парциальное давление кислорода в артериальной крови; ИМТ — индекс массы тела; кПа = мм рт. ст.  $\times 0,133$ .

и множеством модифицируемых факторов, показатель 1-летней смертности после выписки составил 29%, однако анализ летальности в период пребывания больных в стационаре не проводился [17].

Как уже указывалось, в литературе найдено лишь одно исследование, сравнимое с настоящей работой в том, что оно было специально спланировано для оценки отдаленной выживаемости всех пациентов с ХОЗЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания [9]. В этом исследовании факторами риска смерти были старший возраст, более длительное пребывание в больнице, индекс коморбидности, низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> и высокий —  $PaCO_2$ , а также терапия пероральными кортикостероидами [9]. Результаты настоящего исследования в отношении отдаленной смертности несколько отличаются. Это различие может быть обусловлено применением иных методологических подходов и более продолжительным периодом наблюдения. В частности, в использованную нами модель не включали статистический анализ зависимости от пола и поддерживающей терапии пероральными кортикостероидами. Гендерные различия в выживаемости не анализировали по причине низкой доли больных женского пола в исследовании — всего 12%, что обусловлено низкой распространенностью курения среди женщин в Турции. И хотя ограниченное количество пациентов в настоящем исследовании можно рассматривать как препятствие для обобщения полученных данных, в той или иной степени доминирование мужчин среди больных ХОЗЛ (по социально-экономическим причинам) имеет место во всем мире.

Так как Научно-исследовательский центр им. Тургута Озала является крупнейшим медицинским учреждением в регионе, а также единственной научной базой, на которой проводится обучение специалистов, авторы настоящего исследования принимают непосредственное участие в лечении подавляющего большинства пациентов с ХОЗЛ либо консультируют их относительно диагноза и терапии. Для каждого больного ХОЗЛ долгосрочная стратегия лечения состоит в том, чтобы не назначать поддерживающую терапию пероральными кортикостероидами; таким пациентам системные кортикостероиды позволяют использовать только во время лечения обострений. Так как в регионе авторов это стало общепринятой практикой, ни один из включенных в исследование пациентов на протяжении периода наблюдения не получал поддерживающей терапии системными стероидами. Следовательно, этот параметр во внимание не принимали.

В настоящем исследовании статистически значимыми параметрами, связанными со смертностью, были более низкие показатели  $PaO_2$ , альбумина и ИМТ, а также более высокая продолжительность заболевания. Низкий уровень  $PaO_2$  является прямым свидетельством ограниченного легочного резерва и повышенного

вентиляционно-перфузионного несоответствия, таким образом подчеркивая тяжесть заболевания. Критический уровень данного показателя составил 5,985 кПа (табл. 4). Такие пациенты становятся менее толерантными к изменениям своего клинического состояния и, следовательно, имеют худший прогноз.

В соответствии с полученными нами результатами низкие показатели ИМТ [7] и альбумина сыворотки [8] в предыдущих работах также были мощными предикторами низкой долгосрочной выживаемости. Предполагаемыми механизмами, посредством которых эти факторы повышают отдаленную смертность, являются слабость дыхательных мышц, нарушенный газообмен и ослабленный иммунный ответ. Считается, что ИМТ в целом не ассоциируется с острыми событиями и лучше коррелирует с хроническим состоянием здоровья. В соответствии с данным наблюдением в настоящем исследовании ИМТ не являлся значимым параметром в отношении внутрибольничной летальности. Однако ИМТ оказывал достоверное влияние на долгосрочную смертность, при этом критический уровень составил 20 кг/м<sup>2</sup> (табл. 4), ниже которого смертность повышалась. Как и в предыдущих исследованиях [18], выживаемость больных ХОЗЛ с избыточной массой тела и ожирением увеличивалась, что указывает на протекторный эффект повышенного ИМТ. По сравнению с пациентами с ИМТ <20 кг/м<sup>2</sup> у больных с избыточной массой тела или ожирением вероятность умереть на протяжении 3-летнего периода наблюдения была на 33% ниже.

Уровень альбумина в сыворотке рассматривается как составляющая ответа белков острой фазы. Следовательно, низкие уровни альбумина могут отражать ухудшение клинического статуса или повышенное персистирующее воспаление в период обострения ХОЗЛ. В то же время у пациентов с хроническими заболеваниями низкий уровень альбумина также является хорошим маркером долгосрочного состояния здоровья. Вследствие низкого количества случаев внутрибольничной смерти в настоящем исследовании проведенный статистический анализ мог показать только взаимосвязь между низким сывороточным уровнем альбумина и более высокой отдаленной смертностью. Клинически значимый пороговый величинной в отношении смертности был показатель 2,5 г/дл, ниже которого смертность на протяжении наблюдения резко повышалась (табл. 4). Примерно одна треть и одна пятая часть пациентов смогли пережить 1- и 3-летний рубеж соответственно. Наравне с нетрудоспособностью и зависимостью от других людей значения альбумина <2,5 г/дл могут помочь клиницисту обсудить более консервативные методы лечения с пациентом и его семьей.

Насколько известно авторам, настоящее исследование является первой работой, продемонстрировавшей, что более продолжительный анамнез ХОЗЛ и более длительное время, прошедшее с момента первой госпитализации, являются предикторами смертности. Эти два параметра, тем не менее, являются в некоторой степени субъективными. Для определения длительности заболевания использовалась дата первого обращения к врачу с жалобами на хронический кашель, одышку и/или выделение мокроты. Эта информация, как и дата первой госпитализации, как правило, содержится в персональных и медицинских документах, и пациентам относительно легко ее запомнить. Все больные в настоящем исследовании обследовались индивидуально и без ограничений во времени командой опытных врачей, что, по мнению авторов, минимизировало вероятность получения недостоверной информации.

В таблице 4 продемонстрирована зависимость смертности от длительности ХОЗЛ и времени, прошедшего с момента первой госпитализации, при разных граничных значениях. Более высокие показатели смертности наблюдались у больных, у которых эти показатели составляли  $\geq 20$  и >5 лет соответственно. Так как ХОЗЛ является прогрессирующим заболеванием и общее состояние здоровья пациентов со временем неотвратимо ухудшается, влияние этих двух параметров на выживаемость неоспоримо. Корреляция между длительностью заболевания и временем, прошедшим с момента первой госпитализации, была настолько высокой, что в будущих исследованиях данные параметры можно использовать взаимозаменяемо. Для оценки реального влияния этих новых параметров на статистическую модель последние были проанализированы без них. Оказалось, что значимые ранее параметры остались таковыми, при этом соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p=0,023$ ),  $PaCO_2$  ( $p=0,007$ ) и  $P_{ra}$  ( $p=0,028$ ) также были статистически значимыми. Последние указанные параметры в предыдущих исследованиях часто ассоциировались со смертностью. Таким образом, проведенный нами анализ показал, что эти

параметры могут выступать кофакторами, зависимыми от длительности заболевания и времени, прошедшего с момента первой госпитализации. Тем не менее, так как последние два показателя ранее никогда не включались в модели выживаемости, эту взаимосвязь установить не представляется возможным. Кроме того, регрессионный анализ Кокса не продемонстрировал какого-либо влияния возраста пациентов на смертность. Включение возраста на момент развития ХОЗЛ с длительностью заболевания не оказало значимого влияния на статистические величины других параметров. Следовательно, ни общий возраст пациента, ни возраст на момент развития ХОЗЛ не являются независимыми предикторами смертности. Из вышеуказанных трех временных параметров только длительность заболевания мощно и независимо ассоциировалась со смертностью. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в будущих исследованиях.

В третьем Национальном исследовании состояния здоровья и питания (NHANES III) было продемонстрировано, что госпитализируются только 10-15% пациентов с ХОЗЛ, при этом большинство из них имеют тяжелое заболевание [19]. Отсюда следует, что результаты исследований с участием госпитализированных больных ХОЗЛ могут относиться только для этой подгруппы и их неправомерно экстраполировать на негоспитализированных пациентов с ХОЗЛ. Интересно отметить, что соответствующие данные для последней преобладающей группы больных практически отсутствуют. Тем не менее Sogiano и соавт. [20] недавно опубликовали исследование, специально спланированное для оценки выживаемости пациентов с впервые установленным диагнозом ХОЗЛ, наблюдающихся у врачей общей практики. Это масштабное ретроспективное когортное исследование, основанное на изучении национальной базы данных, показало, что общая 3-летняя смертность таких больных составила 33%. Эти высокие цифры являются довольно неожиданными, так как пациенты не подвергались госпитализации и, по сути, представляли общую популяцию больных ХОЗЛ. В подтверждение результатов, полученных Sogiano и соавт. [20], практически идентичные показатели смертности недавно наблюдали Celli и соавт. [21]. Последние авторы также разработали индекс для прогнозирования риска смерти амбулаторных больных ХОЗЛ. Этот индекс, называемый BODE, состоит из четырех параметров: ИМТ, степени обструкции дыхательных путей, выраженности одышки и толерантности к физическим нагрузкам. Как и в настоящем исследовании, ИМТ в многочисленных предыдущих работах являлся фактором, влияющим на долгосрочную смертность как госпитализированных, так и амбулаторных больных ХОЗЛ. По мнению авторов, установленные высокие показатели смертности в значительной степени подчеркивают низкую долгосрочную выживаемость пациентов с ХОЗЛ в целом.

Одно из ограничений настоящего исследования состоит в том, что оценивалась только общая смертность, без указания специфической причины смерти. К сожалению, официальные записи в некоторых провинциях не позволили исследователям идентифицировать специфические причины смертности. На сегодня проведено лишь небольшое количество исследований, в которых была возможность получить эту информацию; их результаты показали, что >60% амбулаторных и >80% пациентов с ХОЗЛ умирали от ХОЗЛ в период наблюдения [17, 20]. Следовательно, отсутствие точной причины смерти нельзя считать серьезным ограничением при интерпретации полученных нами данных.

Таким образом, проведенное исследование показало, что половина всех пациентов с ХОЗЛ, госпитализированных с обострением заболевания, умирают в пределах 3 лет. Это наблюдение может помочь клиницистам получить важную информацию относительно ближайшей и отдаленной выживаемости этих больных. Низкие сывороточные уровни альбумина, мощно коррелирующие с неблагоприятным долгосрочным прогнозом, а также более длительный анамнез заболевания и более продолжительное время, прошедшее с момента первой госпитализации, в настоящем исследовании были идентифицированы как новые факторы, независимо связанные со смертностью. По мнению авторов, полученные результаты позволяют клиницистам лучше понять

аспекты течения ХОЗЛ и внедрять индивидуализированные стратегии лечения путем более точного прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов с ХОЗЛ.

#### Література

- Murray CJL, Lopez AD. Evidence based health policy-lessons from the Global Burden of disease Study. Science 1996;274:740-743.
- World Health Report. World Health Organisation, Geneva. 2000. www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm. Date accessed: January 2004
- Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity, and mortality, and disease heterogeneity. Chest 2002;121: Suppl. 5 121S-126S.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986;133:14-20.
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995;274:1852-1857.
- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalised for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1995;98:272-276.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1856-1861.
- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-967.
- Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. Chest 2003;124:459-467.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987;136:225-244.

- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-383.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-946.
- ATS Statement. Standardization of spirometry-1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-1136.
- Battle R, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. Chest 1996;110:1515-1519.
- Higham MA, Dawson M, Joshi J, et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. Eur Respir J 2001;17:350-355.
- Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of COPD. Arch Intern Med 2003;163:1180-1186.
- Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, et al. Risk factors for readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax 2003;58:100-105.
- Schols AMW, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-1797.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. Respir Care 2002;47:1184-1199.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur Respir J 2002;20:819-825.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-1012.

European Respiratory Journal 2005; 26: 234-241

Перевел с англ. Алексей Терещенко



**СПИРИВА®** – препарат, що найчастіше призначається у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®\*1

\* UPLIFT® – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тіотропію

**РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше**

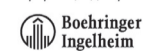
**SPIRIVA®**  
(тіотропіум)

**Життя. Триває.**

Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.

Посилання: 1. Annual Report 2009. Boehringer Ingelheim GmbH, 2010. [http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate\\_profile/annual\\_report.html](http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate_profile/annual_report.html)

Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



Представництво Берлінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ вид Ко КГ в Україні: Київ, вул. Турецька, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Ресстраційне посвідчення: UA/6495/01/01