

## Дайджест

**Влияние курения больных БА на течение заболевания: результаты международного популяционного когортного исследования**

Согласно многочисленным данным, распространенность курения среди пациентов с БА соответствует таковой в общей популяции, однако следует отметить, что имеющиеся данные несколько устарели. Что же касается информации о долгосрочных эффектах курения на состояние здоровья больных БА, то она не только весьма ограничена, но и несколько противоречива. Поэтому I. Cerveri и соавт. провели исследование, целью которого было изучить распространенность курения среди пациентов с БА и его влияние на показатель ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с таковым в общей популяции.

В метаанализ включили 9092 человека без БА и 1045 пациентов с БА из числа участников исследований European Community Respiratory Health Survey I (1991-1993) и II (1999-2002). Как показал анализ данных наблюдения за больными, курение было достоверно менее распространенным среди пациентов с БА, чем среди лиц без этого заболевания (26 vs 31%;  $p < 0,001$ ). Интересно, что в когорте участников с БА наиболее высокий суммарный индекс симптомов астмы (по 5-балльной шкале) отмечался у лиц, которые к моменту начала исследования в 1990-х гг. уже являлись бывшими курильщиками. В этой подгруппе он составил 2,80 vs 2,44 балла у никогда не куривших участников, 2,19 – у пациентов, бросивших курить во время исследования, и 2,24 – у лиц, продолжавших курить ( $p < 0,001$ ). Вероятно, причиной таких результатов стал так называемый феномен «здорового курильщика».

Этим термином называют гипотезу, согласно которой чаще бросают курить те лица, у которых имеются какие-либо ощутимые проблемы с дыхательной системой, тогда как люди, у которых не проявляются выраженные респираторные симптомы, с большей вероятностью будут продолжать курить. Что касается влияния курения на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>, то его негативный эффект был одинаковым у лиц с БА и без нее.

В когорте курильщиков было достоверно больше лиц с хроническим кашлем и выделением мокроты ( $p < 0,01$ ). У каждого четвертого пациента с БА, продолжавшего курить, имел место значительно более выраженный хронический кашель с отделением большого количества мокроты по сравнению с таковым показателем у лиц, никогда не куривших, и бывших курильщиков. Представленные данные подчеркивают важность отказа от курения для всех пациентов с БА, даже для лиц с нетяжелым течением заболевания.

Cerveri I. et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 Jan 26; 158 (2): 175-183

**Эффективность высоких доз витамина D в отношении снижения частоты обострений ХОЗЛ****Annals of Internal Medicine**

Низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25-(ОН)D) ассоциируется с более низкими показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), нарушениями иммунного статуса и более выраженным воспалительным процессом в дыхательных путях. У многих пациентов с ХОЗЛ имеет место дефицит витамина D, и сегодня предполагается, что терапевтическая эффективность заместительной терапии препаратами витамина D у этих больных может заключаться не только в профилактике остеопороза.

Ученые из Университетского госпиталя г. Левена (Бельгия) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, целью которого было определить, может ли применение высоких доз витамина D снижать частоту обострений

ХОЗЛ. В испытание включили 182 пациента с ХОЗЛ от средней до очень тяжелой степени тяжести и наличием в анамнезе недавно перенесенных обострений. Участников рандомизировали на две группы, одна из которых принимала витамин D в дозе 100 тыс. МЕ, вторая – плацебо каждые 4 нед в течение года. В качестве первичной конечной точки был выбран период до развития первого обострения. Вторичные конечные точки включали показатели частоты обострений, периодов до первой госпитализации и до второго обострения, ОФВ<sub>1</sub> и качества жизни, смертности.

В группе заместительной терапии высокими дозами витамина D было отмечено достоверное повышение среднего уровня 25-(ОН)D в сыворотке крови у больных по сравнению с таковым у пациентов в группе плацебо (средняя межгрупповая разница составила 30 нг/мл с 95% ДИ 27-33;  $p < 0,001$ ). Не было зафиксировано статистически значимых различий между группами по средней продолжительности периода до развития первого обострения (ОР 1,1 с 95% ДИ 0,82-1,56;  $p = 0,41$ ), а также по вторичным конечным точкам (показателям частоты обострений, госпитализаций, ОФВ<sub>1</sub> и качества жизни, смертности). Однако *post hoc* анализ данных наблюдения 30 больных с исходно тяжелым дефицитом витамина D (уровень 25-(ОН)D в сыворотке крови  $< 10$  нг/мл) показал достоверное снижение частоты обострений в группе витамина D по сравнению с таковым у пациентов, принимавших плацебо (ОР 0,57 с 95% ДИ 0,33-0,98;  $p = 0,042$ ).

Авторы подчеркивают, что при интерпретации полученных данных следует учитывать, что это исследование проводилось на базе только одного центра и имело небольшую выборку участников.

В целом ученые пришли к выводу, что применение высоких доз витамина D не снижает частоту обострений в общей выборке пациентов с ХОЗЛ, однако такой метод профилактики эффективен в подгруппе больных с исходно тяжелым дефицитом витамина D.

Lehouck A et al. *Ann Intern Med.* 2012 Jan 17; 156 (2): 105-114

**Фенотип хронического бронхита у лиц с наличием и без ХОЗЛ: результаты исследования PLATINO**

В настоящее время имеется незначительное количество информации об эпидемиологии фенотипа хронического бронхита (ХБ) в общей популяции больных ХОЗЛ. Авторы исследования PLATINO изучили распространенность фенотипа ХБ у лиц с наличием и без ХОЗЛ и связь этого фенотипа с клинически значимыми конечными точками. Критерием наличия ХОЗЛ служило соотношение постбронходилатационных показателей ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 0,7$ . В свою очередь ХБ определяли, во-первых, при наличии мокроты и, во-вторых, при наличии кашля и мокроты практически каждый день как минимум в течение 3 мес за год на протяжении последних двух и более лет. Спирометрию выполнили у 5314 лиц, в том числе у 759 больных ХОЗЛ и 4554 пациентов без этого заболевания.

При применении первого варианта определения ХБ его распространенность в общей когорте больных ХОЗЛ составила 14,4%, у лиц без ХОЗЛ – 6,2%; при использовании второго варианта определения – 7,4 и 2,5% соответственно.

В подгруппе пациентов с ХОЗЛ с фенотипом ХБ были хуже показатели функции легких и состояние здоровья в целом, более выражены респираторные симптомы и снижена физическая активность, более часто фиксировались обострения ХОЗЛ. Таким образом, наличие фенотипа ХБ у больных ХОЗЛ ассоциируется с худшими исходами, чем у лиц с ХОЗЛ без ХБ.

Montes de Oca M. et al. *Eur Respir J.* 2012 Jan 26

**Воспалительные фенотипы бронхиальной астмы у детей не являются стабильными****THORAX**  
An International Journal Of Respiratory Medicine

У взрослых пациентов с бронхиальной астмой (БА) описано два отдельных стабильных воспалительных фенотипа (в зависимости от преобладания воспалительных клеток в мокроте) – эозинофильный и неэозинофильный. Терапевтические стратегии, учитывающие воспалительный фенотип, эффективны у взрослых больных БА. Британские ученые из Национального института сердца и легких (National Heart and Lung Institute) провели цитологическое исследование мокроты у 79 детей с БА, чтобы определить, какие воспалительные фенотипы БА имеют место в детском возрасте, а также оценить их стабильность в динамике.

Анализ индуцированной мокроты был проведен у 51 ребенка с тяжелой БА и у 285 детей с легкой или среднетяжелой БА. Образцы мокроты классифицировали следующим образом: эозинофильные ( $> 2,5\%$  эозинофилов), нейтрофильные ( $> 54\%$  нейтрофилов), смешанногранулоцитарные ( $> 2,5\%$  эозинофилов;  $> 54\%$  нейтрофилов) и малогранулоцитарные ( $\leq 2,5\%$  эозинофилов;  $\leq 54\%$  нейтрофилов). В дальнейшем исследование индуцированной мокроты повторяли каждые 3 мес в течение года у 42 детей с тяжелой БА и дважды в течение 3-6 мес у 17 детей с легкой или среднетяжелой БА.

Исходно повышенный уровень воспалительных клеток как минимум в одном образце индуцированной мокроты был обнаружен у 62 детей (78%). При повторных испытаниях изменение фенотипа (два и более в динамике у одного ребенка) наблюдали у 37 из 59 детей. Вариабельность воспалительного фенотипа была отмечена у всех детей с разной степенью тяжести БА. Не было обнаружено зависимости между сменой воспалительного фенотипа и изменениями дозы ингаляционных кортикостероидов или уровня контроля БА. Смены фенотипа также не коррелировали с изменениями уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Не было установлено достоверных отличий между подгруппами пациентов с неизменно эозинофильным и неизменно неэозинофильным фенотипами по таким параметрам, как тяжесть заболевания, уровень контроля БА, атопического статуса, дозы ингаляционных кортикостероидов и показатель ОФВ<sub>1</sub>.

Авторы исследования пришли к выводу, что воспалительный фенотип является нестабильным у детей с БА в отличие от такового у взрослых пациентов.

Fleming L. et al. *Thorax.* 2012 Feb 29

**Роль адипокинов при БА у детей**

Целью данного исследования было изучение сывороточного уровня лептина, грелина и адипонектина у детей с БА при наличии и без ожирения в сравнении с таковым у здоровых детей, а также изучение связи между их показателями и риском клинического исхода.

В исследовании приняли участие 40 детей с БА и ожирением, 51 ребенок с БА и нормальной массой тела и 20 здоровых детей. Помимо уровня гормонов у пациентов определяли индекс массы тела (ИМТ), выраженность симптомов и показатели функции легких.

Сывороточный уровень лептина достоверно отличался во всех трех группах: у детей с БА и ожирением – 11,8±7,9 нг/мл; детей с БА и нормальной массой тела – 5,3±6,8 нг/мл; здоровых детей – 2,1±2,4 нг/мл ( $p < 0,001$  для всех групп). Также достоверно отличался уровень адипонектина: у детей с БА и ожирением – 12586,2±3724,1 нг/мл; у детей с БА и нормальной массой тела –

18089,3±6452,3; нг/мл; у здоровых детей – 20297,5±3680,7 нг/мл ( $p < 0,001$  для всех групп). Уровень грелина составил соответственно 196,1±96,8, 311,9±352,8 и 348,8±146,4 пг/мл с достоверным отличием между больными БА и здоровыми детьми ( $p = 0,001$ ). Выраженность симптомов у детей с БА и с ожирением была достоверно выше по сравнению с таковой у детей с БА с нормальной массой тела ( $p < 0,001$ ). Уровни лептина и адипонектина достоверно коррелировали с выраженностью симптомов БА в группе пациентов с БА без ожирения ( $r = 0,34$  и  $r = -0,62$  соответственно).

Таким образом, ожирение способствует более тяжелому течению БА у детей. Авторы исследования предполагают, что лептин, адипонектин и грелин могут играть важную роль в воспалительном процессе, связанном с БА, у детей с ожирением.

Yuksel H. et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 Mar; 4 (2): 98-103

**Профиль системного воспалительного ответа при ХОЗЛ и его изменение в ответ на анти-ФНО $\alpha$ -терапию**

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока, которое ассоциируется с чрезмерным воспалительным ответом дыхательных путей на табачный дым и другие аэроирританты. Несмотря на доказанную роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) в патогенезе ХОЗЛ, препарат с анти-ФНО $\alpha$ -активностью – инфликсимаб – не показал клинической эффективности в проведенном ранее двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании II фазы. Целью данной работы, проведенной американскими учеными, была оценка профиля системного воспаления при ХОЗЛ и влияния на него анти-ФНО $\alpha$ -терапии.

У участников клинического испытания II фазы ( $n = 234$ ) брали образцы плазмы крови исходно и через 24 нед после приема плацебо или инфликсимаба. Дополнительно в начале исследования были взяты образцы крови у независимой когорты больных ХОЗЛ (не принимавших участия в исследовании II фазы;  $n = 160$ ) и у 2 когорты здоровых добровольцев ( $n = 50$ ;  $n = 109$ ).

Было обнаружено достоверное повышение уровня 25 различных белков и снижение показателей 2 белков у пациентов с ХОЗЛ. Особенно повышенными были уровни CD40-лиганда, мозгового нейротрофического фактора, эпидермального фактора роста, протеинов острой фазы и нейтрофилассоциированных протеинов. Профиль системного воспаления существенно зависел от статуса курения, возраста и клинического фенотипа. Повышенные уровни мозговой и мышечной фракций креатинфосфокиназы в сыворотке крови и миоглобина умеренно коррелировали со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), подтверждая негативное влияние ХОЗЛ на состояние сердечно-сосудистой системы. Но инфликсимаб не оказывал никакого влияния на профиль системного воспаления при ХОЗЛ.

Авторы пришли к выводу, что ХОЗЛ ассоциируется с выраженным системным воспалительным ответом. Профиль системного воспаления в целом не зависит от тяжести заболевания. Поскольку анти-ФНО $\alpha$  не оказывает влияния на системное воспаление, остается неясным, как помимо подавления симптомов можно управлять течением этого заболевания.

Loza M.J. et al. *Respir Res.* 2012 Feb 2; 13: 12

Подготовил Вячеслав Килимчук