

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Профиль системного воспалительного ответа при ХОЗЛ и его изменение в ответ на анти-ФНО α -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 α) в патогенезе ХОЗЛ, препарат с анти-ФНО α -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 α -терапии.

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 $_1$), 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 α 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.

Дегидроэпиандростерон улучшает состояние пациентов с ХОЗЛ и легочной гипертензией: результаты пилотного исследования

Ранее было показано, что у экспериментальных животных дегидроэпиандростерон (DHEA) уменьшает выраженность легочной гипертензии (ЛГ), вызванной хронической гипоксией. Однако до настоящего времени не была изучена эффективность DHEA у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ХОЗЛ, – тяжелым и плохо поддающимся лечению патологическим состоянием.

В пилотном исследовании, проведенном во Франции, 8 пациентов с ЛГ на фоне ХОЗЛ принимали DHEA в дозе 200 мг ежедневно перорально в течение 3 мес. В качестве первичной конечной точки было выбрано изменение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (6-MWT). Вторичные конечные точки включали показатели легочной гемодинамики, функции легких и переносимости лечения.

У всех пациентов было отмечено увеличение дистанции в 6-MWT. В среднем показатель вырос с 333 (диапазон 257-378) до 390 м (362-440) (p<0,05). Средний уровень давления в легочной артерии снизился с 26 (25-27) до 21,5 мм рт. ст. (20-25) (p<0,05), показатель легочного сосудистого сопротивления – с 4,2 (3,5-4,4) до 2,6 (2,5-3,8) (p<0,05). Достоверно увеличилась диффузионная способность легких (DLCO, в % от должного значения) – с 27,4 (20,1-29,3) до 36,4% (14,6-39,6) (p<0,05). Показатели газообмена существенно не изменились. Терапия DHEA в дозе 200 мг/сут переносилась пациентами хорошо, побочные эффекты не отмечены.

Таким образом, применение DHEA у пациентов с ХОЗЛ и ЛГ обеспечило существенное увеличение дистанции в 6-MWT, показателей легочной гемодинамики и диффузионной способности легких без ухудшения показателей газообмена, которое вызывают другие препараты для лечения ЛГ.

Dumas de La Roque E. et al. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012 Feb; 73 (1): 20-25.

Воспалительные фенотипы бронхиальной астмы у детей не являются стабильными

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 меж-

ду 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 $_1$.

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 таковыми 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 \pm 7,9 нг/мл; детей с БА и нормальной массой тела – 5,3 \pm 6,8 нг/мл; здоровых детей – 2,1 \pm 2,4 нг/мл (p<0,001 для всех групп). Также достоверно отличался уровень адипонектина: у детей с БА и ожирением – 12586,2 \pm 3724,1 нг/мл; у детей с БА и нормальной массой тела – 18089,3 \pm 6452,3; нг/мл; у здоровых детей – 20297,5 \pm 3680,7 нг/мл (p<0,001 для всех групп). Уровень грелина составил соответственно 196,1 \pm 96,8, 311,9 \pm 352,8 и 348,8 \pm 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.

Эффективность и безопасность комбинации мометазона фууроата и формотерола фумарата у пациентов с ХОЗЛ от среднетяжелой до очень тяжелой степени тяжести: результаты объединенного анализа

Целью данного объединенного анализа была оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации мометазона фууроата (МФ) и формотерола фумарата (Ф) у больных ХОЗЛ с тяжестью заболевания от среднетяжелой до очень тяжелой.

В анализ были включены два 52-недельных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследования с идентичным дизайном с участием двух когорт пациентов с ХОЗЛ возрастом 40 лет и старше: курильщиков и лиц, бросивших курить. Больные обоим исследованиям (n=2251) были рандомизированы для 26-недельной терапии: МФ/Ф в дозе 400/10 мкг, МФ/Ф в дозе 200/10 мкг, МФ в дозе 400 мкг, Ф в дозе 10 мкг или плацебо 2 раза в день. После завершения 26-недельного лечебного периода пациенты из группы плацебо завершили исследование, а 75% участников из групп активной терапии включались в 26-недельное испытание безопасности терапии.

Первичными конечными точками исследования были среднее изменение площади под кривой для показателя ОФВ $_1$ с 0 до 12 ч после приема дозы препарата (ОФВ $_1$ AUC $_{0-12}$) и изменение утреннего показателя ОФВ $_1$ (до приема препарата) к 13-й нед лечения. Ключевыми вторичными конечными точками были показатель общего состояния здоровья по респираторному опроснику Больницы св. Георгия (SGRQ), количество ночей без проявления симптомов, время до первого обострения заболевания и количество пациентов с частичным контролем ХОЗЛ к 26-й нед лечения.

Через 13 и 26 нед лечения показатель ОФВ $_1$ AUC $_{0-12}$ от исходного уровня достоверно увеличился в группе МФ/Ф 400/10 по сравнению таковым в группах МФ 400 и плацебо (p \leq 0,032). Увеличение ОФВ $_1$ AUC $_{0-12}$ в группе МФ/Ф 400/10 по сравнению с исходным показателем было в 3 раза большим, чем изменение этого показателя в группе МФ 400. Также было отмечено достоверно более выраженное улучшение утреннего показателя ОФВ $_1$ от исходного уровня в группе МФ/Ф 400/10 по сравнению с таковым в группах Ф 10 и плацебо (p<0,05). Рост этого показателя от исходного уровня был в 4 раза больше в группе МФ/Ф 400/10 по сравнению с группой Ф 10. Во всех группах активной терапии через 26 нед лечения отмечено клинически значимое повышение качества жизни (>4 баллов по SGRQ). Количество ночей без симптомов увеличилось на 14% и более в группах МФ/Ф 400/10, МФ 400 и А 10 (p \leq 0,033 по сравнению с группой плацебо). За 26-недельный период лечения частота обострений была ниже в группах МФ/Ф (\leq 33,3%) по сравнению с таковой в группах МФ, Ф и плацебо (\geq 33,8%).

За 26-недельный период лечения частота нежелательных явлений была сопоставима в группах активной терапии и плацебо. За полный 52-недельный период исследования не было отмечено достоверных отличий по частоте и структуре нежелательных явлений между группами МФ/Ф 400/10 и МФ/Ф 200/10 по сравнению с таковыми в группах монотерапии. Частота пневмонии была низкой во всех группах лечения (\leq 2%).

Таким образом, у пациентов, получавших комбинацию МФ и Ф, были отмечены достоверное улучшение показателей функции легких, общего состояния здоровья и снижение частоты обострений. И хотя достоверные улучшения наблюдались при применении обеих доз комбинированного препарата, все-таки отмечена тенденция дозозависимости эффекта в отношении показателей функции легких.

Tashkin D.P. et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 73-86.

Подготовила Наталья Мищенко