

Определение липокалина-1 и аполипопротеина А1 в качестве неинвазивных биомаркеров ХОЗЛ

В последние годы предпринимались многочисленные попытки выявить неинвазивные биомаркеры хронических заболеваний дыхательных путей, что позволило бы в значительной степени улучшить диагностику и ведение пациентов с данной патологией, а также повлиять на их прогноз и найти новые терапевтические мишени.

B.L. Nicholas и соавт. провели сравнительное исследование мокроты пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с целью обнаружить новые неинвазивные биомаркеры этого заболевания. Исследовали образцы мокроты больных ХОЗЛ различной степени тяжести, а также образцы группы контроля, которую составили курильщики без признаков заболевания. Из 1325 выявленных белков мокроты лишь в 37 образцах были обнаружены количественные различия между группами наблюдения и в 3 случаях – качественные ($p < 0,05$). В группе пациентов с ХОЗЛ было выявлено достоверное снижение уровня двух протеинов (аполипопротеина А1 и липокалина-1) по сравнению с контрольной группой. При этом уровень указанных белков прямо коррелировал с соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ, указывая на тяжесть заболевания.

Потенциальная роль аполипопротеина А1 и липокалина-1 в качестве маркеров ХОЗЛ уже изучалась в более ранних исследованиях, однако в данной работе выявлено, что дефицит этих протеинов в мокроте пациентов с этой патологией достоверно коррелирует с более тяжелым течением заболевания и может выступать дополнительным предиктором инфекционных обострений ХОЗЛ.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010. Vol. 181, p. 1049-1060

Новый препарат для лечения ХОЗЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ИФДЭ-4) – новый класс противовоспалительных препаратов, которые показали высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с ХОЗЛ в доклинических и начальных клинических исследованиях. Рофлумиласт – ИФДЭ-4 II поколения, который оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет подавления хемотаксиса и активации лейкоцитов, продукции цитокинов *in vitro* и в экспериментальных моделях, а также уменьшает содержание нейтрофилов и эозинофилов в мокроте у больных ХОЗЛ.

В опубликованных недавно результатах двух клинических рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности рофлумиласта у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелой и тяжелой степени, препарат показал высокую эффективность и безопасность. В исследованиях М2-124 и М2-125 оценивали эффективность нового препарата в снижении риска обострений заболевания, требующих применения системных кортикостероидов (КС). В исследованиях включались пациенты, страдающие ХОЗЛ, с объемом ОФВ₁ $\leq 50\%$ от должного, которых рандомизировали на группы приема рофлумиласта (500 мкг 1 р/сут внутрь; $n=1537$) и плацебо ($n=1554$). Использование ингаляционных КС и пролонгированных холиноблокаторов не разрешалось. Длительность терапии составила 52 нед. За время исследования запланированная частота первичных конечных точек (изменение ОФВ₁ и частота обострений ХОЗЛ) была достигнута в обоих исследованиях и оказалась сопоставимой по выраженности. В группе рофлумиласта отмечалось улучшение ОФВ₁ в среднем на 48 мл ($p < 0,0001$). Количество обострений (среднетяжелых и тяжелых) в группе рофлумиласта составило 1,14 против 1,37 в год в группе плацебо (снижение на 17%; 95% ДИ 8-25; $p < 0,0003$).

Таким образом, рофлумиласт – это новый препарат для лечения ХОЗЛ, который может способствовать заметному улучшению состояния и прогноза пациентов.

The Lancet 2009, Vol. 374, is. 9691, p. 685-694

Эффективность эзомепразола в улучшении симптомов бронхиальной астмы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенной сопутствующей патологией у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Toni O. Kiljander и соавт. из отдела респираторных заболеваний госпиталя «Тервеистало» (г. Турку, Финляндия) провели рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, целью которого было изучить, влияет ли лечение эзомепразолом в дозе 40 мг 1-2 р/сут на исходы БА у пациентов с сопутствующей ГЭРБ.

В исследование, которое длилось 26 нед, включали взрослых пациентов (возраст 18-70 лет) с БА средней и тяжелой степени тяжести и симптомами ГЭРБ. У больных оценивали утреннюю и вечернюю пиковую скорость выдоха (ПСВ), ОФВ₁, симптомы БА и ГЭРБ, а также качество жизни по специальному опроснику и переносимость лечения.

Всего в исследовании рандомизировали 961 пациента, завершили исследование 828 участников. По сравнению с начальным уровнем отмечалось выраженное улучшение утренней ПСВ в обеих группах эзомепразола – 40 мг 1 р/сут (+3,5 л/мин) и 40 мг 2 р/сут (+5,5 л/мин), хотя статистически достоверной разницы между группами лечения достичь не удалось. В конце лечения прием эзомепразола в обеих дозах ассоциировался с достоверным улучшением ОФВ₁ по сравнению с терапией плацебо (+0,09 л, $p=0,0039$ и +0,12 л; $p < 0,0001$). В обеих группах эзомепразола (40 мг 1 р/сут и 40 мг 2 р/сут) показано достоверное улучшение качества жизни у пациентов с БА по сравнению с плацебо (+0,28, $p=0,0006$ и +0,41; $p < 0,0001$ соответственно).

Таким образом, эзомепразол может способствовать улучшению функции легких у пациентов с БА и сопутствующей ГЭРБ.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010. Vol. 181, p. 1042-1048

Снижение уровня витамина D у пациентов с БА ассоциируется с ухудшением функции легких, проходимости дыхательных путей и снижением ответа на кортикостероиды

Sutherland и соавт. из Национального еврейского госпиталя в г. Денвере (США) отмечают, что у пациентов с БА снижение концентрации витамина D в сыворотке может влиять на тяжесть заболевания и эффективность лечения. Ученые обследовали 54 некурящих пациента с БА (средний возраст 38 лет, ОФВ₁ 82,9% от должного), средний уровень витамина D в сыворотке составлял 28,1 нг/мл; 24 пациента получали ингаляционные КС. Более высокие уровни витамина D ассоциировались с улучшением функции легких. При повышении уровня витамина D на 1 нг/мл ОФВ₁ повышался в среднем на 21 мл. Зависимость ОФВ₁ от концентрации витамина D в сыворотке была более выраженной у пациентов, которые не получали ингаляционные КС. В данной группе стандартизированная оценка для каждой единицы увеличения концентрации витамина D составляла 34,6 мл против 14,3 мл у пациентов, получавших ингаляционные КС. Кроме того, у пациентов с концентрацией витамина D ниже 30 нг/мл отмечался значительно больший гиперреактивный ответ дыхательных путей на метахолиновую пробу, чем у пациентов с нормальной концентрацией витамина D. Эти результаты позволяют предположить, что нормализация уровня витамина D у пациентов с БА может улучшить течение основного заболевания, а также ответ на терапию, в первую очередь ингаляционными КС.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010. Vol. 181, p. 699-704

Роль протеина А сурфактанта при остром поражении легких

Протеин А сурфактанта (SP-A) играет важную иммуномодулирующую роль в защитной функции легких. Выявлено, что уровень SP-A значительно изменяется в бронхоальвеолярном выпоте и сыворотке у пациентов с острым поражением легких и острым респираторным дистресс-синдромом. Таким образом, предположительно SP-A может играть важную роль в патогенезе острых легочных заболеваний.

H. Goto и соавт. из отделения клеточной биологии и иммунологии университетского медицинского центра в Северной Каролине (США) провели исследование на животных, в котором изучали роль SP-A при неинфекционном поражении легких под действием блеомицина.

Животным с нормальным уровнем SP-A или дефицитом этого пептида (SP-A^{-/-}) вводили блеомицин, после чего анализировали степень поражения легких. В группе SP-A^{-/-} отмечалось увеличение уровня нейтрофилов и экспрессии провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном содержимом по сравнению с группой с нормальным уровнем SP-A. Также в группе SP-A^{-/-} отмечался более выраженный отек легких. Дефицит SP-A ассоциировался с увеличением апоптоза в легких при введении блеомицина, чего не отмечалось в группе с нормальным уровнем сурфактанта. SP-A также способствовал снижению блеомицининдуцированного апоптоза эпителиальных клеток легких *in vitro*.

Полученные данные предполагают, что SP-A играет важную роль в процессах воспаления, апоптоза и эпителиальной целостности клеток при остром неинфекционном поражении легких.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010. Vol. 181, p. 1336-1344

Роль табачных изделий в повышении риска воспалительных заболеваний

Табакокурение является одним из самых значимых факторов риска хронических воспалительных заболеваний легких. Однако до сих пор не было известно, оказывает ли такое же воздействие употребление табачных изделий, не предназначенных для курения.

C. Carlens и соавт. из ревматологического отделения Каролинского университетского госпиталя (г. Стокгольм, Швеция) провели исследование, в котором сравнивали риск развития хронических воспалительных заболеваний при курении и употреблении других видов табачных изделий (жевательного табака), а также оценивали роль никотина в развитии этих заболеваний. Авторы оценивали у пациентов риск не только хронических воспалительных заболеваний легких (саркоидоз), но и таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона (БК), рассеянный склероз (РС), при употреблении сигарет и нюхательного табака.

Это было когортное исследование с участием 277 777 взрослых мужчин, у которых оценивали статус употребления табачных изделий в 1978-1993 гг. Курение ассоциировалось с повышенным риском РА (ОР 2,1; 95% ДИ 1,7-2,5), БК (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2-1,8), РС (ОР 1,9; 95% ДИ 1,4-2,6) и НЯК (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,5), а также снижением риска саркоидоза (ОР 0,5; 95% ДИ 0,4-0,5). В то же время употребление жевательного табака не ассоциировалось с риском РА (ОР 1,0; 95% ДИ 0,9-1,2), НЯК (ОР 1,1; 95% ДИ 0,9-1,2), БК (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8-1,1), саркоидоза (ОР 1,1; 95% ДИ 0,8-1,5) и РС (ОР 1,0; 95% ДИ 0,8-1,4).

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010. Vol. 181, p. 1217-1222

Подготовила **Татьяна Спринся**