Витамин D-связывающий белок влияет на развитие ХОЗЛ посредством активации альвеолярных макрофагов

Группа английских ученых под руководством A. Wood исследовала влияние генетического полиморфизма витамин D-связывающего белка (DBP) на развитие хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

В исследовании приняли участие 471 пациент с наследственной недостаточностью α_1-антитрипсина – α_1АН (генотип PiZZ). Маркерные однонуклеотидные полиморфизмы, воздействующие на ген DBP (GC), и известные функциональные варианты указанного гена были определены в ходе генотипирования биологического материала, полученного от 140 больных ХОЗЛ и 480 лиц из группы контроля. Уровни витамина D, DBP определяли в подгруппе пациентов из 60 человек при помощи тандемной масс-спектрометрии и иммуноферментного анализа соответственно.

Наличие однонуклеотидного полиморфизма rs2070741 было связано с бактериальной колонизацией дыхательных путей (p=0,04) и формированием бронхоэктазий (p=0,01); однонуклеотидный полиморфизм rs7041 влиял на уровень витамина D (p=0,01), формирование бронхоэктазий (p=0,03). GC2-генотип DBP-гена предрасполагал к развитию бронхоэктазий у пациентов с α_1АН (p=0,04) и снижал риск развития ХОЗЛ (p=0,05). Уровень циркулирующего DBP был обратно пропорционален значениям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ$_1$) (p=0,02) в отличие от уровня витамина D, дефицит которого непосредственно приводил к снижению ОФВ$_1$ (p=0,04). Уровень DBP в растворимой фракции мокроты был непосредственно связан с активацией альвеолярных макрофагов (p=0,004).

Полученные результаты ученые трактовали следующим образом: генетическая взаимосвязь между DBP и ХОЗЛ может быть обусловлена активацией альвеолярных макрофагов; уровень DBP связан со значениями ОФВ$_1$ и активацией макрофагов. Протективное действие витамина D, вероятно, не зависит от указанных показателей, а находится в строгой взаимосвязи с состоянием врожденного иммунитета.

Wood A. et al. Thorax 2011; 66:205-210.

Факторы, определяющие развитие депрессии у больных ХОЗЛ: исследование ECLIPSE

Американские ученые под руководством N. Hanania изучали распространенность депрессии у больных ХОЗЛ и определяли факторы, детерминирующие ее развитие.

В мультицентровом обсервационном исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints study) приняли участие курящие пациенты с/без ХОЗЛ, контрольную группу составили лица с отрицательным статусом курения. Шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований использовали при анализе удовлетворенности пациентов результатами лечения. Депрессию диагностировали при количестве баллов по указанной шкале ≥16, что отражало высокий уровень клинических проявлений депрессии и соответствовало диагнозу большого депрессивного эпизода.

Пациентов, принявших участие в исследовании, разделили на три группы: ХОЗЛ (2118 больных ХОЗЛ), курильщиков (335 курящих пациентов без ХОЗЛ), некурящих (243 некурящих пациента без ХОЗЛ); депрессия наблюдалась у 26, 12 и 7% участников соответственно. В группе ХОЗЛ наиболее высокие показатели распространенности депрессии зафиксированы у лиц женского пола, активных курильщиков, больных с тяжелым течением ХОЗЛ (тяжесть заболевания определяли в соответствии с Глобальной инициативой по лечению ХОЗЛ). Факторами, определяющими развитие депрессии у больных ХОЗЛ, являлись молодой возраст, женский пол, перенесенные заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженная усталость, большое количество баллов по респираторному опроснику Больницы Святого Георгия.

Ученые пришли к выводу, что депрессия наиболее распространена среди пациентов с ХОЗЛ по сравнению с курящими/некурящими лицами без указанной патологии; на развитие депрессии большое влияние оказывают клиническая активность заболевания, качество жизни больных ХОЗЛ.

Hanania N. et al. AJRCCM 2011; Vol. 183, p. 604-611.

ИКС и риск развития туберкулеза у пациентов с заболеваниями легких

Известно, что длительный прием высоких доз пероральных кортикостероидов увеличивает риск развития туберкулеза (ТБ). Группа канадских ученых под руководством P. Brassard изучала вероятность развития ТБ у лиц с заболеваниями легких при приеме ИКС.

Когорта пациентов с заболеваниями легких была выделена с учетом информации из Квебекской базы данных. Контрольную группу сформировали из пациентов, не страдавших ТБ, сопоставимых по возрасту. Распространенность ТБ в сформированной когорте больных была сопоставима с таковой в общей популяции Квебека (Канада).

На протяжении 1990-2005 гг. среди обследованных больных (n=427 648) было выявлено 564 случая ТБ. Стандартизованное отношение заболеваемости составило 3,9 (95% ДИ 2,6-5,4). Пациенты, ранее получавшие любой ИКС, и больные, принимавшие ИКС в настоящее время, имели высокий риск развития ТБ (соотношение оценок (СО) 1,27; 95% ДИ 1,05-1,53 и СО 1,33; 95% ДИ 1,04-1,71 соответственно). У пациентов, получавших пероральные кортикостероиды, не было зафиксировано достоверной связи между исследуемыми показателями. В когорте больных, никогда не принимавших пероральные кортикостероиды, скорректированное СО для пациентов, ранее получавших любой ингаляционный кортикостероид, составило 1,26 (95% ДИ 1,02-1,56); для лиц, принимающих ингаляционные кортикостероиды в настоящее время – 1,48 (95% ДИ 1,11-1,97); для больных, получающих высокие дозы ИКС, – 1,97 (95 ДИ 1,18-3,3).

Проанализировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что прием ИКС не сопровождается повышением риска развития ТБ при условии одновременного приема пероральных форм кортикостероидов, в то время как у больных, не получающих пероральные кортикостероиды, терапия ИКС ассоциирована с высоким риском развития ТБ.

Brassard P. et al. AJRCCM 2011; Vol. 183, p. 675-678.

Длительный прием тиазолидиндионов и риск развития инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей: систематический обзор и метаанализ

Предполагается, что розиглитазон и пиоглитазон (агонисты γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом) могут влиять на состояние иммунной системы. S. Singh и соавт. изучали связь между приемом тиазолидиндионов и риском развития инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Учеными был проведен систематический поиск рандомизированных контролированных исследований в электронных базах данных MEDLINE, EMBASE, в нормативных документах и реестрах клинических исследований. Для дальнейшего анализа отбирали рандомизированные контролированные исследования, в которых для профилактики или лечения сахарного диабета 2 типа использовали тиазолидиндионы (длительность приема ≥1 года) в сравнении с плацебо, метформином, производными сульфонилмочевины, а также регистрировали развитие НЯ (пневмонии, инфекций нижних дыхательных путей) или СНЯ (госпитализации, инвалидности, смерти).

Авторами метаанализа проанализированы результаты 18 исследований, удовлетворявших вышеперечисленным критериям отбора, с общим количеством пациентов 17 627 (8163 больных принимали тиазолидиндионы, 9464 – плацебо, метформин или производные сульфонилмочевины), длительностью динамического наблюдения – 1-5,5 лет. Прием тиазолидиндионов сопровождался статистически достоверным увеличением риска развития пневмонии / инфекций нижних дыхательных путей (n=130/8163 по сравнению с 100/9464; ОР 1,40; 95% ДИ 1,08-1,82; p=0,01; I^2=0%) и тяжелой пневмонии / инфекции нижних дыхательных путей (n=111/7391 по сравнению с 87/8692; ОР 1,39; 95% ДИ 1,05-1,83; p=0,02; I^2=0%).

Полученные результаты ученые интерпретировали следующим образом: длительный прием тиазолидиндионов связан с умеренным риском развития пневмонии / инфекции нижних дыхательных путей, а также тяжелой пневмонии / инфекции нижних дыхательных путей у больных сахарным диабетом 2 типа.

Singh S. et al. Published online before print. Thorax 15 February 2011, doi:10.1136/thx.2010.152777.

Пневмония у больных ХОЗЛ: данные исследования INSPIRE

Пневмония – тяжелое осложнение ХОЗЛ, которое наиболее часто развивается у пациентов, получающих ИКС. В ходе двойного слепого исследования INSPIRE (New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations) P. Calverley и соавт. изучали особенности клинического течения ХОЗЛ, определяли факторы, предрасполагающие к развитию пневмонии у больных ХОЗЛ.

Пациентов, принявших участие в исследовании, рандомизировали для приема 50/500 мкг сальметерола/флутиказона пропионата (С/ФП) 2 р/сут или 18 мкг тиотропия (ТТ) 1 р/сут.

Среди 2255 участников, принимавших ИКС по поводу обострения ХОЗЛ (С/ФП=1185, ТТ=1070), исследователи зарегистрировали 87 случаев развития пневмонии (С/ФП=62, ТТ=25) у 74 пациентов (С/ФП=50, ТТ=24). Наиболее часто пневмония развивалась у больных с тяжелой одышкой и исходным уровнем С-реактивного белка >10 мг/л. Количество случаев регистрации пневмонии de novo было сопоставимым между группами; вероятность развития пневмонии была выше у пациентов, получавших ИКС (С/ФП=32, ТТ=7), независимо от купированного/неразрешенного обострения ХОЗЛ. Указанные результаты сохранялись после включения в анализ только рентгенологически подтвержденных случаев пневмонии.

Авторы исследования сделали вывод, что пневмония у больных ХОЗЛ развивается гораздо реже, чем обострения основного заболевания. Значительное количество НЯ на фоне терапии ИКС связано, вероятно, с длительностью обострения. Проведение дальнейших исследований необходимо для раннего выявления и лечения НЯ терапии ИКС с целью профилактики развития пневмонии.

Calverley P. et al. CHEST 2011 vol. 139 no. 3 505-512.

Подготовила ***Лада Матвеева***