

ЦИТОКИНЫ: УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Борисова Т.В.¹, А.В.Караулов А.В.², Сокурено С.И.¹

¹ ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

² Московская медицинская академия им. И. М.Сеченова, Москва

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой. По оценкам экспертов от бронхиальной астмы ежегодно умирают 250 тыс. человек.

На данный момент основные методы лечения бронхиальной астмы включают использование ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с β_2 -агонистами и ингибиторами рецепторов лейкотриенов, однако около 10% больных оказываются резистентными к традиционной терапии, что требует поиска новых альтернативных методов лечения.

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, обусловленное избытком эозинофилов, тучных клеток и активированных Т-хелперов. Эти воспалительные клетки высвобождают медиаторы, которые впоследствии приводят к бронхиальной гиперреактивности, повышению секреции слизи эпителием бронхов и, в конечном итоге, к ремоделированию слизистых. Развитие воспалительного процесса регулируется комплексом взаимодействующих цитокинов и факторов роста, секретлируемых не только рядом воспалительных клеток, но также и соединительно-тканными компонентами, включая эпителиальные клетки, фибробласты и гладко-мышечные клетки воздухоносных путей (рисунок 1).

В результате, воспалительные изменения слизистой дыхательных путей имеют черты как острого, так и хронического воспаления. Биопсия дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой выявляет увеличение содержания ряда цитокинов, которые могут быть сгруппированы как Th2 – подобные цитокины (IL– 4, 5, 9, 13), провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухолей – α и IL– 1β , хемокины, такие как RANTES, эотаксин и MCP-1 и факторы роста (трансформирующий фактор роста – β и эпидермальный ростовой фактор) [1].

Кортикостероиды, применяемые при астме, уменьшают воспалительные ответы, однако, вызывают ряд побочных реакций и недостаточно эффективны при определенных формах астмы. Цитокиновая или анти-

цитокиновая терапия в настоящее время рассматривается как важная альтернатива или дополнение к существующим терапевтическим подходам. Вместе с тем, полученные на моделях животных данные по эффективности цитокинов, касаются, как правило, одного из них и не могут быть экстраполированы на человека, прежде всего, из-за сложности механизма астмы. Несмотря на эти проблемы, в последнее время проходят клинические испытания рекомбинантные моноклональные антитела (МкАТ) к цитокинам. В частности МкАТ к IL-5 показали существенное снижение циркулирующих эозинофилов у больных астмой, однако никаких клинических эффектов отмечено не было. Незначительные эффекты достигнуты при действии МкАТ к TNF- α [2].

Эти неоднозначные данные клинических испытаний свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного изучения иммунологических механизмов бронхиальной астмы.

Цитокины – это новый класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, ряд физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины медиаторы из группы фактора некроза опухолей и некоторые другие молекулы (таблица 1).

В настоящее время считается, что цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Сейчас известно уже более 200 индивидуальных веществ, относящихся к семейству цитокинов [3].

Значение CD4+ Т-лимфоцитов в патогенезе аллергии доказано в опытах на мышах, дефицитных по гену рецептора CD4 либо на мышах, искусственно полностью лишенных этого типа лимфоцитов. У таких животных при индукции экспериментальной астмы не развивалось эозинофильное воспаление и последующие клинические проявления астматического статуса. В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллерген-специфических клонов Т-лимфоцитов хелперов, называемых Т-хелперами 2-го

типа (Th2). Ключевая роль именно CD4⁺ Th2 в развитии аллергии продемонстрирована в опытах, где несенсибилизированному животному на фоне введения вызывающего астму антигена производили адаптивный перенос Th2-лимфоцитов, дифференцированных *in vitro*. В отличие от контрольных мышей, при введении Th2 – клеток в легкие животных развивалась эозинофилия, увеличивалась секреция и нарастали симптомы гиперреактивности бронхов. Для того, чтобы обеспе-

чить развитие указанных симптомов аллергического воспаления, вначале при первичной встрече с антигеном должна произойти дифференцировка Th именно в направлении Th2. Функциональная активность Th2 в индукции астмы связана с секретируемыми ими цитокинами, в основном IL-4, IL-5 и IL-13 [4].

Цитокины Th1 и Th2 негативно влияют на активацию противоположных клонов, и в этом заключается одно из проявлений общей взаимной регуляции функций

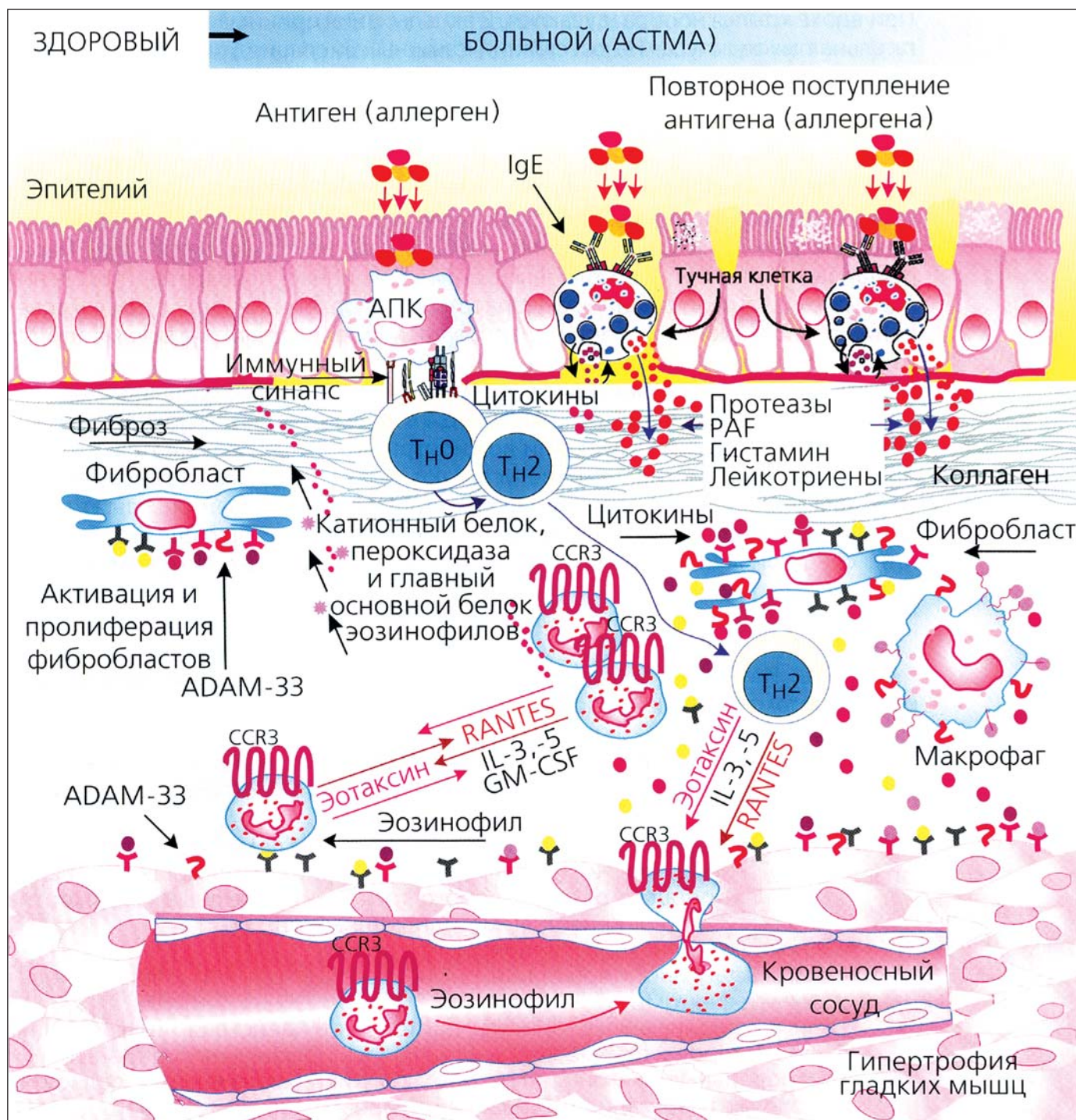


Рисунок 1. Дыхательные пути здорового человека и больного бронхиальной астмой. Дыхательные пути здорового человека включают эпителий с тонкой базальной мембраной, некоторые относительно спокойные фибробласты и гладкомышечные клетки. Минимальная экспрессия ADAM-33 поддерживает начальные уровни пролиферации клеток и целостность базальной мембраны. Дыхательные пути больного астмой характеризуются субэпителиальным фиброзом с отложением коллагена, гладкомышечной гипертрофией и воспалением. ADAM-33 может участвовать в этих патологических процессах путем уменьшения сбрасывания (слущивания) рецепторов факторов роста или усиления слущивания (потери) их с аутокринным или паракринным эффектом на фибробласты и гладкомышечные клетки. Возможно вовлечение ADAM-33 в хроническую иммунную или воспалительную реакцию через чрезмерную потерю цитокинов Т-хелперов 2 типа или через снижение сбрасывания с рецепторов цитокинов

Таблица 1. Структурно-функциональная классификация цитокинов

Семейства цитокинов	Подгруппы	Основные биологические функции
Интерфероны I типа	IFN- α , β , δ , κ , ω , τ , IL-28, IL-29 (IFN- λ)	Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие
Факторы роста гемопоэтических клеток	Фактор стволовых клеток, G-CSF, M-CSF, IL-7, IL-11	Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие
	Лиганды gp140: IL-3, IL-5, GM-CSF	
	Эритропоэтин, тромбопоэтин	
Суперсемейство интерлейкина-1 и фактора роста фибробластов	Семейство FGF (фактор роста фибробластов).	Активация пролиферации фибробластов и эпителиальных клеток
	Семейство IL-1: IL-1 α , IL-1 β , рецепторный антагонист IL-1, IL-18, IL-33	Провоспалительное действие, активация специфического иммунитета
Семейство фактора некроза опухолей	TNF, лимфотоксины α и β , Fas-лиганд и др.	Провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток
Семейство интерлейкина-6	Лиганды gp130: IL-6, IL-11, IL-31 и др.	Провоспалительное и иммунорегуляторное действие
Хемокины	CC, CXC (IL-8), CX3C и др.	Регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов
Семейство интерлейкина-10	IL-10, 19, 20, 22, 24, 26	Иммуносупрессивное действие
Семейство интерлейкина-12	IL-12, 23, 27	Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов
Цитокины Т-хелперных клеток и регулирующие функции лимфоцитов	Т-хелперы 1-го типа: IL-2, IL-15, IL-21, IFN- γ	Активация клеточного иммунитета
	Т-хелперы 2-го типа: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	Активация гуморального иммунитета, иммуномодулирующее действие
	Лиганды γ -цепи рецептора IL-2: IL-2, IL-4, IL-13, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21	Стимуляция дифференцировки, пролиферации и функциональных свойств различных типов лимфоцитов, дендритных клеток, НК-клеток, макрофагов и др.
Семейство интерлейкина-17	IL-17A, B, C, D, E, F	Активация синтеза провоспалительных клеток
Суперсемейства фактора роста нервов, тромбоцитарного ростового фактора и трансформирующих ростовых факторов	Семейство фактора роста нервов: NGF, мозговой нейротрофический фактор	Регуляция воспаления, ангиогенеза, функционирования нейронов, эмбрионального развития и регенерации тканей
	Факторы роста тромбоцитов (PDGF), ангиогенные ростовые факторы (VEGF)	
	Семейство TGF: TGF- β , активины, ингибины	
Семейство эпидермального ростового фактора	EGF, TGF- α и др	Стимуляция пролиферации различных типов клеток
Семейство инсулиноподобных ростовых факторов	ILGF-I, ILGF-II	Стимуляция пролиферации различных типов клеток

Т-хелперов. Избыточная активация какого-то из типов Т-хелперных клонов, в норме находящихся в состоянии равновесия, может направить иммунный ответ по одному из вариантов развития. Хроническая несбалансированность активации Т-хелперных клонов, наряду с генетическими предпосылками, приводит к развитию иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии или аутоиммунитета.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ ХЕЛПЕРОВ 2-ГО ТИПА В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ

Попадающие в организм аллергены приводят к преимущественной активации клонов Т-лимфоцитов, синтезирующих набор цитокинов, характерных для Т-хелперов 2-го типа. Однако первый источник цитокинов при развитии аллергического воспаления в тканях – тучные клетки, которые содержат преформированные цитокины (IL-4, IL-13, TNF) в гранулах. Эти цитокины попадают в межклеточное пространство при дегрануляции в

первые минуты после контакта, связанного с тучными клетками IgE с аллергеном. Они обладают провоспалительной активностью, вызывают усиление продукции хемокинов и усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что ведет к активному привлечению в ткани эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. Дополнительным источником цитокинов в тканях могут быть базофилы, тучные клетки и другие лейкоциты, активация которых сопровождается экспрессией генов, синтезом и секрецией IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF и GM-CSF. В периферической крови больных с различными формами аллергии существенно выше число клонов Т-лимфоцитов, синтезирующих указанные цитокины [5].

Цитокины IL-4 и IL-13 стимулируют синтез IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций. Кроме того, IL-13 вызывает гиперреактивность бронхов, усиление секреции и эозинофилию в легких, а также продукцию зотаксина – члена суперсемейства хемокинов, ответственного за привлечение эозинофи-

лов в ткани. IL-5 обеспечивает мобилизацию эозинофилов из костного мозга и синергично с эотаксином привлекает эти клетки в ткань легких. IL-5 является главным ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов, выступающих в качестве активаторов развития и поддержания аллергического воспаления.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что наибольшая роль среди цитокинов в формировании астмы принадлежит IL-4, который является основным секретлируемым продуктом Th2, а также выполняет роль медиатора предшественников Т-хелперов в Th2. Вторым, не менее важным индуктором аллергии, является IL-13, обладающий сходной с IL-4 биологической активностью. Развитие экспериментальной астмы у дефицитных по гену IL-13 мышей не приводило к формированию гиперреактивности бронхов и развитию фиброза на фоне присутствия IL-4 и IL-5 в достаточно высоких концентрациях. По-видимому, IL-4 важен для инициации иммунного ответа по типу преимущественной активации Th2 и поляризации Т-хелперных клонов, тогда как IL-13 имеет большое значение для развития эффекторной фазы аллергического воспаления и клинических симптомов аллергии. Безусловно, существует целый ряд ограничений, в связи с которыми, невозможно провести аналогичные эксперименты на больных с аллергией. Тем не менее, целый ряд экспериментальных фактов свидетельствует о серьезной взаимосвязи активации Th2 с аллергией у человека. Это в первую очередь относится к одному из наиболее тяжелых проявлений аллергии – бронхиальной астме. Лимфоциты периферической крови и лимфоциты бронхоальвеолярной жидкости, полученные от больных БА, секретировали повышенные количества цитокинов Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), концентрации которых коррелировали с выраженностью клинических симптомов БА, сывороточными уровнями IgE и содержанием эозинофилов в крови и лаважной жидкости. Таким образом, у больных БА и в периферической крови, и в ткани легких продемонстрирована активация Th2 с увеличением уровней секретлируемых ими цитокинов [6].

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ TH1 В ПОДДЕРЖАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В ряде исследований предприняты попытки изучить также роль Th1 и синтезируемых ими цитокинов в иммунопатогенезе аллергии. На экспериментальных моделях у животных и у больных БА в лаважной жидкости и в легочной ткани обнаружено увеличение содержания главным образом цитокинов Th2: IL-4, IL-5, IL-13, а также продукта Th1 – IFN- γ . В результате подобных исследований получены противоречивые данные, которые можно разделить на 2 группы. С одной стороны, приведенные выше результаты исследований взаимосвязи аллергии и уровней продукции IFN- γ у детей свидетельствуют о возможном протективном значении повышенного синтеза цитокинов Th1 для развития аллергических заболеваний. С другой стороны, имеется ряд данных о возможном участии IFN- γ в поддержании аллергического воспаления в тканях, когда он действует совместно с цитокинами Th2: IL-4, IL-5 и IL-13.

У больных астмой продукция как IL-4, IL-5, так и IFN- γ лимфоцитами лаважной жидкости и уровни IFN- γ в сы-

воротке периферической крови оказались повышены и коррелировали с тяжестью клинических проявлений.

Таким образом, цитокины Th1, в частности IFN- γ , могут усилить проявления аллергического воспаления в разных тканях, особенно, на фоне уже сформированного процесса. Видимо, регуляторные нарушения в иммунной системе, приводящие к развитию аллергии, могут быть объяснены сдвигом баланса Т-хелперных клонов в сторону активации Th2 и повышенного синтеза соответствующих цитокинов. Однако дальнейшее поддержание аллергического воспаления и формирование клинических симптомов может зависеть от цитокинов и Th2 и Th1.

РОЛЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ В КОНТРОЛЕ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

В настоящее время известно 3 типа регуляторных Т-лимфоцитов (Трег):

- 1) естественно встречающиеся CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Трег;
- 2) оказывающие иммуносупрессивное действие посредством синтезируемого ими IL-10;
- 3) секретлирующие TGF- β .

Один из активно обсуждаемых механизмов регуляции развития аллергии связан с Т-регуляторными CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитами. В норме этот тип Трег составляет до 10% лимфоцитов периферической крови и выполняет функции контроля гиперреактивности иммунной системы. У мышей, дефицитных по гену транскрипционного фактора Foxp3, наблюдалась полиорганная воспалительная реакция с развитием аллергического воспаления верхних дыхательных путей, эозинофилией, значительным увеличением уровня IgE в плазме и дисбалансом синтеза цитокинов за счет отсутствия контроля за гиперпродукцией цитокинов Th2. Возможно, терапевтические протоколы, направленные на активную генерацию Трег, окажутся эффективными для подавления и контроля аллергического воспаления [7].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИИ ЦИТОКИНАМИ

Приведенные данные убедительно показывают, что Th2 и секретлируемые ими цитокины являются важнейшими факторами иммунопатогенеза аллергических состояний. Это послужило обоснованием попытки использовать взаимную регуляцию Т-хелперных клонов для терапии аллергии, а именно: попробовать снизить иммунопатологический потенциал Th2 путем индукции активации Th1 либо прямого введения цитокинов Th1. Такой подход основан на известных экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании подвижного баланса между Th1 и Th2 и негативном влиянии цитокинов одних клонов на дифференцировку и функциональную активность других. Действительно, при развитии Т-клеточного ответа секретлируемые цитокины Th1 могут полностью подавлять проявления функциональной активности противоположных клонов.

С целью выяснения возможности использования антиген-специфичных Th1 для лечения астмы были проведены эксперименты по адаптивному переносу этих клеток животным с развившимся Th2-ответом и с проявлениями экспериментальной астмы. В результате

различными авторами были получены противоречивые данные, свидетельствующие о том, что введение Th1 приводит в одних случаях к подавлению эозинофилии и гиперсекреции в легких, в других – к ухудшению клинической картины, увеличению эозинофилии и усилению воспаления в ткани легких.

В связи с предполагаемой ролью поляризации Т-хелперных клонов и синтезируемых ими цитокинов в развитии аллергии проведены исследования по терапевтическому применению самих цитокинов Th1 для лечения аллергии. На некоторых моделях астмы у мышей показано, что введение животным главного цитокина Th1 – IFN- γ может приводить к увеличению гиперреактивности бронхов. Введение животным IL-18 также дало противоречивые результаты, часто приводя к увеличению проявлений аллергического воспаления. Видимо, эти результаты объяснимы, если учесть последние данные Walter J. о способности IL-18 активировать оба типа Т-хелперных клонов и усиливать синтез как IFN- γ , так и IL-4. Введение экспериментальным животным одного IL-18 усиливало аллергическое воспаление, но совместное введение IL-18 и IL-12 привело к подавлению синтеза Ig E, эозинофилии и гиперреактивности бронхов.

Изучение механизма действия Трег-лимфоцитов, подавляющих иммунные реакции посредством синтеза IL-10, привело к поиску возможных путей использования самого IL-10 в качестве противоаллергического препарата. Выяснилось, что IL-10 может синтезироваться не только Th2, но и другими типами клеток, включая Th1, макрофаги и дендритные клетки. Основная биологическая роль IL-10 заключается в противовоспалительном действии за счет активации Трег и блокирующего влияния на функции макрофагов, дендритных и тучных клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления.

В подтверждение этих функций IL-10 у людей обнаружены инверсные взаимоотношения между уровнем IL-10 и тяжестью клинических проявлений астмы. Показано также, что у лиц с аллергией повышена частота встречаемости аллерген-специфичных Th2, тогда как у здоровых людей преобладают аллерген-специфические клоны Т-лимфоцитов, секретирующие IL-10. Клиническое применение IL-10 у человека представляется весьма перспективным, особенно применение синтезирующих IL-10 аллерген-специфичных Трег-лимфоцитов.

Еще один подход связан с возможным использованием для лечения аллергии IFN- α , который также считается одним из цитокинов, стимулирующих развитие клеточного иммунитета за счет активации Th1. Пока в этом направлении не проведено репрезентативных клинических исследований, а имеющиеся наблюдения противоречивы. По-видимому, для выяснения возможности применения IFN- α для лечения аллергии требуются клинические испытания с использованием современных высокоочищенных препаратов IFN- α .

Таким образом, хотя в ряде исследований показаны реципрокные взаимоотношения между клонами Th1 и Th2 со взаимной негативной регуляцией, в других работах получены не менее весомые данные в пользу синергизма между Th1 и Th2 в активации различных

иммунологических реакций, включая аллергическое воспаление. Остается неоспоримым тот факт, что Th2 и продуцируемые ими цитокины играют решающую роль в иммунопатогенезе аллергии, однако вызывает сомнение возможность использования активации Th1 либо лечебного применения цитокинов этих клонов для противодействия уже сформированной гиперактивности Th2 [8, 9].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ В АЛЛЕРГОЛОГИИ

Как уже говорилось выше, цитокины выступают в роли важнейших медиаторов аллергического воспаления. Многие цитокины и хемокины участвуют в развитии астмы и других аллергических заболеваний. Поэтому использование стратегии антицитокиновой терапии при аллергии представляется довольно перспективным направлением клинических исследований. Так как цитокины Th2-клонов лимфоцитов всегда считались главными действующими «лицами» в развитии аллергии, именно с их подавлением были связаны первые эксперименты по проведению антицитокиновой терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ АНТИЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

На сегодняшний день, клинические испытания антицитокиновых препаратов нацелены, главным образом, на баланс Th1/Th2. Вслед за успехом анти-TNF- α терапии в лечении неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита, были проведены исследования ингибиторов этого и ряда других провоспалительных цитокинов в лечении тяжелой астмы:

IL-5

Для лечения БА были разработаны гуманизированные человеческие моноклональные антитела к IL-5 – меполизумаб и Sch-55, 700 и моноклональные антитела к рецепторам IL-5 (MEDI-563). В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом испытании меполизумаба было показано быстрое доза-зависимое снижение числа циркулирующих эозинофилов и эозинофилов в мокроте, но, к удивлению, это не отразилось на гиперреактивности дыхательных путей и симптоматике БА. Дальнейшие исследования меполизумаба подтвердили стойкое снижение эозинофилов в крови, костном мозге и лаважной жидкости, но в биопсийных образцах отмечено снижение тканевых эозинофилов лишь до 55 % от предсуществующего количества. В группе из 24 пациентов с тяжелой персистирующей астмой, лечение с помощью Sch-55,700 было эффективно в отношении снижения сывороточной эозинофилии, но после 10-недельного курса лечения не отмечено улучшения в клинических проявлениях заболевания. Эти данные были подтверждены также исследованиями меполизумаба, в которых принимали участие 324 пациента с тяжелой астмой. Интересно, что в этом исследовании была показана тенденция к снижению риска возникновения тяжелых и средне-тяжелых обострений БА у 50 % пациентов, получавших высокую дозу меполизумаба. Однако, полученные данные недостаточно убедительны в отношении эффективности контроля обострений БА.

Более новое исследование меполизумаба было проведено на 61 пациенте с рефрактерной эозино-

фильной астмой в течение 1 года [10]. Эффективность препарата оценивалась по числу тяжелых обострений заболевания на одного пациента, уровню эозинофилов в крови и мокроте, бронхиальной гиперреактивности, легочной функции, качеству жизни. Исследование показало значительное уменьшение тяжелых обострений БА (0-2 при использовании препарата, против 3-4 при использовании плацебо) и уменьшение эозинофилии как в крови, так и в мокроте. Эти данные противоречат прошлым, в которых показано, что меполизумаб не влияет на гиперреактивность дыхательных путей, легочную функцию и симптомы, улучшая лишь эозинофильное воспаление. В дополнении роли меполизумаба при обострении бронхиальной астмы, нужно заметить, что анти-IL-5 терапия может также уменьшать ремоделирование дыхательных путей. Данные последних испытаний способны возродить энтузиазм в отношении роли препаратов анти-IL-5 при БА.

IL-4\IL-13

Небольшие испытания ингалируемого алтракинцепта (растворимый, рекомбинантный человеческий рецептор к IL-4), назначаемого в форме небулайзерных ингаляций пациентам со средне-тяжелой и тяжелой БА в течение 12 недель, показали его эффективность во время отмены ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [11]. Эти данные были позже подтверждены в больших исследованиях. Тем не менее, алтракинцепт не прошел третью фазу клинических исследований, не показав в ней достаточной эффективности, кроме того были проблемы с биодоступностью данного препарата. В настоящий момент вторую фазу клинических исследований проходит пасколизумаб – блокирующие антитела к IL-4R α и гуманизированные антитела к IL-4.

Два последних исследования показали, что разновидность IL-4 (питракинра), назначенного подкожно или через небулайзер может подавлять связывание IL-4 и IL-13 с α частью рецептора IL-4. Питракинра уменьшает позднюю фазу аллерген-индуцированного ответа и потребность в препаратах скорой помощи у больных БА [12]. Исследования ингаляционной формы до сих пор продолжаются. Подобным образом, гуманизированные моноклональные антитела к IL-13 (IMA-638) подавляют позднюю и раннюю фазы аллергического ответа, но неэффективны в отношении аллерген-индуцированной гиперреактивности к метахолину. Некоторые другие моноклональные антитела к IL-13 прошли раннюю фазу исследований, показывающую их безопасность для людей и переходят в фазу клинических испытаний.

IL-9

Два исследования первой фазы специфических моноклональных антител к IL-9 (MEDI-528) на здоровых добровольцах уже завершились, и начинаются исследования второй фазы этих препаратов для лечения средне-тяжелой и тяжелой персистирующей астмы.

Интерфероны

Результаты исследования по подкожному назначению рекомбинантного человеческого IFN- γ астматикам оказались разочаровывающими. Напротив, два небольших исследования показали, что системное назначение IFN- α в течение 18 месяцев оказалось эффективным при лечении тяжелой астмы, рефрактерной

к терапии стероидами, а также инверсию профиля Th2 цитокинов в мононуклеарных клетках после лечения. Данные этих пилотных проектов дают основание для проведения дальнейших крупных исследований.

IL-12

Инъекция рекомбинантного человеческого IL-12 у пациентов с легкой астмой снижает число циркулирующих в крови эозинофилов после введения аллергенов (но не влияет на эозинофилию мокроты, поздний ответ на аллергены и гиперреактивность дыхательных путей), но сопровождается гриппо-подобной симптоматикой, изменением печеночных проб, и сердечной аритмией.

IL-10

Назначение IL-10 здоровым добровольцам снижает число циркулирующих CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов. Рекомбинантный IL-10 разрабатывался и в настоящее время тестируется на больных ревматоидным артритом, неспецифическим язвенным колитом, псориазом, перенесших трансплантацию органов, а также при хроническом гепатите С, но его эффективность в отношении БА пока не изучена [13, 14].

TNF- α

Препараты блокирующие TNF- α включают в себя инфликсимаб (химерные мышинные/человеческие моноклональные антитела), этанерцепт (растворимые белковые молекулы, сочетающие в себе 2 р75 рецептора к TNF- α с Fc фрагментом человеческого IgG1) и полные человеческие моноклональные антитела адалимумаб и голимумаб.

Первый энтузиазм в лечении тяжелой астмы с помощью анти-TNF- α возник после первого неконтролируемого испытания этанерцепта на больных бронхиальной астмой в течение 12 недель. В этом исследовании показано значительное улучшение в гиперреактивности бронхов, легочной функции и качестве жизни больных. Эти данные были повторены в других небольших рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Одним из наиболее поразительных аспектов этих исследований было то, что клинический ответ коррелировал с экспрессией mTNF- α и TNF- α рецепторов на моноцитах. Это наводит на мысль, что измерение экспрессии TNF- α на моноцитах может быть важным биомаркером ответа на терапию, в то же время анти-TNF- α терапия может быть эффективна лишь в ограниченной подгруппе астматиков. Другой интересный аспект исследования был в том, что этанерцепт оказался неэффективен в отношении уровня эозинофилии или нейтрофилии в мокроте, однако концентрация гистамина в мокроте снизилась.

Также были представлены данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования инфликсимаба на пациентах со средне-тяжелой астмой. Не было отмечено улучшения по данным утренней пиковой скорости выдоха, но установлена положительная динамика по вариабельности пиковой скорости выдоха и 50% снижение числа легких обострений заболевания. Важно отметить, что два последующих испытания этанерцепта у больных средне-тяжелой и тяжелой астмой не показали эффективности этого препарата.

В 2009 году опубликованы исследования по голимумабу [15]. Это было одно из самых крупных исследо-

ваний, включавшее 309 пациентов с тяжелой астмой, получавших плацебо или 3 различных дозы гомалимумаба в инъекциях 1 раз в месяц в течение года. Главными оценочными критериями были изменения скорости форсированного выдоха за 1 секунду и числа обострений бронхиальной астмы. Вторичными критериями служили изменение качества жизни, пиковой скорости выдоха и потребности в препаратах скорой помощи. Исследование было прекращено после 24 недель, в связи с большим числом серьезных побочных эффектов гомалимумаба и отсутствием эффективности. Побочные эффекты наблюдались во всех группах, получающих препарат. Было сообщено о случаях пневмонии, сепсиса, реактивации очагов туберкулеза, повышении риска малигнизации и одной смерти. Такие же нежелательные побочные эффекты были получены при назначении анти-TNF- α терапии при хронических обструктивных заболеваниях легких. Таким образом, если будет выявлена подгруппа, в которой анти-TNF- α терапия будет эффективна, необходимо будет проводить исследования с целью снижения побочных эффектов [16, 17].

Другие потенциальные цитокины

Некоторые другие цитокины, вовлеченные в патогенез тяжелой астмы, могут быть перспективными целями терапии. Большой интерес вызывает идентификация Th17 клеток. Экспрессия IL-17A и F повышена при тяжелой астме. Th2 ответ дополняется IL-25 (IL-17E), IL-31 и IL-33, в данный момент эти цитокины рассматриваются как потенциальные цели терапии. По мере расширения наших знаний в области цитокинов в развитии тяжелой астмы увеличится число потенциальных терапевтических целей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивые результаты анти-цитокиновой терапии тяжелой астмы свидетельствуют о важности изучения гетерогенности заболевания и взаимоотношений между легочным воспалением, клеточным и молекулярным дисбалансом и клиническими проявлениями заболевания. Анти-IL-5 терапия показывает, что эозинофильное воспаление играет центральную роль в обострении заболевания. Снижение ли эозинофильного воспаления в ответ на анти-IL-5 терапию убирает причину обострений или понижается сам риск возникновения обострения в ответ на триггеры, например, инфекцию – неизвестно. Напротив, TNF- α играет важную роль в развитии гиперреактивности дыхательных путей. В связи с этим, в клинических исследованиях в будущем должны быть соблюдены более четкие критерии оценки эффективности для различной цитокинотерапии. Анти-TNF- α терапия обозначила важность расчета риска побочных эффектов и подтвердила, что безопасность должна стоять на первом месте в развитии новых лекарственных средств. Недостаточная безопасность анти-TNF- α препаратов в лечении хронических обструктивных заболеваний легких подорвала веру в их потенциальную эффективность, которая

была показана в некоторых первоначальных исследованиях. Развитие и введение в практику биомаркеров позволит исследователям выбрать более подходящих пациентов для лечения этими высокоспецифичными биологическими препаратами. Сейчас мы движемся к парадигме направленной «пациент-специфичной» терапии и возможности лечить пациентов комбинацией биологических препаратов. Увеличивающееся число биологических препаратов на стадии ранних клинических исследований означает, что в скором будущем мы, возможно, приблизимся к решению загадки тяжелой неконтролируемой, стероидрезистентной бронхиальной астмы и сможем предложить пациентам новые методы лечения. Вследствие наших первоначальных, возможно, чересчур оптимистичных воззрений на анти-цитокиновую терапию или, быть может, из-за биологического избытка целей, в которые мы попадаем, целясь в один цитокин, антицитокиновая терапия при бронхиальной астме, обещая много, принесла мало результатов, не оправдав наши надежды. Сейчас мы находимся на пороге понимания места биологических препаратов в лечении тяжелой астмы. Ближайшие несколько лет, по-видимому, покажут, станет ли цитокиновая и антицитокиновая терапия бронхиальной астмы реальностью в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kips J.C.. Cytokines in asthma. ERS Journals Ltd 2001.
2. Desai D., Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *Clinical and Experimental Immunology*, 2009 158: 10–19.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.. Цитокины, Спб, 2008
4. Buc M. et al Immunopatogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol ther exp*, 2009
5. Yui-Hsi Wang, Yong-Jun Liu The IL- 17 cytokine and their role in allergic inflammation *Current opinion in Immunology*, 2008
6. Barret N, Austen KF Innate cells and T Helper 2 Immunity in airway inflammation, *Immunity*, 2009
7. Lloyd C. M., Hawrylowicz C. M. Regulatory T cells in asthma. *Immunity*. 2009 Sep 18;31(3):438-49
8. Holgate S Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease *Cytokine*, 2004.
9. O'Byrne P, Cytokines or their Antagonists for the treatment of asthma. *Chest*, 2006
10. Haldar et al. Mepolizumab and exacerbations of eosinophilic refractory asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84
11. Borish LC et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1816-23;
12. Wenzel S, et al. Effect of an IL-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370: 1422-31
13. Holgate S, Novel targets of therapy in asthma, *Current opinion in pulmonary medicine*, 2009
14. Desai D, Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *The journal of Translational Immunology*, 2009.
15. Wenzel SE, Barnes PJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:549-58.
16. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2007 Jun;7(3):279-8.
17. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008