

А.Г.Кадушкин, А.Д.Таганович, Н.Д.Таганович

Целесообразность и перспективы применения антицитокиновой и иммунокорригирующей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

УО "Белорусский государственный медицинский университет": 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

A.G.Kadushkin, A.D.Taganovich, N.D.Taganovich

Reasonability and perspectives of anti-cytokine and immune correcting therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, cytokines, chemokine receptors, regulatory T-lymphocytes, Th17 cells.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, цитокины, хемокиновые рецепторы, регуляторные Т-лимфоциты, Th17-клетки.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Считается, что в течение жизни 27,6 % людей подвержены риску развития ХОБЛ [2]. Помимо социальных проблем, ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб. В Российской Федерации минимальная стоимость лечения 1 пациента с ХОБЛ составляет 9 800 рублей в год [3]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ [1]. Другие случаи заболевания обусловлены длительным контактом с профессиональной пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива, бронхиальной астмой, туберкулезом легких [4].

Лечение ХОБЛ существенно затруднено. На современном этапе лекарственная терапия этого заболевания включает коротко- и длительно действующие β_2 -адреномиметики и М-холиноблокаторы, а также ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [5]. Применение их снижает выраженность симптомов заболевания, улучшает качество жизни, уменьшает частоту обострений и уровень смертности [6–8]. Однако ни один из препаратов в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить прогрессирующее снижение функции легких [1]. К тому же применение иГКС повышает риск развития пневмонии, а их отмена может приводить к обострениям ХОБЛ [9, 10]. Поэтому в настоящее время не прекращаются исследования, направленные на разработку новых лекарственных средств. Эти исследования идут одновременно в нескольких направлениях: совершенствуются существующие классы препаратов (β_2 -адреномиметики, М-холиноблокаторы, иГКС и их комбинации, метилксантины, ингибиторы

фосфодиэстеразы-4, муколитические средства); разрабатываются никотинзамещающие, антицитокиновые и иммунокорригирующие препараты, антиоксиданты, ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала, антипротеиназы; обсуждается и исследуется возможность применения при ХОБЛ статинов, активаторов никотинамидадениндинуклеотид-зависимой деацетилазы *Sirtuin 1* (SIRT1) – средств, влияющих на регенерацию клеток легких (ретиноевая кислота и ее производные) [11–13].

Их действие направлено на различные молекулярные механизмы, вовлеченные в формирование хронического воспалительного процесса в легочной ткани. В частности, антицитокиновые и иммунокорригирующие препараты способны восстанавливать баланс цитокинов, тем самым регулируя патологические процессы. Предполагается, что эти препараты могут предотвращать естественное прогрессирование данного заболевания [11–13].

Целью настоящего обзора явилась попытка суммирования имеющихся сведений о некоторых молекулярно-клеточных участниках развития ХОБЛ для оценки перспективы проведения антицитокиновой и иммунокорригирующей терапии при лечении этого заболевания.

Патогенетические аспекты участия клеток крови в развитии ХОБЛ

Вредные частицы сигаретного дыма, производственной пыли и химикатов, дыма биоорганического топлива, поступающие в легочную ткань, вызывают воспаление, которое сопровождается активацией альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток воздухоносных путей. Эти клетки синтезируют

молекулы адгезии, хемокины, ростовые факторы и другие цитокины, принимающие участие в привлечении нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов из крови в дыхательные пути, в которых CD8⁺ Т-лимфоциты секретируют цитотоксические гранулы, содержащие белки перфорин и гранзим В. Эти белки вызывают мембранолизис клеток легких и их апоптоз [14].

Макрофаги и нейтрофилы, попадая в легкие, служат источником ферментов (матриксных металлопротеиназ, катепсинов, эластазы), активных форм кислорода, воспалительных цитокинов. Ферменты нейтрофилов и макрофагов в состоянии деградировать почти все компоненты внеклеточного матрикса в легочной ткани. Активные формы кислорода могут повреждать кровеносные сосуды и внеклеточный матрикс, стимулировать слизеобразование, ингибировать антипротеазы, вызывать апоптоз клеток, оказывать регуляторное воздействие на клеточную пролиферацию [15]. Результатом такого действия Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов является фиброз и утолщение дистальных бронхов (хронический бронхит) и деструкция альвеолярных перегородо-

док (эмфизема), что проявляется ограничением скорости воздушного потока.

Ингибиторы воспалительных цитокинов разрывают патологическую цепочку событий при ХОБЛ (рис. 1). Они снижают активацию и способность к миграции нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов, могут вызывать их апоптоз в периферической крови [11–13], что, в конечном счете, замедляет приток клеток в очаг воспаления в легких.

Ингибиторы интерлейкина-1 β

Интерлейкин 1 β (IL-1 β) стимулирует секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), причастных к развитию ХОБЛ [16]. Поэтому предполагалось, что IL-1 β усиливает воспалительный процесс при данном заболевании. Однако в проведенном ранее исследовании его концентрация не различалась у курящих пациентов с ХОБЛ и курильщиков без таковой. Эти данные позволяют усомниться в патологической роли IL-1 β , тем более что человеческие моноклональные антитела к IL-1 β

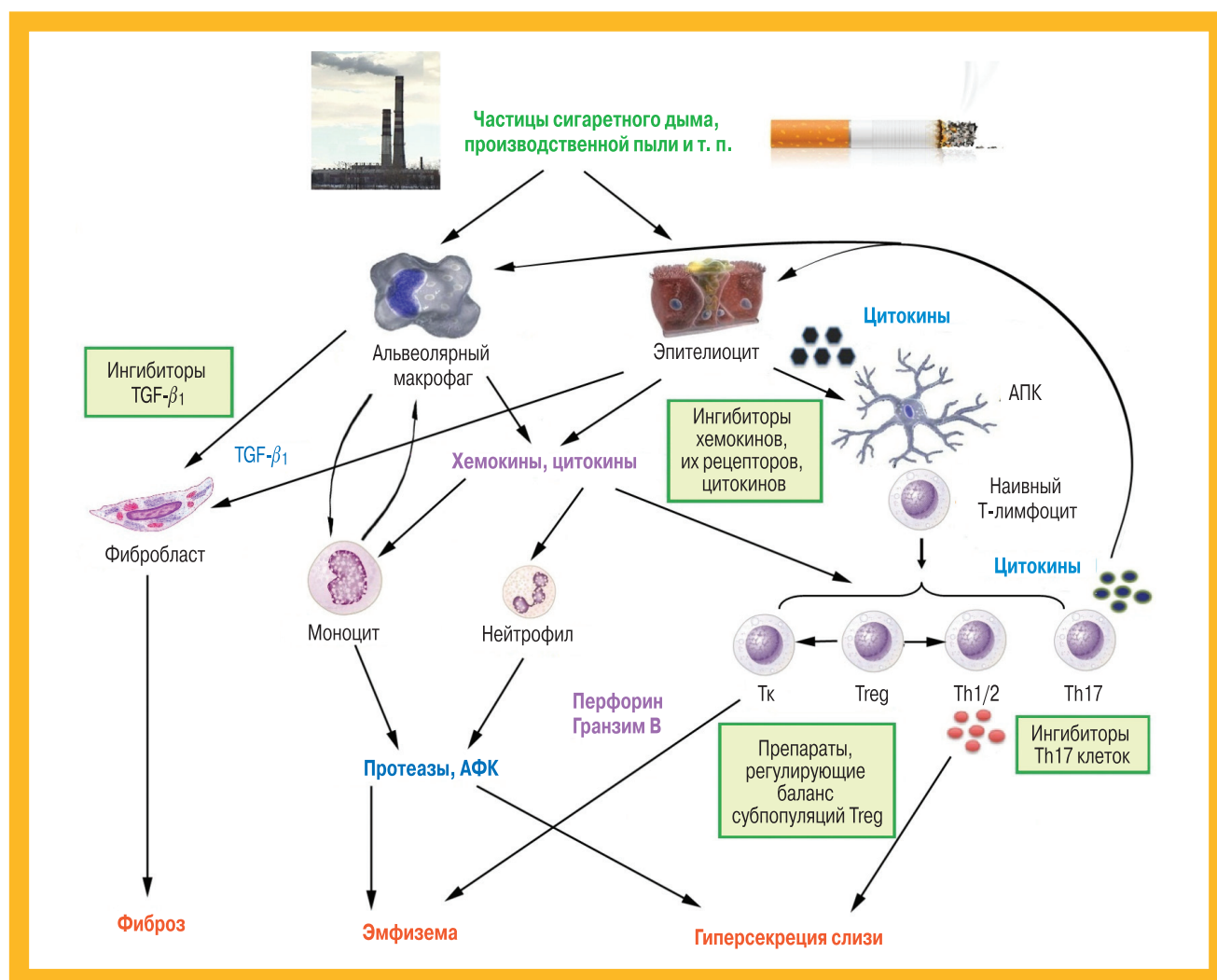


Рис. 1. Предполагаемая схема звеньев патогенеза ХОБЛ, прерываемых использованием антицитокиновых и иммунокорригирующих препаратов

Примечание: АПК – антигенпредставляющая клетка; Тк – цитотоксический (CD8⁺) Т-лимфоцит; Th1/2 – Т-хелперы 1-го и 2-го типов.

(канакинумаб) не были эффективны у курящих пациентов с ХОБЛ [17].

Ингибиторы IL-8 и его рецепторов

IL-8 представляет собой молекулу, имеющую 2 цистеиновых остатка, разделенных любым аминокислотным остатком (СХС-хемокин). Взаимодействие IL-8 с рецептором CXCR1 на поверхности нейтрофилов приводит к активации и дегрануляции этих клеток, а связывание с рецептором CXCR2 способствует их миграции [18]. В периферической крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ обнаружено повышение концентрации IL-8 по сравнению с соответствующими группами здоровых людей. В другом исследовании обнаружено повышение уровня IL-8 в мокроте курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [19]. Исходя из представленных данных, логично предположить, что блокирование активности IL-8 у пациентов с ХОБЛ могло бы снизить миграцию нейтрофилов из крови в легкие, а также ингибировать их активацию и дегрануляцию. Это предотвратило бы высвобождение нейтрофильной эластазы — фермента, вовлеченного в деградацию альвеолярных стенок при эмфиземе [20].

Использование антител к IL-8 *in vitro*, действительно, приводило к ингибированию связывания рецепторов IL-8 нейтрофилов со своим цитокином, подавлению активации нейтрофилов и блокировало хемотаксис нейтрофилов [21]. Однако клиническими исследованиями было показано, что антитела к IL-8, хотя и снижали выраженность одышки, не оказывали влияния на функцию легких, состояние здоровья и результаты теста с 6-минутной ходьбой у курящих пациентов с ХОБЛ [22].

Другим типом препаратов для подавления активности IL-8 могут считаться антагонисты рецепторов CXCR1 и CXCR2. В настоящее время проведены клинические исследования фазы I / IIa, в которых продемонстрирована определенная клиническая и лабораторная их эффективность при ХОБЛ, в частности, препаратов AZD8309 [23], AZD5069 [24], SCH527123 [25], SB656933 [26]. Кроме того, проведены доклинические исследования антагонистов рецепторов CXCR2 — SB468477 и SB332235, в которых удалось показать их значительную способность ингибировать активацию и хемотаксис нейтрофилов. Следует заметить, что клинических исследований, подтверждающих эффективность этих препаратов у больных ХОБЛ, пока не проводилось [27]. Однако экспериментальные наработки служат весомым аргументом в пользу перспективности подобных исследований.

Ингибиторы TNF- α

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) является одним из первых цитокинов, на активность которого при ХОБЛ проводились попытки воздействовать медикаментозно. Основанием для этого служило несколько обстоятельств: во-первых, уже было известно, что

TNF- α может принимать участие в молекулярных событиях, характерных для ХОБЛ. Так, TNF- α увеличивает секрецию MMP макрофагами, а IL-8 — нейтрофилами и эпителиальными клетками воздухоносных путей [28]. Также сообщалось, что уровень TNF- α повышен в мокроте курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [19]. Во-вторых, на высокую вероятность успешного применения ингибиторов TNF- α при ХОБЛ указывало то, что назначение препаратов антител к TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб) и этанерцепт (2 молекулы человеческого растворимого рецептора TNF- α , соединенные с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина-G1) при других хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит — РА, бронхиальная астма, болезнь Крона, язвенный колит) оказалось эффективным [29–31]. Однако блокада активности TNF- α с помощью инфликсимаба с использованием тех же доз, которые были эффективны при лечении пациентов с РА, не дала положительного результата у курящих пациентов с ХОБЛ [32].

Частично неудача была связана с тем, что инфликсимаб, ингибируя продукцию TNF- α , опосредованно повышает экспрессию гена молекулы адгезии PECAM-1 (*Platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), что может усиливать воспаление в легких [33]. Другая причина безуспешного применения инфликсимаба может быть связана с результатами измерения концентрации TNF- α в периферической крови пациентов с ХОБЛ. Так, по данным *S.I. Rennard et al.*, уровень TNF- α до и после лечения инфликсимабом у курящих пациентов с ХОБЛ не изменялся и был близок к нормальным показателям концентрации этого цитокина в крови здоровых людей (сравнение с контрольной группой курящих людей в исследовании не проводилось) [32].

Согласно полученным данным, уровень TNF- α в периферической крови курильщиков с ХОБЛ вообще не отличался от такового у курящих здоровых людей [34], однако имел место более высокий уровень TNF- α в плазме крови некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоровыми людьми. Подобные данные могли бы послужить основанием для исследования эффективности применения антител к TNF- α у этой категории пациентов. Однако, поскольку TNF- α принимает участие в защите организма от вирусных инфекций, назначение антител к нему может спровоцировать развитие инфекционных осложнений [35]. Действительно, у больных ХОБЛ, которые проходили терапию антителами к TNF- α , часто развивались пневмония и злокачественные новообразования дыхательных путей [32]. Поэтому клинические исследования этого препарата рекомендуется проводить с особой осторожностью.

Ингибиторы TGF- β_1

TGF- β_1 принимает участие в привлечении макрофагов в дыхательные пути при ХОБЛ [36]. Вместе с фактором роста соединительной ткани (*Connective*

Tissue Growth Factor — CTGF) этим цитокином стимулируется активация и пролиферация фибробластов и усиливается синтез коллагена [37], что может способствовать развитию фиброза и сужения периферических дыхательных путей при ХОБЛ [38]. Показано, что TGF- β_1 снижает количество β_2 -адренорецепторов и их чувствительность к β_2 -агонистам [39, 40]. Кроме того, TGF- β_1 повышает экспрессию молекулы адгезии PECAM-1 и активирует экспрессию MMP-9 [33, 38]. У курящих пациентов с ХОБЛ экспрессия TGF- β_1 в эпителии бронхиол и альвеол возрастала по сравнению с курящими здоровыми людьми [36, 41]. Уровень TGF- β_1 также повышался в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [42]. Эти сведения обосновывают целесообразность поиска лекарственных средств, способных замедлять прогрессирующее снижение функции легких при ХОБЛ, среди ингибиторов TGF- β_1 .

При моделировании бронхиальной астмы у крыс ингибитор киназы рецептора 1-го типа TGF- β (SD-208) устранял бронхиальную гиперреактивность и уменьшал воспаление дыхательных путей [43]. Клинические исследования этого препарата пока не проводились, но запланирована серия исследований, касающихся изучения безопасности и эффективности применения антител к TGF- β (фрезолимуаб) у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, системной склеродермией и раком молочной железы [44–46]. Результаты переносимости данного препарата, очевидно, позволят оценить возможность проведения подобных исследований у пациентов с ХОБЛ.

Ингибиторы PECAM-1

Молекула адгезии PECAM-1 участвует в диапедезе лейкоцитов, т. е. перемещении этих клеток из сосудистого русла в очаг воспаления через эндотелий и субэндотелиальный матрикс [47]. Эта молекула экспрессируется клетками крови (тромбоцитами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами) и эндотелиальными клетками. Концентрация растворимой формы PECAM-1 в сыворотке крови курящих пациентов с ХОБЛ выше, чем у курящих здоровых людей [48]. Кроме того, у курящих пациентов с ХОБЛ повышено количество циркулирующих в крови эндотелиальных микрочастиц, содержащих PECAM-1, по сравнению с курящими здоровыми людьми. Причем количество этих микрочастиц у больных ХОБЛ возрастает с увеличением тяжести ограничения скорости воздушного потока [49].

Исследования у животных показали, что блокирование PECAM-1 приводит к снижению воспалительной реакции. В частности, при моделировании РА у мышей ингибирование PECAM-1 с помощью химерного белка, состоящего из мышиной молекулы PECAM-1 и Fc-участка человеческого иммуноглобулина-G1, значительно уменьшало воспаление и предотвращало деструкцию хрящевой и костной ткани [50]. А при моделировании инфаркта миокар-

да у крыс антитела к PECAM-1, блокируя перемещение нейтрофилов в миокард, значительно снижали размеры очага некроза [51].

Логично полагать, что препараты, снижающие активность PECAM-1, могли бы использоваться для лечения пациентов с ХОБЛ. Будущие исследования позволят подтвердить или опровергнуть данное предположение.

Ингибиторы рецепторов CXCR3

Взаимодействие хемокиновых рецепторов CXCR3 со своими лигандами на поверхности Т-клеток стимулирует миграцию лимфоцитов из кровотока в легкие, где они участвуют в формировании воспалительной реакции. Известно, что с CXCR3-рецепторами специфически взаимодействуют белки CXCL9, CXCL10 и CXCL11 [52]. Данные проведенного ранее исследования свидетельствуют об увеличении в кровотоке пациентов с ХОБЛ популяции Т-лимфоцитов, обладающих рецепторами CXCR3, что проявляется в равной степени у курящих и некурящих пациентов [53].

Т-лимфоциты, привлеченные в легкие, причастны к апоптозу клеток [15]. Поэтому с уменьшением количества Т-клеток, мигрирующих в направлении очага воспаления, связывают один из подходов к разработке патогенетической терапии этого заболевания [12], который сводится к ингибированию хемокиновых рецепторов. О реальности подобного подхода свидетельствуют результаты исследования, в ходе которого было показано, что внутривенное введение специфических агонистов хемокинового рецептора CXCR3 (PS372424) ингибирует миграцию Т-клеток в направлении хемокинов синовиальной жидкости у пациентов с активным РА [54]. В другой лаборатории связывание CXCR3-подобного протеина CCX-CKR с хемокинами приводило к ингибированию хемотаксиса Т-лимфоцитов, опосредованного рецепторами CXCR3 (рис. 2) [55].

Другим подходом к ингибированию перемещения Т-клеток посредством CXCR3-рецепторов является блокирование активности лигандов этого рецептора. В настоящее время уже разработан препарат MDX-1100, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к CXCL10. MDX-1100 связывает CXCL10 с высокой афинностью. При

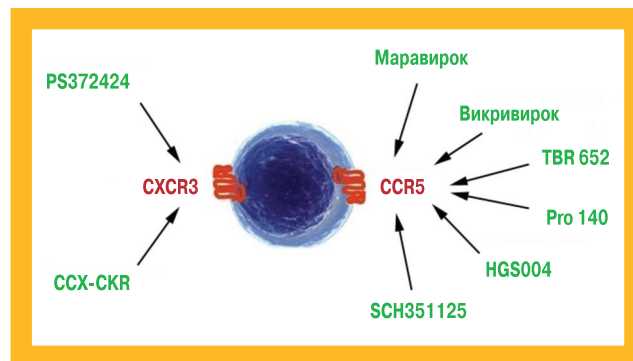


Рис. 2. Ингибиторы хемокиновых рецепторов лимфоцитов

этом он не взаимодействует с рецептором CXCR3 и другими его хемокинами — CXCL9 и CXCL11 [56]. Завершено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность MDX-1100 у пациентов с РА. Эффект был выше в группе пациентов, получавшей MDX-1100, чем в группе плацебо. При этом тяжелых побочных эффектов не отмечено [56]. До настоящего времени отсутствует какая-либо информация о проведении клинических исследований этого препарата у пациентов с ХОБЛ.

Ингибиторы рецепторов CCR5

Другим видом хемокиновых рецепторов, принимающих участие в перемещении Т-клеток из крови в легкие при ХОБЛ, являются рецепторы CCR5. Для этих рецепторов хемокинами являются белки CCL3, CCL4 и CCL5 [52]. Как показали результаты данного исследования, у курящих пациентов с ХОБЛ было выявлено увеличение относительного количества CCR5-содержащих Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми курильщиками. Большой процент Т-клеток, обладающих рецепторами CCR5, имел место и в крови у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими людьми [53].

Препараты, ингибирующие хемокиновые рецепторы CCR5, уже нашли применение при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита у инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Используются антагонисты рецепторов CCR5 (маравирик) [57]. В I–III фазах клинических исследований находятся другие антагонисты этих рецепторов (викривирок, TBR652) и антитела к ним (Pro 140, HGS004) [58]. У пациентов с РА и псориазом был испытан препарат SCH351125, также принадлежащий к классу антагонистов рецепторов CCR5 [59, 60]. Следует ожидать, что хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов разработанных ингибиторов рецепторов CCR5 будут стимулировать начало их исследований для применения у пациентов с ХОБЛ.

Ингибиторы рецепторов CCR2

Рецепторы CCR2, связываясь с лигандом MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) на поверхности моноцитов, участвуют в их миграции из крови в легкие пациентов с ХОБЛ [16]. Установлено, что концентрация MCP-1 увеличена в индуцированной мокроте и сыворотке крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [61, 62]. Обнаружена повышенная экспрессия рецептора CCR2 в макрофагах и его хемокина MCP-1 в эпителиальных клетках бронхоиол курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [63]. Исследователей привлекает идея ингибирования перемещения моноцитов из крови в легкие, поэтому антагонисты рецепторов CCR2 и их низкомолекулярные ингибиторы рассматриваются как потенциальные средства для лечения ХОБЛ и в насто-

ящее время находятся на стадии клинического исследования [13, 64].

Препараты, корригирующие баланс субпопуляций Treg

Treg осуществляют своеобразный "надзор" за эффекторными Т-лимфоцитами, регулируя их функцию [65]. Они способны ингибировать пролиферацию, активацию и вызывать апоптоз других Т-клеток. Продемонстрировано, что у курящих пациентов с ХОБЛ доля Treg была существенно выше, чем у курящих людей без таковой. У некурящих пациентов с ХОБЛ также был увеличен процент этих клеток по сравнению со здоровыми некурящими людьми [66].

Недавними исследованиями показано, что популяция Treg гетерогенна и состоит из 3 субпопуляций: CD25⁺CD45RA⁺ — покоящиеся Treg (rTreg), CD25⁺CD45RA⁺ активированные Treg (aTreg) и CD25⁺CD45RA⁺ Treg, секретирующие цитокины (Fr III) [67]. У курящих пациентов с ХОБЛ обнаруживалось снижение доли rTreg и aTreg, обладающих противовоспалительными свойствами, и увеличение процента провоспалительных Fr III-лимфоцитов по сравнению с курящими здоровыми людьми [68]. Предполагается, что одним из возможных направлений будущих исследований по фармакотерапии пациентов с ХОБЛ может быть поиск лекарственных средств, способных регулировать баланс провоспалительных и противовоспалительных субпопуляций Treg. Компонентами таких препаратов могли бы стать плоды папайи и катехины зеленого чая, на что, в частности указано в результате исследований, в которых была продемонстрирована способность плодов папайи (*Carica papaya*) и эпигаллокатехин-3-галлата регулировать количество Treg у здоровых людей [69, 70].

Ингибиторы популяции Th17-клеток

К Th17-клеткам относятся CD4⁺ Т-лимфоциты, для которых характерна секреция IL-17A, IL-17F и IL-22 [71, 72]. Кроме того, IL-17 синтезируется естественными киллерами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и гранулоцитами. IL-17 опосредованно способствует привлечению нейтрофилов и лимфоцитов из крови в очаг воспаления в легких путем стимуляции секреции провоспалительных хемокинов IL-8, CCL20 и CXCL10 эпителиальными клетками воздухоносных путей и альвеолярными макрофагами [71, 73, 74]. Кроме того, этот цитокин стимулирует образование MMP-9 в клетках эпителия дыхательных путей [75]. Взаимодействие рецепторов, расположенных на макрофагах и дендритных клетках, с IL-17 стимулирует продукцию этими клетками TNF- α [76].

Сообщается, что у курильщиков с ХОБЛ было увеличено относительное количество Th17-лимфоцитов в периферической крови по сравнению со здоровыми курильщиками [77]. У курящих пациентов с ХОБЛ обнаруживалась обратная корреляционная связь между долей Th17-клеток крови и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁),

а также процентом Th17-лимфоцитов и отношением $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [77]. Увеличение относительного количества Th17-клеток в крови курящих людей предопределяло наличие и тяжесть ограничения скорости воздушного потока [77]. У курящих пациентов с ХОБЛ также повышен уровень IL-17A в периферической крови и мокроте по сравнению с курящими здоровыми людьми [78].

Результаты исследований служат веским аргументом в пользу перспективности изучения ингибиторов IL-17 и популяции Th17-лимфоцитов в изыскании новых стратегий лечения пациентов с ХОБЛ. Уже разработаны моноклональные антитела к IL-17, включая иксекизумаб (LY2439821) и секукинумаб (AIN457). Эти препараты сейчас проходят клинические испытания для лечения пациентов с РА, бляшечным псориазом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом [79, 80]. Предварительные результаты (I–III фазы клинических исследований) свидетельствуют о высокой эффективности применения иксекизумаба и секукинумаба при данных заболеваниях.

Другой подход к блокированию синтеза IL-17 связывают с ингибированием IL-23, поскольку этот цитокин способствует развитию и активации популяции Th17-клеток [71, 72, 79]. Для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью бляшечного псориаза в РФ и Беларуси официально зарегистрирован препарат устекинумаб, представляющий собой моноклональные антитела к общей субъединице p40 в составе IL-23. Устекинумаб блокирует биологическую активность IL-23 и вызываемую этим цитокином внутриклеточную передачу сигнала, что, как следствие, снижает синтез IL-17. Эффективность этого лекарственного средства для лечения псориаза была доказана в клинических рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с уровнем доказательности A [81, 82].

Несмотря на перспективность такого подхода к лечению, существует опасение, что применение ингибиторов IL-17 и популяции Th17-клеток может привести к развитию обострений у пациентов с ХОБЛ. Это обусловлено тем, что IL-17 и IL-22 способны индуцировать экспрессию противомикробных пептидов (β -дефензинов, белков семейства S100), необходимых для защиты слизистых оболочек воздухоносных путей от бактериальной инфекции, в частности, грамотрицательной бактерии *Klebsiella pneumoniae* [83]. Бактериальные возбудители, как известно, занимают ключевое место в развитии обострений ХОБЛ.

Заключение

Самые разные цитокины вовлечены в рецептор-лигандные взаимодействия, которые опосредуют развитие хронического воспаления, склерозирования легочной ткани и прогрессирующее ухудшение дыхательной функции легких. Воздействие на эти взаимодействия с целью прерывания патологической

цепи молекулярных событий — передовой край лекарственной терапии. На сегодняшний день в стадии разработки находится ряд антицитокиновых и иммунокорригирующих препаратов, оказывающих влияние на спектр сложных лиганд-рецепторных взаимодействий иммунокомпетентных клеток друг с другом и с воспалительными медиаторами. Некоторые из них уже находят применение. Однако перспектива их использования для лечения ХОБЛ еще впереди.

Между тем предыдущий, не всегда положительный опыт создает предпосылки для совершенствования сложившихся методических подходов к разработке этих лекарственных средств: в частности, целесообразно включение в клинические исследования по фармакотерапии ХОБЛ некурящих пациентов в качестве отдельной группы. Поводом к такому шагу являются результаты недавних исследований по эпидемиологии, в которых было продемонстрировано, что около 50 % пациентов с ХОБЛ никогда не курили [4, 84]. Уже доказано наличие молекулярно-клеточных особенностей развития этого заболевания у курящих и некурящих пациентов [66, 85]. Однако до настоящего времени практически во все исследования эффективности лекарственной терапии ХОБЛ были включены только курящие лица.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org>
2. Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P. et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378 (9795): 991–996.
3. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты. *Пульмонология* 2010; 4: 99–104.
4. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Лантева И.М. Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких у городских жителей Республики Беларусь. *Здравоохранение* 2013; 7: 21–25.
5. Tee A. A new gold standard — pharmacological interventions of COPD. *Singapore Fam. Physician* 2013; 39 (2): 15–18.
6. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789.
7. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2008; 300 (20): 2407–2416.
8. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J. et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD003794.
9. van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1358–1363.
10. Crim C., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 641–647.

11. Barnes P.J. Development of new drugs for COPD. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20 (12): 1531–1540.
12. Kodgule R., Vaidya A., Salvi S. Newer therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Assoc. Physicians India* 2012; 60 (Suppl.): 8–13.
13. de Boer W.I., Yao H., Rahman I. Future therapeutic treatment of COPD: struggle between oxidants and cytokines. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2007; 2 (3): 205–228.
14. Platakis M., Tzortzaki E., Ryttilä P. *et al.* Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (2): 161–171.
15. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. *Воен. мед. журн.* 2012; 1: 132–138.
16. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (6): 631–638.
17. *ClinicalTrials.gov*. A randomized, double-blind, placebo controlled, exploratory study to assess the safety and efficacy of multiple doses of ACZ885 in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. 2011. Accessed 28/08/13 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00581945>
18. Murphy P.M. Neutrophil receptors for interleukin-8 and related CXC chemokines. *Semin. Hematol.* 1997; 34 (4): 311–318.
19. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. *et al.* Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (2): 530–534.
20. Nadel J.A. Role of neutrophil elastase in hypersecretion during COPD exacerbations, and proposed therapies. *Chest* 2000; 117 (5, Suppl. 2): 386s–389s.
21. Beeh K.M., Kornmann O., Buhl R. *et al.* Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B₄. *Chest* 2003; 123 (4): 1240–1247.
22. Mahler D.A., Huang S., Tabrizi M. *et al.* Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004; 126 (3): 926–934.
23. O'Connor B.J., Leaker B.R., Barnes P.J. *et al.* Inhibition of LPS-induced neutrophilic inflammation in healthy volunteers [abstract]. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (Suppl. 1): 209s.
24. Kirsten A.M., Förster K., Radeczky E. *et al.* The safety and tolerability of twice-daily oral doses of AZD5069, a novel CXCR2 antagonist, in patients with moderate-to-severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 546s.
25. Kanniss F., Khalilieh S., Ludwig-Sengpiel A. *et al.* SCH 527123, a CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced airway neutrophilia in healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (Suppl. 1): 209s.
26. Lazaar A.L., Sweeney L.E., MacDonald A.J. *et al.* SB-656933, a novel CXCR2 selective antagonist, inhibits ex vivo neutrophil activation and ozone-induced airway inflammation in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 72 (2): 282–293.
27. Chapman R.W., Phillips J.E., Hipkin R.W. *et al.* CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121 (1): 55–68.
28. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (34): 50s–59s.
29. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. *et al.* A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol. Assess.* 2006; 10 (42): III–IV, XI–XIII, 1–229.
30. Guo Y., Lu N., Bai A. Clinical use and mechanisms of infliximab treatment on inflammatory bowel disease: A recent update. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 581631.
31. Matera M.G., Calcetta L., Cazzola M. TNF- α inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (2): 121–128.
32. Rennard S.I., Fogarty C., Kelsen S. *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (9): 926–934.
33. Moriconi F., Malik I.A., Amanzada A. *et al.* The anti-TNF- α antibody infliximab indirectly regulates PECAM-1 gene expression in two models of in vitro blood cell activation. *Lab. Invest.* 2012; 92 (2): 166–177.
34. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. *et al.* COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2011; 12:146.
35. Kim S.Y., Solomon D.H. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nature Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (3): 165–174.
36. de Boer W.I., van Schadewijk A., Sont J.K. *et al.* Transforming growth factor β_1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1951–1957.
37. Wang Q., Usinger W., Nichols B. *et al.* Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenes. Tissue Repair.* 2011; 4 (1): 4.
38. Barnes P.J. New approaches to COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14 (94): 2–11.
39. Mak J.C., Rousell J., Haddad E.B. *et al.* Transforming growth factor- β_1 inhibits β_2 -adrenoceptor gene transcription. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000; 362 (6): 520–525.
40. Ishikawa T., Kume H., Kondo M. *et al.* Inhibitory effects of interferon-gamma on the heterologous desensitization of β_2 -adrenoceptors by transforming growth factor- β_1 in tracheal smooth muscle. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33 (6): 808–815.
41. Takizawa H., Tanaka M., Takami K. *et al.* Increased expression of transforming growth factor- β_1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1476–1483.
42. Mak J.C., Chan-Yeung M.M., Ho S.P. *et al.* Elevated plasma TGF- β_1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2009; 103 (7): 1083–1089.
43. Leung S.Y., Niimi A., Noble A. *et al.* Effect of transforming growth factor-beta receptor I kinase inhibitor 2,4-disubstituted pteridine (SD-208) in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 319 (2): 586–594.
44. *ClinicalTrials.gov*. Open label trial of anti-TGF-beta mab, fresolimumab, in systemic sclerosis – a phase one biomarker trial. 2012. Accessed 28/08/13 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01284322>
45. *ClinicalTrials.gov*. A Phase 2, multicenter, double-blind, parallel dosing, randomized study of fresolimumab or placebo in patients with steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. 2013. Accessed 28/08/13 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01665391>
46. *ClinicalTrials.gov*. Fresolimumab and radiotherapy in metastatic breast cancer. 2013. Accessed 28/08/13 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01401062>
47. Privratsky J.R., Newman D.K., Newman P.J. PECAM-1: Conflicts of Interest in Inflammation. *Life Sci.* 2010; 87 (3–4): 69–82.

48. *Blidberg K., Palmberg L., James A. et al.* Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir. Res.* 2013; 14: 47.
49. *Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al.* Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax* 2012; 67 (12): 1067–1074.
50. *Dasgupta B., Chew T., deRoche A. et al.* Blocking platelet / endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM) inhibits disease progression and prevents joint erosion in established collagen antibody induced arthritis. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 88 (1): 210–215.
51. *Gumina R.J., el Schultz J., Yao Z. et al.* Antibody to platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 reduces myocardial infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 1996; 94 (12): 3327–3333.
52. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Мед. журн.* 2012; 2: 139–144.
53. Кадушкин А.Г., Шман Т.В., Белевцев М.В. и др. Популяционная перестройка Т-лимфоцитов, содержащих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2013; 2: 41–45.
54. *O'Boyle G., Fox C.R., Walden H.R. et al.* Chemokine receptor CXCR3 agonist prevents human T-cell migration in a humanized model of arthritic inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109 (12): 4598–4603.
55. *Vinet J., van Zwam M., Dijkstra I.M. et al.* Inhibition of CXCR3-mediated chemotaxis by the human chemokine receptor-like protein CCX-CKR. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 168 (6): 1375–1387.
56. *Yellin M., Paliienko I., Balanescu A. et al.* A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2012; 64 (6): 1730–1739.
57. *Romero-Sanchez M.C., Machmach K., Gonzalez-Serna A. et al.* Effect of maraviroc on HIV disease progression-related biomarkers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (11): 5858–5864.
58. *Gilliam B.L., Riedel D.J., Redfield R.R.* Clinical use of CCR5 inhibitors in HIV and beyond. *J. Transl. Med.* 2011; 9 (Suppl. 1): 9s.
59. *van Kuijk A.W., Vergunst C.E., Gerlag D.M. et al.* CCR5 blockade in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (11): 2013–2016.
60. *de Groot M., Teunissen M.B., Ortonne J.P. et al.* Expression of the chemokine receptor CCR5 in psoriasis and results of a randomized placebo controlled trial with a CCR5 inhibitor. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299 (7): 305–313.
61. *Liu S.F., Chin C.H., Wang C.C. et al.* Correlation between serum biomarkers and BODE index in patients with stable COPD. *Respirology* 2009; 14 (7): 999–1004.
62. *Traves S.L., Culpitt S.V., Russell R.E. et al.* Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002; 57 (7): 590–595.
63. *de Boer W.I., Sont J.K., van Schadewijk A. et al.* Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD. *J. Pathol.* 2000; 190 (5): 619–626.
64. *Xia M., Sui Z.* Recent developments in CCR2 antagonists. *Expert Opin. Ther. Path.* 2009; 19 (3): 295–303.
65. *Ralainirina N., Poli A., Michel T.* Control of NK cell functions by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 144–153.
66. Кадушкин А.Г., Шман Т.В., Новиков В.П. и др. Особенности количественного изменения регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2013; 3: 25–30.
67. *Miyara M., Yoshioka Y., Kito A. et al.* Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009; 30 (6): 899–911.
68. *Hou J., Sun Y., Hao Y. et al.* Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in COPD. *Thorax* 2013. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201956.
69. *Abdullah M., Chai P.S., Loh C.Y. et al.* Carica papaya increases regulatory T cells and reduces IFN- γ ⁺ CD4⁺ T-cells in healthy human subjects. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55 (5): 803–806.
70. *Wong C.P., Nguyen L.P., Noh S.K. et al.* Induction of regulatory T cells by green tea polyphenol EGCG. *Immunol. Lett.* 2011; 139 (1–2): 7–13.
71. *Lane N., Robins R.A., Corne J.* Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells. *Clin. Sci.* 2010; 119 (2): 75–86.
72. *Louten J., Boniface K., de Waal Malefyt R.* Development and function of TH17 cells in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1004–1011.
73. *Jones C.E., Chan K.* Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene- α , and granulocyte- colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (6): 748–753.
74. *Kao C.Y., Huang F., Chen Y. et al.* Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK-in-dependent but MEK/NF-kappaB-dependent signaling pathway. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6676–6685.
75. *Chen Y., Thai P., Zhao Y.H. et al.* Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine / autocrine loop. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (19): 17036–17043.
76. *Hong S.C., Lee S.H.* Role of Th17 cell and autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease. *Immune Netw.* 2010; 10 (4): 109–114.
77. *Vargas-Rojas M.I., Ramirez-Venegas A., Limon-Camacho L. et al.* Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2011; 105 (11): 1648–1654.
78. *Zhang L., Cheng Z., Liu W. et al.* Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2013; 10 (4): 459–465.
79. *Tousssirot E.* The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2012; 11 (2): 159–168.
80. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. и др. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. *Науч.-практич. ревматол.* 2012; 52 (3): 75–82.
81. *Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1665–1674.

82. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1675–1684.
83. Aujla S.J., Chan Y.R., Zheng M. et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Med.* 2008; 14 (3): 275–281.
84. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374 (9691): 733–743.
85. Serapinas D., Narbekovas A., Juskevicius J. et al. Systemic inflammation in COPD in relation to smoking status. *Multidiscip. Respir. Med.* 2011; 6 (4): 214–219.

Информация об авторах

Кадушкин Алексей Геннадьевич – аспирант кафедры биологической химии УО "БГМУ"; тел.: (37517) 272-67-88; e-mail: kadushkyn@gmail.com
Таганович Анатолий Дмитриевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой биологической химии УО "БГМУ"; тел.: (37517) 272-67-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Таганович Наталья Дмитриевна – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии УО "БГМУ"; тел.: (37517) 207-37-40; e-mail: clin_farm@mail.ru

Поступила 04.09.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.24-036.12-085.275