**БІОЛОГІЧНА ТАРГЕНТНА ТЕРАПІЯ ТЯЖКОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

 *Макєєва Н.І, Бірюкова М.К., Алєксєєва Н.П., Малахова В.М., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М.*

Харківський національний медичний університет

Кафедра педіатрії № 2

На сьогоднішній день досягнуто певних успіхів у терапії астми, що дозволяє не тільки контролювати перебіг цього захворювання, але і запобігти прогресуванню, розвитку ускладнень. Однак близько 5-10% хворих залишаються рефрактерними до традиційної терапії. У них відзначається висока частота загострень, звернень за невідкладною медичною допомогою, госпіталізацій. Ці пацієнти мають тяжкий перебіг астми, що згідно з сучасними уявленнями та міжнародним рекомендаціям, вимагають терапії, відповідно до 4-5-ого ступенів терапії за GINA (Global Initiative for Asthma). За останні десятиріччя відбулися істотні зміни в патогенетичному підході до лікування астми. Створено нове покоління протиастматичних лікарських препаратів, т. з. "біомолекул". Молекули моноклональних антитіл відрізняються від традиційних стероїдів і бронхолітиків за структурою і функціями. Вони близькі до існуючих структур в організмі людини і спрямовані на ключові моменти патогенезу астми. Моноклональні антитіла можуть бути отримані декількома шляхами, в основі яких лежить одна технологія - рекомбінантна біоінженерія. Терапевтичними мішенями "біомолекул" є IgE, IL5, IL4, IL13, IL17, лімфоцити CD4 і TNFα.

Основою імунологічних порушень при астмі є домінування Th2-імунної відповіді. Th2 CD4 + клітини характеризуються високою експресією транскрипційного фактора GATA-3 і секрецією цитокінів Th2-профілю (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13). Ці цитокіни беруть участь у запуску IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості в нижніх дихальних шляхах. ІЛ-5 і ІЛ-13 обумовлюють формування еозинофільного запалення. А як відомо, еозинофільне запалення в дихальних шляхах корелює з тяжкістю астми. Каскад імунологічних реакцій, який викликаний Th2-цитокінами, призводить до маніфестації основних клінічних симптомів астми, а саме: бронхіальної гіперреактивності, обструкції бронхів і гіперсекреції слизу, - підтримує хронічний запальний процес, кінцевим етапом якого є ремоделювання бронхіальної стінки. Новий терапевтичний підхід до лікування тяжкої астми - це антицитокінова терапія.

Першим схваленим препаратом (FDA - Food and Drug administration, 2009р.) для лікування тяжкої IgE-обумовленої астми став Омалізумаб (Ксолар). Омалізумаб - це гуманізовані моноклональні антитіла до FceRI (Сe3) -зв'язуючого домену людських IgE. Селективно зв'язуючись із вільними молекулами IgE, омалізумаб перешкоджає їх зв'язку зі специфічними рецепторами і, перш за все, із високоафінними рецепторами (FceRI) на опаситних клітинах і базофільних лейкоцитах. Комплекс "анти-IgE-антитіло і IgE" пригнічує функціональну активність FcεRI, що значно знижує здатність ефекторних клітин до дегрануляції і подальшого вивільнення медіаторів алергічного запалення і, як наслідок, редукції самого запалення. В Україні препарат дозволений до застосування з 6-ти річного віку.

Меполізумаб (Нукала)- препарат гуманізуваних моноклональних антитіл, спрямованих проти ІЛ-5, який селективно інгібує еозинофільне запалення, зменьшує кількість еозинофілів як в мокроті, так і в крові. Зв'язуючись із ІЛ-5, меполізумаб перешкоджає його взаємодії з рецептором ІЛ-5R, таким чином блокуючи ефекти ІЛ-5. Меполізумаб є найбільш дослідженим анти-ІЛ-5-моноклональним препаратом. Він статистично значуще знижує рівень еозинофілії в органах, тканинах-мішенях, зменшує частоту загострень і госпіталізацій, сприяє суттєвому скороченню потреби в підтримуючої терапії глюкокортикостероїдами. Нукала був схвалений FDA в 2015 році для лікування тяжкої еозинофільної астми у пацієнтів від 12 років.

Реслізумаб - моноклональні антитіла до IL-5, і, так само як і меполізумаб, може запобігати його взаємодії з альфа-рецептором ІЛ-5 (IL-5Rα). Реслізумаб зареєстрований (FDA, 2016год) для застосування у дорослих з тяжкою еозинофільною астмою. У даний час для застосування у дітей препарат не схвалено. Бенралізумаб - моноклональні антитіла до альфа-рецептора ІЛ-5 (IL-5Rα), пригнічує сигнальний шлях ІЛ-5. Був зареєстрований для додаткової терапії тяжкої еозинофільної астми у дорослих (EMA - European Medicines Agency) та дітей із 12 років (FDA).

Лебрікізумаб - моноклональні антитіла класу IgG4, спрямовані проти IL -13. IL -13 впливає на різні клітини, в тому числі епітеліальні, стимулюючи їх до секреції матриксних протеїнів, одним із яких є періостін. Періостін стимулює епітеліальні клітини і фібробласти, знижує еластичність бронхіального епітелію і, мабуть, є важливим фактором у розвитку ремоделювання дихальних шляхів. Тралокінумаб - моноклональні антитіла до ІЛ-13, що належать до IgG4, які здатні пригнічувати гіперреактивність і еозинофілію дихальних шляхів, що було показано в доклінічних дослідженнях. Клінічні дослідження цих препаратів тривають.

Дупілумаб - повністю людські моноклональні антитіла до α-субодиниці ІЛ-4-рецептора, здатні блокувати активність як ІЛ-4, так і ІЛ-13. Дупілумаб вже схвалений FDA для лікування середньотяжкої і тяжкої астми у дітей з 12 років (2018 р), для лікування дітей 6-11 років із середньотяжким і тяжким перебігом атопічного дерматиту (2017р), а також для лікування дорослих з неконтрольованим хронічним перебігом риносинуситів з поліпами (2019 .).

Таким чином, біологічна таргетная терапія відкриває нові можливості терапії тяжкої неконтрольованої астми у дітей.