

© В.О. Стриж (29 вересня 2015). Дитяча астма: сучасний стан та нові способи лікування
[Електронний ресурс]. Режим доступу ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/strizh_2015.pdf

В. О. Стриж

ДИТЯЧА АСТМА: СУЧАСНИЙ СТАН ТА НОВІ СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури)

ДУ «Національний інститут фізичної та дихальної медицини ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Бронхіальна астма (БА) відома з давніх часів. Перші згадування про неї знайдені у працях видатного античного медика і філософа Аретей (Aretaeus), який практикував у Римі й Олександрії. Аретей вважав астму захворюванням робітників «пилових» галузей виробництва або таким, що виникає при застуді та в умовах високої вологості повітря або ж при каторжній праці. Із часом, через майже два тисячоліття, концепція БА змінилась: від уяви про єдину хворобу до гетерогенного її розуміння з наявністю різних клінічних форм, хоча й зі схожими провідними ознаками, як утруднене дихання й зворотня обструкція дихальних шляхів.

Поширеність астми серед дитячого населення в Європі почала зростати в другій половині 20-го століття й склала 1,6–28,0 % у розвинених країнах [5]. В Україні цей показник сягнув лише 0,6–0,56 %, що свідчить про недовиявлення хворих, а, отже і про наявний великий прошарок хворих дітей, які залишаються без адекватної медичної допомоги [41]. Тому, поряд із поширенням астми, погіршується й її клінічна структура, що робить надзвичайно актуальним пошук шляхів підвищення ефективності її лікування [29, 42].

У сучасних умовах стратегія лікування БА в дітей передбачає призначення базисної фармакотерапії та покроковий підхід, який орієнтується на тяжкість, рівень контролю захворювання та мінімізацію небажаних проявів ліків. Фармакологічна терапія включає лише рекомендовані препарати з доведеною ефективністю та високим профілем безпеки при тривалому застосуванні (GINA, 2015 р.): глюкокортикостероїди (ГКС) інгаляційні (ІКС) та системні, антагоністи лейкотриєнових рецепторів (АЛР), β_2 -агоністи тривалої дії (у дітей – короткої), комбіновані препарати, теofilіни пролонгованої дії [4]. Таке лікування у багатьох випадках, особливо за умови систематичного моніторингу перебігу БА, допомагає контролювати симптоми й дає змогу зменшити ризики прогресування патологічних змін, причому не лише в період загострення, але й впродовж фази ремісії [41]. Разом із тим, на думку більшості експертів схеми базисної терапії в межах одного «кроку» призначаються суб'єктивно, а в Міжнародному консенсусі з астми у дітей (International consensus on pediatric asthma – ICON) говориться, що навіть тривале застосування ІКС, незважаючи на їх суттєві переваги, не сприяє поліпшенню

природнього перебігу БА, біля 50 % хворих мають недостатню ефективність лікування, 5 % потребують високих доз ІКС, а 1 % – системних ГКС [1, 4, 5, 21, 29].

Метою ведення та лікування дітей, хворих на БА, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей» є усунення симптомів астми, контроль над перебігом захворювання, його підтримка та постійне оцінювання й чіткий моніторинг [41]. Утримання контролю над БА досягається поетапним добором режиму лікування, на що впливає ступінь тяжкості захворювання та принцип «step down»-терапії («крок донизу»). Лікування (препарати, які забезпечують контроль) складається з базисної фармакотерапії ІКС (у виключних випадках із системною дією), β_2 -агоністами поодиночі або в комбінаціях. Причому β_2 -агоністи тривалої дії не рекомендовані до застосовуватися без ІКС, а перевагу надають їх фіксованим поєднанням, які є найбільш ефективними в досягненні повного контролю над клінічними проявами астми, незалежно від тяжкості її перебігу: флютиказон + сальметерол, або будесонід + формотерол. Альтернативою на фоні β_2 -агоністів короткої дії, є АЛП, а у дітей молодших за 5 років, які не можуть приймати ІКС, антагоністи рецепторів лейкотриєнів є ефективним засобом першої лінії. Згідно протоколу в якості додаткової контролюючої терапії дітям з 6 років при тяжкому перебігу атопічної БА, яка недостатньо контролюється незважаючи на лікування відповідно V кроку терапії, призначаються моноклональні антитіла (омалізумаб, який блокує взаємодію IgE з високоафінними FcεR1-рецепторами).

Антилейкотриєнові препарати (АЛП), антагоністи рецептора цистеїнових лейкотриєнів 1-го типу CysLT₁, – монтелукаст, пранлукаст, зафірлукаст і інгібітор 5-ліпоксігенази – зилейтон) включені в покрокову терапію настанови GINA, де відмічено, що вони особливо ефективні при аспіриновій астмі та астмі фізичного навантаження, а також є альтернативною базисною терапією, коли пацієнт не може або відмовляється використовувати ІКС [4]. Для лікування персистуючої БА, починаючи з 2-го ступеня, пропонується застосування ІКС та / або АЛП у вигляді монотерапії або в комбінації, що дозволяє знизити гормональне навантаження [28].

Різні міжнародні настанови наголошують на певній групі препаратів при покроковій терапії. Так, наприклад, PRACTALL рівнозначно визначає роль ІКС і АЛП у терапії першого кроку. Того ж часу GINA віддає перевагу ІКС, японські рекомендації – АЛП, британські – кромонам, що черговий раз переконує у гетерогенності популяції пацієнтів з діагнозом БА [2, 41]. Отже, гетерогенність БА, незважаючи на те, що є визначені покрокові рекомендації, передбачає й диференційовані підходи до її лікування.

Щоб краще зрозуміти неоднорідність БА та причини недостатньої ефективності терапії світова наукова спільнота домовилася про концепцію фенотипування цієї хвороби: кожен

фенотип виникає на основі різних патологічних процесів – ендотипів (молекулярно-генетична основа фенотипу), які можуть по-різному реагувати на лікування [3, 4].

Фенотип визначили, як зовнішні характеристики, клініко-анамнестичні та функціональні ознаки, властиві хворобі на певній стадії розвитку, які формуються під впливом генотипу, опосередкованого низкою факторів довкілля та можливими взаємодіями між ними обома [1, 4, 7, 24]. Єдиної класифікації фенотипів БА у дітей поки не існує. Пропонуються різні варіанти в залежності від віку дитини, симптоматики, патогенезу, відповіді на лікування, за особливостями свистячого дихання (wheezing) тощо. Наприклад, згідно рекомендаціям GINA розрізняють декілька фенотипів астми: нічна, кашльова, аспірин-індукована, резистентна до лікування астма, астма фізичного навантаження; за клітинним складом індукованого мокротиння – еозинофільна та не еозинофільна. За характером запалення виділяють ще ендотипи – еозинофільний, не еозинофільний, змішаний і агранулоцитарний [4, 27].

Останніми роками зростає також інтерес до пошуку шляхів керування фенотипами БА, проте чітко визначеного підходу до лікування в залежності від фенотипових особливостей поки немає. Отже, сучасні уявлення про фенотипи, ендотипи та ефективність лікування дозволили виділити наступні варіанти БА:

- алергічна БА: еозинофільна, Th₂-обумовлене запалення, наявна чутливість до стероїдів, анти-IgE, IL-5, анти-IL-4/IL-13, алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ);
- ендогенна БА: еозинофільна, нейтрофільна, асоційована з аутоантитілами/суперантигенами, чутлива до стероїдів або резистентна до стероїдів;
- нейтрофільна БА: активація вродженого імунітету, збільшення живучості нейтрофілів, резистентність до стероїдів, чутливість до антиоксидантів/макролідів, TNF- α ;
- аспіринова БА: еозинофільна, порушення метаболізму ейкозаноїдів/чутливість до лейкотриєнів C₄, D₄, E₄, чутливість до стероїдів, АЛП;
- БА з ремоделюванням дихальних шляхів: дифузний ремоделінг, активація гладком'язевих клітин (Airway smooth muscle; ASM), порушення репаративних механізмів, цільова терапія: гладком'язеві клітини, ангиогенез [2, 41].

В уніфікованому протоколі лікування БА у дітей окремо описуються лише фенотипи аспіринової астми та астми фізичного навантаження. Астма фізичного навантаження виділяється в усіх рекомендаціях і пропонується наступна фенотипспецифічна фармакотерапія:

- препарати вибору – це АЛП; маркери їх ефективності: ранній вік, нетривалий період хвороби, підвищення у сечі LTE₄/NO; у дорослих – супутній алергічний риніт, молодий вік, коротка тривалість лікування БА, що передувала ІКС (але без комбінації із пролонгованими бронхолітиками);

– ІКС; маркер їх ефективності: ранній початок захворювання, більше характерний для алергічної, еозинофільної форми;

– анти-IL-9 – гуманізовані антитіла; маркер їх ефективності: вміст IL-9 [27, 40, 41, 44].

Добре відомий алергічний (еозинофільний) фенотип БА, класичний IgE-залежний, іноді називаний у літературі Th₂-БА, коли в патогенезі головна роль належить алергічному запаленню. Такі пацієнти добре відповідають на терапію ГКС, а перебіг астми в них вважається більш сприятливим [3]. Еозинофільний фенотип зустрічається практично в 50 % дорослих, що страждають на БА, є домінуючим у дошкільному віці та супроводжується підвищеним вмістом Th₂-цитокінів і продукцією IL-4, -3, 5, -6, -10, -13, -GM-CSF, експресуючих лігандів CD40, що є пусковим моментом для початку синтезу імуноглобуліну Е (IgE) В-клітинами. Основним цитокіном вважають IL-4, який забезпечує не лише перемикавання В-лімфоцитів на синтез IgE, але й ініціює вивільнення медіаторів, що викликають гострі алергічні прояви, бере участь у міграції еозинофілів через ендотелій, регулює слизову секрецію й диференцію Т-хелперів 2 типу (Th₂). IL-4, -9 і -13 відіграють ключову роль у трансформації фібробластів у міофібробласти, в тому числі у м'язах верхніх дихальних шляхів, що веде до підвищення астматичної готовності. Це пояснює недостатню ефективність інгаляційних ГКС і терапевтичної синергії між ними та β-агоністами тривалої дії [8, 23].

Дослідження генно-генних взаємодій при atopічних хворобах показали, що експресія цих хвороб пов'язана з комбінацією поліморфних варіантів генів, а збільшення ризику розвитку БА може бути при взаємодії трьох генів IL4, IL13 і STAT-6. З цього приводу ціла ланка наукових праць стосувалась корекції Th₂-відповіді – її перемикавання на Th₁, для чого використовували високоактивні імуностимулюючі олігонуклеотиди, інгібітори факторів транскрипції та антагоністи IL-4. Інгібітори IL-4, IL-5 (заміщені катехіни) в Індії, США, Мексиці вводять у вигляді сполуки або композиції пероральним, інтраназальним або інгаляційним шляхом [10, 19, 23, 40]. Антитіло, або імуноадгезин пептитіло, яке специфічно з'єднується з IL-9, -5, -4, -25, -33, -17RB і IgE, IL-4-receptor-alpha, IL-13-receptor-alpha і т.д., придатне для лікування БА у пацієнтів із підвищеним рівнем експресії гену POSTN. Виділена також композиція, що містить анти-IL-13 антитіло або антиген-зв'язуючу його частину, яка вводиться внутрішньовенно дозою 3 мг / кг [16, 20].

Створено нову лікарську форму на основі фрагменту олігонуклеотидної послідовності CpG-ODN (seqA) із вакцини проти кашлюку, який може інгібувати та попереджати й контролювати напад астми шляхом протекції Th₁-опосередкованого імунітету і запобігання або інгібування Th₂-залежних алергічних реакцій [12].

У патогенезі нейтрофільного фенотипу БА, порівняно з еозинофільним, більший вклад у розвиток запалення вносять Т-хелпери 17-го типу (Th₁₇-клітини), що продукують ІЛ-17, який спроможний індукувати експресію багатьох медіаторів запалення. Підвищена експресія ІЛ-17F у дихальних шляхах хворих на БА і його рівень корелюють із тяжкістю захворювання. Нещодавно було з'ясовано, що джерелом ІЛ-17F є не тільки Т-хелпери, але й бронхіальні епітеліальні клітини, а його синтез індукує ІЛ-33 [39]. Враховуючи це, розроблено інгібітор рецептору ІЛ-33, під впливом якого досягається зниження периваскулярного й перибронхіального запалення, гіперактивності бронхів [11].

Не еозинофільний фенотип астми обумовлений нейтрофільним запаленням і асоціюється із продукцією нейтрофілами еластази, α_1 -антитрипсину, ІЛ-8 та -17. До біомаркерів цього типу відносять індукцію NO-синтетази, рівень диметиларгінину в крові. Для такого фенотипу характерним є більш агресивний перебіг БА, що супроводжується деструкцією тканин і низькою відповіддю на гормональну терапію [3, 15, 18, 22]. У цьому випадку для терапії переважно використовують комбінації ІКС з інгаляційними β_2 -агоністами тривалої дії, що дозволяє поліпшити контроль БА, функцію легенів, знизити потребу в препаратах першої допомоги. Також застосовують комбінацію тривалої терапії макролідами й системного метилпреднізолону. Так досягається стероїдозберігаючий ефект, але причиною його може бути вповільнений метаболізм ГКС під дією макроліда. Відповідно, така комбінація навряд чи приведе до зниження небажаних ефектів ГКС [27].

Макроліди, поряд із базисною терапією ІКС та пролонгованими β_2 -агоністами, призначають у дітей для досягнення та утримання контролю БА з неконтрольованим перебігом також у випадках виявлення позитивних тестів на антитіла IgG, IgA до *Chlamydia pneumoniae* або IgG, IgM до *Mycoplasma pneumoniae*. При підвищенні в крові титрів IgG до *Toxocara canis* пропонують дегельмінтизацію [35].

Крім IgE-опосередкованих atopічних процесів у дітей буває розвиток алергічних станів, що спричинюються цитотоксичними реакціями (алергічні реакції з ушкодженням клітин крові), імунокомплексними реакціями (васкуліти, сироваткова хвороба), гіперчутливістю вповільненого типу (контактний дерматит, хронічний тяжкий atopічний дерматит), поєднаними імунопатологічними реакціями (гострі токсикоалергічні реакції). У таких випадках астма набуває особливо несприятливого перебігу. Тому Японія, виходячи з розуміння, що однією з причин тяжкої астми є резистентність до стероїдів, для лікування таких хворих запропонувала інгібітор фосфодіестерази 4 типу у вигляді препарату Тетоміласт (похідне тіазолу), який здатен інгібувати утворення активного кислороду, цитокінів, адгезію до ендотелію; має протизапальну дію. Тетоміласт, агоніст β_2 -адренергічних рецепторів і/або протизапальний стероїд можуть

уводитись одночасно, роздільно або послідовно. Комбінація тетоміласту, сальметеролу ксинофоату й флутиказону пропіонату представляється безпечною та ефективною терапією, що забезпечує контроль над гіперактивністю бронхів [21].

При ГКС-залежній БА пропонують внутрішньовенно вводити імуноглобулін сандоглобін-Р (джерело імуноглобулінів класу G) курсом 7 інфузій за півроку дозою 2 г/кг маси тіла раз на місяць. Така терапія безпечна й ефективна, дозволяє поліпшити якість життя і знизити залежність пацієнтів від ГКС. Проте через 12 місяців ефект лікування знижується [43].

Зважаючи на те, що ІКС є препаратами першої лінії, важливим є дослідження генетичних детермінант, що здатні змінювати чутливість до стероїдів. Зокрема, актуальним є вивчення однонуклеотидних поліморфізмів гену глюкокортикоїдного рецептора, особливо його найбільш поширеного VcII-поліморфізму [38].

За останні роки хоча й суттєво змінились підходи до лікування БА, актуальною залишається розробка нових алгоритмів диференційованого добору базисної протизапальної терапії. Так, наприклад, визначити режим базисної протизапальної терапії можна орієнтуючись на індекс тяжкості БА (ІТ), який обчислюють за відношенням індексу лабільності бронхів (ІЛБ, %) до провокуючої дози гістаміну (РС20Н, мг/мл) за формулою: $IT = ILB/PC20H$. Якщо ІТ становить 10 умовних одиниць і більше, спростовують легкий ступінь БА й у позаприступному періоді призначають ІКС або кромоліни [31].

Інший диференційований підхід до вибору об'єму базисної терапії БА передбачає визначення клінічних, функціональних, цитологічних, біохімічних, імунологічних маркерів активності алергічного запалення (МАА3), обчислення індексів (ІАА3) і ступеня (САА3) його активності. При 0-й САА3 проводять лікування, що відповідає I-му ступеню базисної протизапальної терапії БА; при 1-й САА3 – відповідно II-му; при 2-й САА3 – III-му, при 3-й САА3 – IV-му. Спосіб забезпечує диференційований підхід до вибору обсягу базисної терапії БА за рахунок точного діагностування ступеня активності алергічного запального процесу в стінці дихальних шляхів, що, у свою чергу, призводить до скорочення частоти нападів і тривалості загострень при більшій тривалості періоду ремісії БА [33].

Доцільність призначення і вибір групи протизапальних препаратів при легкій БА у дітей 6–7 років, наприклад, рекомендується встановлювали за результатами імуноферментного аналізу крові: якщо вміст лейкотриєнів C4/D4/E4 складає $(0,8 \pm 0,06)$ нг/мл та вище, то призначають антилейкотриєнові засоби, а якщо середній рівень лейкотриєнів C4/D4/E4 становить лише $(0,5 \pm 0,06)$ нг/мл – ІКС. Крім того, оскільки АЛП притаманна системна дія, на відміну від ІКС, то вони можуть позитивно впливати на алергічні прояви інших локалізацій – алергічний риніт, атопічний дерматит тощо [37].

Пероральні інгібітори лейкотриєнових рецепторів у комбінації з інгаляціями натрію кромоглікат – безпечна й ефективна альтернативна ГКС-терапії стабільної легкої й середньотяжкої персистоючої астми [44, 25].

Перспективним напрямком терапії при БА є анти-C5-терапія – пригнічення C1q субкомпонента C1 системи комплементу людини у вигляді комбінованого препарату. Мета – блокування продукції запальних медіаторів, оскільки каскад активації комплементу в остаточному підсумку веде до знищення клітин, розпізнаних як агресивні або патологічні, і розвитку реакцій запалення [9].

Окремий напрямок сучасних розробок відбувається під гаслом «єдині дихальні шляхи, одна хвороба». Так, датськими вченими запропоновано режими уведення декількох медикаментозних композицій при лікуванні або профілактиці персистоючої БА, яка поєднана з алергічним ринітом. Перший шлях уведення ліків – пероральний, другий – інтраназальний, третій – інгаляційний. Перша композиція містить антигістамінні (наприклад, лоратидин, дезлоратидин, фексофенадин, ебастин, мизоластин, меквітазин або цетеризин), антилейкотриєнові (монтелукаст, зафірлукаст або пранлукаст) або комбінації антигістамінних і АЛП. Другий активний склад може включати, наприклад, кортикостероїд (будесонід, флутиказона пропіонат, беклометазон, мометазон, флунизолід, триамцинолона ацетонід або циклесонід). Третя активна композиція – кортикостероїд того ж типу або комбінацію таких кортикостероїдів із β_2 -агоністами (сальметерол, формотерол). Комбінації препаратів, переважно фіксовані добові дози, рекомендують приймати в певній послідовності, у межах певного періоду часу шляхом уведення одноразово або двічі на день [13].

Отже, створення нових способів лікування враховує не лише гетерогенний характер патогенезу, але й проблеми резистентності БА до існуючих препаратів – розробляються комплементарні режими впливу (modes of action – MOAs). У рамках даної концепції ІКС можна застосовувати в комбінації з іншими засобами підтримуючої терапії – з різними MOAs, найбільш поширеними серед яких є агоністи β_2 -адренорецепторів короткої й тривалої дії, що підтвердили свою ефективність. Визнано за доцільне використовувати таргетні (від англ. «target» – мета, ціль) препарати – речовини, подібні до антитіл, які синтезуються імунною системою хворого, біологічні рекомбінантні препарати, а також – персоналізований підхід з урахуванням фенотипу хвороби та «селф-менеджмент» пацієнтів (самокерування) [28].

У відповідності до сучасних стандартів лікування БА, базисна контролююча протизапальна терапія призначається дітям із середньотяжким і тяжким перебігом персистоючої форми. Пацієнти з легкою формою БА можуть отримувати виключно симптоматичну терапію,

що значно зменшує ризик виникнення побічних ефектів та дозволяє досягти позитивного економічного результату [4].

Сучасна схема терапії БА передбачає застосування 3-х типів бронхорозширюючих препаратів: агоністи β -адренорецепторів (швидкої й пролонгованої дії); холінолітики (антагоністи мускаринових рецепторів); теофіліни (похідне пурину).

Добір бронхолітичного препарату може здійснюватись у диференційований спосіб в дітей із легким, середньотяжким або тяжким загостренням БА. Для цього обчислюють коефіцієнт пікової швидкості видиху, визначають рівень коефіцієнта вагосимпатичного балансу й обчислюють значення показника ризику кардіогемодинамічних порушень (ПКП) за певною математичною формулою. При значенні $ПКП < 0,34$ в періоді загострення захворювання обирають селективний β_2 -адреноміметик фенотерол. При $0,34 \leq ПКП \leq 0,46$ – м-холіноблокатор іпратропія бромід. У випадку $ПКП > 0,46$ – комбінований засіб іпратропія бромід + фенотерол. Спосіб забезпечує зниження кількості ускладнень із боку серцево-судинної системи [34].

Сьогодні найбільш перспективним напрямком підвищення ефективності фармакотерапії БА, особливо у дорослих, вважається застосування агоністів β_2 -адренорецепторів тривалої дії (тіотропія бромід) в інноваційній лікарській формі з високотехнологічним пристрійом доставки. Стійкий 24-годинний бронхолітичний ефект забезпечується завдяки пролонгованій блокаді M_3 -холіноорецепторів, що сприяє зниженню тонуусу гладком'язевих клітин, дилатації бронхів і, відповідно, стійкому й значному поліпшенню легеневиx функцій.

Винахідниками Великої Британії для лікування астми створено порошкову інгаляційну форму глікопиролату, що може призначатися в дитячому віці (2–12 років), оскільки позбавлена такого анти-мускаринового небажаного ефекту, як тахікардія [22].

Теофілін не рекомендується дітям із легким та середньотяжким загостренням астми, хоча його застосовують в умовах відділень реанімації або інтенсивної терапії у дітей із тяжким або загрозливим для життя бронхоспазмом, який не відповідає на максимальні дози бронходилататорів та системних стероїдів [41].

В дітей старших за 5 років при астмі фізичного навантаження в якості додаткової терапії до ІКС при недостатній їх ефективності дозволяються антихолінергічні бронхолітики або ксантини тривалої дії у низьких дозах; обов'язково за умови моніторингу рівня теофіліну в плазмі крові [41].

Вирішенням проблеми розширення арсеналу бронхолітичних засобів пропонується використання альтернативних фармакологічних мішеней. Так, Безкутів В. В. і Серков І. В. модифікували молекулу природнього простагландину E_2 й назвали нітропростоном. Проведені авторами додаткові дослідження на здорових добровольцях і пацієнтах з БА продемонстрували

більш високу біологічну активність нітропростону в якості бронхорозширюючого засобу, що не викликає помітних побічних ефектів [32].

Чимало пропозицій сучасної астмології стосується вдосконалення пристроїв доставки ІКС в легені, що особливо актуально для осіб із тяжкою та неконтрольованою БА, які потребують одночасного лікування інгаляційними й пероральними ГКС [42, 44]. Так, модернізація інгаляторів стосується підвищення концентрації лікарської речовини, яка повинна потрапити на поверхню бронхів. Наприклад, розроблено пристрій, який забезпечує вдихання аерозолу ГКС в нижні відділи легень в кількості приблизно від 400 до 4000 мікрограмів з надлишковим тиском 40 мбар або менше, що дає змогу знизити дозу пероральних стероїдів щонайменше на 30 % при тривалості терапії 1–18 тижнів [30].

Отже, ефективність 3-х різних основних класів препаратів для лікування астми – бета-агоністів, антагоністів лейкотриєнів і ІКС, – демонструє широку міжіндивідуальну мінливість форм БА зі значною кількістю невдалих спроб лікування.

Концепція теорії БА щороку поповнюється уявленнями про способи реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища при взаємодії з генами-кандидатами, в тому числі й тих, що визначають схильність до atopії. На відміну від хромосомних мутацій, генетичний поліморфізм проявляється в фенотипі не так чітко, однак часто призводить до появи білкових продуктів із дещо зміненими фізико-хімічними властивостями й, відповідно, параметрами функціональної активності клітин. Тому в багатьох наукових працях висвітлені розробки білкових біочипів, що дають змогу «зчитувати» функціональний стан сигнальних мереж і шляхів у клітинах, отриманих при біопсії тканин. Одержана «мікросхема» білкових мереж і їх функціональної активності може бути основою для добору індивідуалізованої терапії алергічних захворювань, у тому числі й БА [26].

Серед інноваційних біологічних засобів слід назвати препарати з гуманізованих моноклональних антитіл. Механізм таргетного впливу цих препаратів на IgE забезпечує високу ефективність їх застосування у хворих із тяжкими формами алергічної БА. На стадії клінічних випробувань перебувають препарати моноклональних антитіл, що впливають на такі цитокіни, як IL-5 (меполізумаб, бенралізумаб, реслізумаб) і IL-13 (лебрикізумаб, дупилумаб, тралокинумаб) [44, 28].

В 2006 році Нобелівська премія з фізіології й медицині була присуджена за відкриття РНК-інтерференції – нового механізму контролю активності генів. Це явище покладене в основу принципово нового терапевтичного підходу – цілеспрямованого «заглушіння» певних небажаних генів, що й було використано американськими вченими для створення композиції, що містить один або більше компонентів RNAi для лікування алергічного риніту та / або астми.

Компоненти композиції RNAi спрямовані на транскрипта, що кодує білок тол-подібних рецепторів TLR 1–9 та інших, і пропонуються в інгаляційній формі [15].

Більшість досліджень генетики БА проведено за кордоном (США, Франція, Велика Британія, Японія) і чимало з них спрямовані на вивчення ролі гену β_2 -адренергічного рецептора (ADR β_2) та його поліморфізмів, що асоційовані із несприятливим, неконтрольованим перебігом БА та недостатньо ефективними стандартними методами лікування. Встановлено, що поліморфізми Arg16Gly-ADRB2, Gly27Gln-ADRB2 гену ADRB2 впливають на загальну експресію β -рецепторів і є факторами ризику неконтрольованого перебігу БА у дітей [6, 7].

До кращого розуміння патогенезу БА і встановлення потенційно нових терапевтичних мішеней веде виявлення додаткової генетичної схильності при мутації за локусом ORMDL₅ на хромосомі 17q12-Q21 і при поліморфізмі хромосоми Iq31. Зазначені гени кодують певні білки, які беруть участь у регуляції гомеостазу кальцію і метаболізму сфінголіпідів, що впливає на ремоделювання дихальних шляхів і їх гіперреактивність. На основі таких даних розроблено спосіб лікування та профілактики астми, що включає введення ефективної кількості щонайменше одного інгібітору, який зменшує експресію генного продукту DENNDB1, тим самим зменшуючи симптоми, пов'язані з астмою [14].

Доведеним є факт, що використання загальноприйнятої базисної терапії у лікуванні БА не забезпечує нормалізації порушень функціонального стану геному. Тому Цимбаліста О. Л. зі співавторами розробили спосіб його корекції шляхом застосування препарату Кардонат у комплексі лікування БА у дітей [36]. Це стимулює метаболічні процеси, посилює синтез макроергічних сполук, зокрема, поповнення запасів аденозинтрифосфату в клітинах, що в свою чергу сприяє нормалізації активності різних етапів експресії генів. Останнє свідчить про покращення реалізації спадкової інформації в клітині, її функціонування та диференціювання.

Створено композицію анти-Dectin-1-специфічного антитіла (або його фрагменту), яка підвищує антиген-специфічну відповідь Т-клітин, що супроводжується підвищенням активності Th₁/Th₁₇ клітин і зменшенням активності Th₂-клітин. Для посилення Т-клітинних реакцій до композиції можуть бути включені TLR2 ліганди [18].

Розроблено іновачію, яка розкриває методи діагностики й лікування астми на основі виявлення ризику гаплотипів, пов'язаних з геном астми, що кодує кінази (MAP3K9). Синтезовано білок-інгібітор продукції кіназ – MLK1 [10].

Отже, індивідуальні особливості запального процесу, які на молекулярному рівні обумовлюють сумну непередбачуваність ефекту сучасної інгаляційної терапії, спонукають до молекулярного аналізу протеому, що дозволяє одержувати інформацію про безпосередні об'єкти впливу препаратів і може стати незамінним діагностичним інструментом для раціонального

добору базисної терапії БА, особливо її тяжких форм. Тому в сучасному напрямку фундаментальних досліджень все активніше ведуться роботи щодо пошуку та створенню біомаркерів для різних молекулярних фенотипів БА та нових методів їх лікування.

Таким чином, відокремлення фенотипів і ендотипів із вивченням відповідних біологічних маркерів є дуже важливим для астмології, оскільки дає змогу обирати патогенетично обґрунтовану базисну терапію та її персоналізовані режими.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children [Text] / L. Skott [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 56–63.
2. Clinical Asthma Phenotypes and Therapeutic Responses [Text] / M. Zedan [et al.] // ISRN Pediatrics. 2013.– Vol. 12, № 1. – P. 1–7.
3. Global Atlas of asthma (2013) : [Электронный ресурс] / A. A. Cezmi [et al.]. – Режим доступа : <http://www.eaaci.org>.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015) : [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.ginasthma.org>
5. International consensus on (ICON) pediatric asthma [Text] / N. G. Papadopoulos, [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 8. – P. 976–997.
6. Manolopoulos, K. N. ADRB2 Arg16Gly polymorphism in the LARGE trial [Text] / K.N. Manolopoulos, F. Karpe // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9716). – P.724–725.
7. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits [Text] / Denham S. [et al.] // Respir. Research. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 1–38.
8. Multidimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease [Text] / Green R. [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35, № 10. – P. 1254–1262.
9. Pat. 2 821 076 EP, IPC8 A 61 K 38/17, A 61 P 37/08, A 61 P 11/06. C1q as a therapeutic agent of allergy and/or asthma [Text] / Mascarell L. [et. al.] (FR) ; applicant STALLERGENES SA (FR) ; agent Blot, Phillippe R. Emile Cabinrt Lavoix. – № 13305940.2 (EP) ; filed 02.07.13 ; date of publ. 07.01.15, Bul. № 2. – 1 p.
10. Pat. 2004257748 AU, IPC8 A 61 K 31/00, A 61 K 31/519, A 61 K 31/553, A 61 P 11/06, C 12 Q 1/68. Methods of diagnosis and treatment for asthma and other respiratory diseases based on haplotype association [Text] / Halapi E., Gurney M. E., Hakonarson H. (AU) ; applicant deCODE genetics ehf. (AU) ; agent Davies Collison Cave. – № 2004257748 (AU) ; filed 14.07.04 ; date of publ. 27.01.05 ; № 05/007144 (WO) ; priority 14.07.03, № 60/487,072 (US), 05.04.04, № 60/559,611 (US). – 1 p.
11. Pat. 8,187,596 US, IPC8 A 61 K 39/395. Method of treating asthma or allergy by administering an IL-33 receptor antibody [Text] / Chackerian A. A, Kastelein R. A. (US) ; assignee Schering Corporation (US) ; agent Bellomy G. R. – № 12/501,870 ; filed 13.07.09 ; date of publ. 29.05.12 ; priority 20.07.06, № 60/832,256 (US), 03.08.06, № 60/835,250 (US), 30.01.07, № 60/887,257 (US) , 18.07.07, № 11/779,755 (US). – 1 p.

12. Pat. Appl. 102166217 CN, IPC9 A 61 K 31/7105, A 61 K 48/00; A 61 P 11/06. Use of Bordetella pertussis CpG-ODNs (CpG oligodeoxynucleotides) as medicine for preventing and treating asthma [Text] / Yun S. [et. al.] (CN) ; applicant YANGZHOU UNIVERSITY (CN). – № 201110044473.8 ; filed 24.02.11 ; date of publ. 31.08.11. – 1 p.

13. Pat. Appl. 2005/037245 WO, IPC7 A 61 K 9/00. A multiple route medication for the treatment of rhinitis and asthma [Text] / Keldmann T., Keldmann E. (DK) ; applicants Keldmann T., Keldmann E. (DK) ; agent CHAS.HUDE A/S. – № PCT/DK2004/000718 ; filling date 19.10.04 ; date of publ. 28.04.05 ; priority 21.10.03, № PA 2003 01548 (DK). – 1 p.

14. Pat. Appl. 2009/140699 WO, IPC8 C 12 Q 1/68. Asthma susceptibility loci located at chromosome 1q31 for use in diagnostic and therapeutic methods [Text] / Hakonarson H., Sleiman P. M. A. (US) ; applicant The Children's Hospital of Philadelphia (US) ; Hakonarson H., Sleiman P. M. A. (US) ; agent Rigaut K. D. [et. al.]. – № PCT/US2009/044412 ; filed 18.05.09 ; date of publ. 19.11.09 ; priority 16.05.08, № 61/053,808 (US). – 1 p.

15. Pat. Appl. 2011/0112169 US, IPC9 A 61 K 31/713, C 07 N 21/02, A 61 K 31/7105, A 61 P 11/00, A 61 P 11/06, C 12 N 15/63. RNAi-based therapeutics for allergic rhinitis and asthma [Text] / Jianzhu C., Eisen H. N., Ge Q. (US) ; assignee Massachusetts Inst. of Technology, MA (US). – № 12/891,626 (US) ; filed 27.10.10 ; date of publ. 12.05.11 ; priority 01.03.04, № 60/549,070 (US), 01.03.05, № 11/069,611 (US). – 1 p.

16. Pat. Appl. 2011/0123530 US, IPC8 A 61 K 39/395, C 40 B 30/00, G 01 N 33/68, C 12 Q 1/68, C 12 Q 1/06, A 61 K 38/17, A 61 P 11/06. Compositions and methods for treating and diagnosing asthma [Text] / Aaron J. R [et. al.] (US). – № 12/935,822 (US) ; filed 31.03.09 ; date of publ. 26.05.11 ; 31.03.09, № PCT/US09/39033 ; priority 31.03.08, № 61/072,572 (US), 01.04.08, № 61/041,480 (US), 20.03.08, № 61/128,383 (US), 16.01.09, № 61/205,392 (US). – 1 p.

17. Pat. Appl. 2012/140574 WO, IPC8 A 61 K 31/05, A 61 K 31/15, A 61 K 31/215, A 61 K 31/277, A 61 K 31/36, A 61 P 11/06. Substituted catechols as inhibitors of IL-4 and IL-5 for the treatment bronchial asthma [Text] / Bandyopadhyay S. [et. al.] (IN) ; applicant Council of Scientific & Industrial Research (IN) ; agent Ramakrishnan O. [et. al.] (IN). – № PCT/IB2012/051757 ; fillig date 11.04.12 ; date of publ. 18.10.12 ; priority 11.04.11, № 01032/DEL/2011 (IN). – 1 p.

18. Pat. Appl. 2013/0052193 US, IPC8 A 61 K 39/395, A 61 P 11/06, C 12 N 5/0786, C 12 N 5/078, C 12 N 5/0784, C 12 N 5/0781, C 07 K 19/00, A 61 P 37/08. Controlling allergy and asthma by activating human DCs via Dectin-1 or toll-like receptor 2 (TLR2) [Text] / SangKon Oh. [et. al.] (US) ; assignee BAYLOR RES. INST. (US). – № 13/596,526 ; filed 28.08.12 ; date of publ. 28.02.13 ; priority 29.08.11, № 61/528,630 (US). – 1 p.

19. Pat. Appl. 2014/0056920 US, IPC8 C 07 K 16/28, A 61 K 39/395, A 61 K 45/06. Methods for treating or preventing asthma by administering an IL-4R antagonist [Text] / Ardeleanu M. (US) [et. al.] ; applicant Ardeleanu M. (US) [et. al.] ; assignee REGENERON PHARMACEUTICALS INC. (US), SANOFI SA (FR). – № 13/971,334 ; filed 20.08.13 ; date of publ. 27.02.14 ; priority 16.07.13, № 1356994 (FR), 27.03.13, № 61/805,797 (US), 14.03.13, № 61/783,796 (US), 06.02.13, № 61/761,279 (US), 29.01.13, № 61/758,097 (US), 21.08.12, № 61/691,625 (US). – 1 p.

20. Pat. Appl. 2014000531 MX, IPC8 A 61 K 39/395, A 61 K 45/00. Methods and compositions for treating asthma using anti-IL-13 antibodies [Text] / Tripp C. (US) ; applicant ABBVIE INC. (US) ; agent César RAMOS DE MIGEL. – № 2014000531 (MX) ; filed 13.01.14 ; date of publ. 05.12.14 ; priority 13.07.11, № 61/507,347 (US) ; № 12/45268 (US) ; 17.01.13, № 2013/009521 (WO). – 1 p.

21. Pat. Appl. 2015050249 WO, IPC9 A 61 K 31/4439, A 61 P 11/06. Therapeutic agent for severe asthma [Text] / Nagamoto H. [et. al.] (JP) ; applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP). – № 2014JP76573 (WO) ; filed 03.10.14 ; date of publ. 09.04.15 ; priority 03.10.13, № 20130208153 (JP). – 1 p.

22. Pat. Appl. 550909 NZ, IPC9 A 61 K 31/00, A 61 K 9/14, A 61 K 31/352, A 61 K 31/40, A 61 K 31/439, A 61 K 31/465, A 61 P 11/06. Glycopyrrolate for treating childhood asthma [Text] / Snape S.; Bannister R. M. (GB) ; applicant Sosei R&D Ltd. (GB). – № 20050550909 (NZ) ; filed 10.05.05 ; date of publ. 25.02.11 ; priority 10.05.04, № 20040010399 (GB), 10.05.05, № 2005GB01791 (WO). – 1 p.

23. Smolnikova, V. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in 5 children from the Krasnoyarsk region, West Siberia [Text] / V. Smolnikova // Int. J. of Circumpolar Health. – 2013. – Vol. 72. – P. 1–7.

24. Untangling asthma phenotypes and endotypes [Text] / Agache I. [et al.] // Allergy. – 2012. – № 67. – P. 835–846.

25. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches [Text] / S. E. Wenzel // Nature medicine. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 716–725.

26. Генетические предикторы эффективности и безопасности теофиллина при лечении бронхиальной астмы у детей [Текст] / Б. И. Кантемирова [и др.] // Казанский мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 768–772.

27. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии [Текст] / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.

28. Мицкевич, С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения [Текст] / Мицкевич С. Э. // Вестник Челябинского государственного университета. – 2014. – № 4. – С. 79–85.

29. Охотникова, Е. Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в свете последнего международного консенсуса ICON и обновленного украинского протокола [Текст] / Е. Н. Охотникова // Здоров'я України. – 2013. – № 2. – С. 44–46.

30. Пат. 102587 Україна, МПК8 А 61 К 9/72, А 61 К 31/573, А 61 Р 11/06. Застосування композиції для лікування тяжкої та неконтрольованої астми [Текст] / Мюллінгер Бернхард (DE) [та ін.] ; заявник і власник патенту Activaero GmbH Research & Development (DE) ; пат. повірений Михайлюк В. І. – № а201110621 ; заявл. 03.02.10 ; опубл. 25.07.13, Бюл. № 14 ; пріоритет 04.02.09, № 12/365,754 (US) ; 03.02.10, РСТ/EP2010/051321. – 1 с.

31. Пат. 11467 Україна, МПК⁸ А 61 В 10/00, А 61 Р 11/06, А 61 К 31/00. Спосіб обґрунтування контролюючої протизапальної терапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку [Текст] / Ажмі М. С. [та ін.] ; заявник і власник патенту Буковинський державний медичний університет МОЗ України. – № u200507091 ; заявл. 18.07.05 ; опубл. 15.12.05, Бюл. № 12. – 1 с.

32. Пат. 2500397 Российская Федерация, МПК6 А 61 К 31/20, А 61 Р 11/08. Бронхолитическое средство на основе простагландина [Текст] / Безуглов В. В., Серков И. В. ; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Простанит девелопмент» (RU). – № 2012116226/15 ; заявл. 24.04.12 ; опубл. 10.12.13, Бюл. № 34. – 1 с.

33. Пат. 2523651 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/087, А 61 В 5/091, А 61 В 5/145. Способ дифференцированного контроля базисного противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей и подростков [Текст] / Матвеева Л. И., Осин А. Я., Осин В. А. ; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Владивостокский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ Минздравсоцразвития России). – № 2012121063/14 ; заявл. 22.05.12 ; опубл. 20.07.14, Бюл. № 20. – 1 с.

34. Пат. 2530658 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 10/00, А 61 В 5/02, А 61 В 5/0205, А 61 В 5/0402, А 61 В 5/091. Способ выбора препарата-бронхолитика для лечения бронхиальной астмы у ребенка в периоде обострения заболевания [Текст] / Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Демидова А. А. ; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО

РостГМУ Минздрава России). – № 2013129647/14 ; заявл. 27.06.13 ; опубл. 10.10.14, Бюл. № 28. – 1 с.

35. Пат. 28569 Україна, МПК8 А 61 В 10/00, G 01 N 33/53, А 61 Р 11/00. Спосіб досягнення і утримання контролю бронхіальної астми у дітей [Текст] / Боднарчук В. О., Беш Л. В. ; заявник і власник патенту Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u200709829 ; заявл. 03.09.07 ; опубл. 10.12.07, Бюл. № 20. – 1 с.

36. Пат. 48206 Україна, МПК⁸ А 61 В 1/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 5/083. Спосіб корекції функціонального стану геному у дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини [Текст] / Цимбаліста [та ін.] (UA) ; заявники та власники патенту Цимбаліста О. Л., Ковальчук Л. Є., Дехтяр В. Б., Палійчук І. В. (UA). – № u200909470 ; заявл. 15.09.09 ; опубл. 10.03.10, Бюл. № 5. – 1 с.

37. Пат. 76743 Україна, МПК9 G 01 N 33/53, А 61 К 31/00. Спосіб вибору лікування вперше виявленої легкої бронхіальної астми у дітей 6 – 7 років [Текст] / Недельська С. М., Раскіна К. В. (UA) ; заявники і власники патенту Запорізький державний медичний університет, Недельська С. М., Раскіна К. В. – № u201208758 ; заявл. 16.07.12 ; опубл. 10.01.13, Бюл. № 1. – 1 с.

38. Приступа, Л. Н. Vcl1 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора: асоціації з антропометричними та метаболічними показниками [Текст] / Л. Н. Приступа, В. В. Кмита, О. В. Савченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 121–130.

39. Роль Т-хелперів 17 типу в імунопатогенезі захворювань легень (31 березня 2015) [Електронний ресурс] / Панасюкова О. Р., Кадан Л. П. – Режим доступу : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2015/panasiukova2015.pdf>.

40. Уманец, Т. Р. Фенотипы бронхиальной астмы: возможности дифференцированной терапии / Т. Р. Уманец // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 5. – С. 47–50.

41. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей [Текст] : наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. – Київ, МОЗ України. – 54 с.

42. Федорова, О. А. VIII Национальный Астма-Конгресс. Бронхиальная астма и бронхообструктивные синдромы – приоритет достижения контроля [Текст] / О. А. Федорова // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6. – С. 8–12.

43. Федорович, С. В. Астма XXI века: новые направления в диагностике, лечении и профилактике [Текст] / С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, И. Л. Арсентьева // Медицинские новости. – 2005. – № 4. – С. 12–15.

44. Эффективность стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики : данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 80–86.