

# Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей

Ю.Л. Мизерницкий<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

И.М. Мельникова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

В.А. Павленко<sup>2</sup>, e-mail: grvasilisa@mail.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национально-го исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

## Резюме

Тяжелая бронхиальная астма в детском возрасте остается серьезной проблемой, что обусловлено высоким риском летальности, побочными эффектами терапии высокими дозами глюкокортикостероидов, значительным потреблением ресурсов здравоохранения. В статье приводятся современные сведения о патогенетических механизмах бронхиальной астмы, в частности об участии интерлейкина-5 (ИЛ-5) в развитии эозинофильного воспаления. Данные исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности использования антиИЛ-5-терапии в качестве дополнения к стандартному лечению при тяжелой эозинофильной БА и плохом ее контроле, в т. ч. в детском возрасте. Меполизумаб является наиболее широко исследованным антиИЛ-5-моноклональным препаратом. Он статистически значимо снижает уровень эозинофилии в органах, тканях-мишенях, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, способствует существенному сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. Высокий профиль эффективности и безопасности меполизумаба, полученный в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований, делает его препаратом выбора при лечении детей 6 лет и старше с тяжелой эозинофильной БА. Однако необходимы дальнейшие постмаркетинговые исследования биомаркеров для оценки ответа на лечение антиИЛ-5-препаратами, определения оптимальной продолжительности и долгосрочных эффектов лечения, риска рецидива при отмене у детей с БА, особенно в возрасте до 12 лет.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, дети, интерлейкин-5, меполизумаб, биомаркеры

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):81-86. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children

Yuriy L. Mizernitskiy<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Irina M. Mel'nikova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko<sup>2</sup>, e-mail: grvasilisa@mail.ru

<sup>1</sup> The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

## Abstract

Severe bronchial asthma in children remains a serious problem, which is due to the high risk of mortality, side effects of therapy with high doses of glucocorticosteroids, significant consumption of health resources. The article presents modern data on the pathogenetic mechanisms of bronchial asthma, in particular, on the participation of interleukin-5 (IL-5) in the development of eosinophilic inflammation. Research data demonstrate the safety and effectiveness of anti-IL-5 therapy as a supplement to standard treatment for severe eosinophilic BA and its poor control, including in children. Mepolizumab is the most widely researched anti-IL-5 monoclonal drug. It statistically significantly reduces the level of eosinophilia in the organs, target tissues, reduces the frequency of exacerbations and hospitalizations, significantly reduces the need for maintenance therapy with glucocorticosteroids. The high profile of efficacy and safety of mepolizumab obtained as a result of randomized controlled clinical trials makes it a drug of choice in the treatment of children aged 6 and older with severe eosinophilic BA. However, further post-marketing biomarker studies are required to evaluate the response to anti-IL-5 drugs treatment, to determine the optimal duration and long-term effects of treatment, the risk of relapse in case of withdrawal in children with BA, especially those under 12 years of age.

**Keywords:** severe bronchial asthma, children, interleukin-5, mepolizumab, biomarkers

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Pavlenko V.A. Mepolizumab in therapy of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):81-86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых частых хронических заболеваний детского возраста. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БА у детей за последние 20 лет заметно выросла и составляет в России в среднем 5,3% [1, 2]. Известно, что при современных стандартах лечения у большинства детей и подростков БА имеет контролируемое течение. В то же время значительное число детей страдает тяжелой формой БА, требующей для управления состоянием регулярного приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с назначением второго препарата и/или системных глюкокортикостероидов (в течение  $\geq 50\%$  года) [3]. Несмотря на то что тяжелая БА составляет меньшую долю случаев заболевания, на нее приходится наибольшая доля прямых расходов на лечение [4].

## СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ БА

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза БА, взаимосвязи иммунных механизмов воспаления и манифестации клинических проявлений заболевания [5]. Для БА характерна эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов, причем существует положительная корреляция между содержанием эозинофилов в стенке бронхов и степенью тяжести БА [6, 7]. Поэтому одной из важных задач при изучении воспаления, ассоциированного с БА, является выяснение механизмов, лежащих в основе дифференцировки, пролиферации и изменения продолжительности жизни основных клеток-эффекторов – эозинофилов, играющих ведущую роль в патогенезе данного заболевания [8]. Установлено, что увеличение количества эозинофилов, например после снижения дозы поддерживающих ингаляционных глюкокортикостероидов, связано с усилением симптомов и обострением БА [9]. Провоспалительные медиаторы, секретируемые эозинофилами, вызывают повреждение эпителия, инициируя расширение сосудов, сокращение гладких мышц и повышенную секрецию слизи, что, в свою очередь, связано с повышенной гиперреактивностью дыхательных путей, симптомами БА и сужением дыхательных путей. Иницируя позднюю фазу воспаления, эозинофилы обеспечивают ремоделирование дыхательных путей [10, 11]. Эозинофилы модулируют воспалительный процесс, продуцируя большое количество факторов, таких как токсические основные (щелочные) белки, липидные медиаторы, цитокины и супероксид-анионы. Эозинофильный фенотип воспаления, по данным исследования мокроты у детей с тяжелой БА, чаще встречается в младшем возрасте. Отмечено, что эозинофильная инфильтрация дыхательных путей сохраняется у детей с тяжелой формой БА, несмотря на использование высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов [12]. В то же время молекулярные механизмы, быстро и специфически регулирующие уровень эозинофилов, остаются малоизученными [10].

В активации эозинофилов ключевым фактором является интерлейкин-5 (ИЛ-5), поскольку рецепторы для этого цитокина экспрессируются преимущественно на эозинофилах [13]. ИЛ-5 является основным и, возможно, единственным цитокином, специфически вовлеченным в процесс продукции эозинофилов. Он способствует пролиферации, дифференцировке, созреванию эозинофилов, высвобождению их из костного мозга, локальному накоплению в тканях, увеличению жизнеспособности и подавлению апоптоза [14]. ИЛ-5 влияет на хемотаксические, фагоцитарные и цитотоксические свойства эозинофилов, индукцию высвобождения эозинофильного катионного белка, эозинофилсвязанного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы [15]. Данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, улучшает жизнеспособность эозинофилов; индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов на IgA. Одновременно ИЛ-5 увеличивает экспрессию и аффинность ряда рецепторов и поверхностных антигенов эозинофилов, усиливает синергизм взаимодействия с ФНО- $\alpha$  и - $\beta$ . Под воздействием ИЛ-5 увеличивается экспрессия матричной РНК ряда факторов и биологически активных белков [16].

Показано, что ИЛ-5 имеет важное значение в формировании воспалительного процесса при БА [17–19]. У больных БА выявлено увеличение концентрации этого цитокина в дыхательных путях после стимуляции специфическим антигеном, а в биоптатах бронхов обнаружено возрастание экспрессии мРНК ИЛ-5, которое коррелирует с тяжестью заболевания и снижением функции легких [20].

## ОСНОВЫ ТЕРАПИИ И НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Как следует из отечественных и международных научно-практических программ, консенсусов, основными целями лечения БА являются контроль симптомов и сохранение функции легких с помощью поэтапного подхода. Однако традиционная терапия, основанная на применении ингаляционных глюкокортикостероидов, направлена на общее снижение воспаления и не позволяет проводить целенаправленную коррекцию функции клеток-эффекторов. Данная терапия не обеспечивает достижение контроля более чем у одной трети пациентов, особенно подростков, при этом функция легких и качество жизни могут постепенно ухудшаться. Особого внимания требуют пациенты с тяжелой эозинофильной БА [4, 21, 22].

В связи с вышесказанным большое значение приобретает поиск новых фармакологических стратегий, направленных на регуляцию сложного взаимодействия между различными клетками-эффекторами, в частности эозинофилами, и медиаторами аллергического воспаления при БА [22]. В настоящее время для лечения тяжелой эозинофильной БА (в разных странах) одобрено три новых таргетных препарата антагонистов ИЛ-5: меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. Меполизумаб и

реслизумаб направленно воздействуют на ИЛ-5, тогда как бенрализумаб связывает альфа-цепь рецептора ИЛ-5 (IL-5R $\alpha$ ), обнаруженную на эозинофилах и базофилах [23, 24].

Меполизумаб (Нукала®, GlaxoSmithKline) был первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом, направленно воздействующим на ИЛ-5 [14, 24]. В РФ он зарегистрирован в 2018 г. По структуре и природе возникновения препарат является гуманизированным моноклональным антителом подтипа IgG1-каппа. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессированного на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала от ИЛ-5, а следовательно, снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной БА у детей с 6 лет и старше. Согласно инструкции меполизумаб вводится подкожно медицинским работником. Для детей в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуемая доза составляет 40 мг в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Для детей 12 лет и старше препарат назначается в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Препарат предназначен для длительной терапии<sup>1</sup>.

Следует отметить, что с 2019 г. меполизумаб рекомендован к включению в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и федеральную программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕПОЛИЗУМАБА

Изначально клинические исследования по оценке эффективности меполизумаба при БА имели недостаточную аргументированную доказательную базу. Так, ранние первые клинические исследования у пациентов с легкой и средней персистирующей БА показали, что меполизумаб значительно снижал количество эозинофилов как в крови, так и в индуцированной мокроте [25, 26], однако исследования выполнены в гетерогенных популяциях, а полученные эффекты не были связаны с соответствующими изменениями симптомов БА, улучшением функции легких, снижением бронхиальной гиперреактивности и статусом активации Т-лимфоцитов. В частности, при введении в однократной внутривенной дозе 10 мг/кг меполизумаб не улучшал позднюю аллергическую реакцию на стимуляцию аллергеном и бронхиальную реакцию на гистамин у пациентов с персистирующей БА [25]. Кроме того, у пациентов с персистирующей БА, получающих ежемесячно данный препарат в дозе 250 или 750 мг в течение 3 месяцев, не снижалась частота обострений, не изменялся объем форсированного выдоха за 1 секунду, пиковая скорость выдоха, не улучшалось общее качество

жизни пациентов [27]. Впоследствии сама методика проведения эксперимента подверглась критике, что привело к существенным изменениям в протоколах клинических исследований [28].

В дальнейшем многими клиническими исследованиями была убедительно продемонстрирована безопасность и эффективность меполизумаба у пациентов с БА с количеством эозинофилов в крови более 150 клеток/мкл или более 300 клеток/мкл в предыдущем году<sup>2,3</sup> [14, 23, 29–31]. Конкретные педиатрические данные по меполизумабу представлены в клинических исследованиях по определению его дозы, эффективности и безопасности при тяжелой БА (DREAM) [14]; по лечению пациентов с тяжелой эозинофильной БА в возрасте 12 лет и старше (MENSA) [30]; по возможности снижения дозы глюкокортикостероидов с помощью меполизумаба у детей в возрасте 16 лет и старше (SIRIUS) [31]. Эти клинические исследования убедительно свидетельствовали, что применение препарата на основе моноклональных антител к ИЛ-5 вызывает существенное снижение уровня эозинофилии не только в органах и тканях-мишенях, но и в сыворотке крови в целом [12, 32, 33].

В исследовании DREAM было продемонстрировано, что эффективность применения меполизумаба статистически связана лишь с изменением количества эозинофилов в периферической крови [14]. Независимые исследования MENSA, MUSCA, SIRIUS показали, что терапия данным препаратом способствовала снижению уровня эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, мокроты, лаважной жидкости, уменьшению частоты астматических приступов и симптомов БА [32, 34]. Было отмечено, что меполизумаб существенно снижал частоту тяжелых обострений БА [30], что позволяло существенно уменьшить дозу глюкокортикостероидов без риска потери контроля над течением БА [14, 30, 31].

В ряде клинических исследований выявлено, что у детей в возрасте  $\geq 12$  лет с тяжелой эозинофильной БА добавление меполизумаба к текущей терапии значительно снижало частоту клинически значимых обострений, что позволило существенно снизить суточную дозу глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо. На фоне терапии с включением меполизумаба значительно улучшались контроль БА, функция легких, качество жизни, имелась приемлемая переносимость [33, 35].

В ходе открытого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности меполизумаба с участием детей в возрасте 6–11 лет, страдающих тяжелой эозинофильной БА, было выявлено, что профиль безопасности аналогичен установленному профилю у пациентов в возрасте старше 12 лет. В результате таргетной терапии существенно уменьшилось количество эозинофилов в крови. Так, введение меполизумаба пациентам, у которых уровень эозинофилов превышал 200 клеток/мкл, уже на

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=43ea01c5-1ede-40eb-bad8-c2511fa54639&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43ea01c5-1ede-40eb-bad8-c2511fa54639&t). Дата обращения 30.12.19.

<sup>2</sup> Nucala: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 03/12/2015. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf).

<sup>3</sup> Nucala labelling. Food and Drug Administration. First approval: 11/04/2015. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125526Orig1s000Lb1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lb1.pdf).

3-й день после инъекции способствовало снижению эозинофилии, практически до физиологической нормы, что сопровождалось улучшением контроля БА [3, 36]. У детей 6–11 лет, получавших меполизумаб каждые 4 недели в течение 12 недель, было выявлено достоверное снижение эозинофилии на 89% от исходного уровня при хорошей переносимости препарата [12].

Согласно данным клинических исследований, меполизумаб обладает хорошим профилем безопасности, что делает его новым многообещающим средством лечения пациентов с тяжелой БА, отчаявшихся в поисках эффективной терапии [12, 23, 32, 33, 37, 38]. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время терапии являлись головная боль, реакции в месте инъекции, боль в спине.


В связи с тем, что меполизумаб является иммуногенным лекарственным средством, он потенциально может спровоцировать выработку на него собственных антител. В целом в ходе клинических исследований подобное осложнение было зарегистрировано у 6% пациентов, получавших препарат подкожно в дозе 100 мг. Нейтрализующие антитела были выявлены у 1 пациента, получавшего меполизумаб. Антитела к меполизумабу не оказывали заметного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику препарата у большинства пациентов. Также не было корреляции между титрами антител и изменением уровня эозинофилов [39, 40].

Интересно отметить, что через 12 месяцев предлагается проведение оценки эффективности терапии у пациентов, получающих меполизумаб, чтобы убедиться, что частота обострений БА снизилась как минимум на 50%. Это необходимо для того, чтобы решить, следует ли про-

должать терапию этим биологическим препаратом [28], т. к. стоимость его достаточно велика.

Отметим, что в настоящее время имеются контролируемые клинические исследования по оценке эффективности меполизумаба и при другой эозинофильной патологии: при хроническом риносинусите с полипозом носа, эозинофильном эзофагите, гиперэозинофильном синдроме, эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, эозинофильной хронической обструктивной болезни легких [41]. Более того, имеются данные о положительном эффекте применения меполизумаба при тяжелых резистентных формах аллергического ринита и синдроме Черджа – Стросса [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелые формы эозинофильной БА сложно поддаются лечению и варианты медикаментозной терапии весьма ограничены. Меполизумаб является наиболее широко исследованным антиИЛ-5-моноклональным препаратом. Он статистически значимо снижает частоту обострений заболевания и госпитализаций больных, способствует существенному сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. Высокий профиль эффективности и безопасности меполизумаба, полученный в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований, делает его препаратом выбора при лечении детей 6 лет и старше с фенотипом тяжелой эозинофильной БА. 

Поступила / Received 11.01.2019

Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2020

Принята в печать / Accepted 30.01.2020

## Список литературы

1. Батожагдалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Fenne H.A., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
3. Gupta A., Ikeda M., Geng B., Azmi J., Price R.G., Bradford E.S., Yancey S.W., Steinfeld J. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1336–1342.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.005.
4. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
5. Johnson N., Varughese B., De La Torre M.A. et al. Review of Respiratory Biologic Agents in Severe Asthma. *Cureus*. 2019;11(9):e5690. doi: 10.7759/cureus.5690.
6. Bochner B.S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy* *Asthma Immunol*. 2018;121(2):150–155. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.031.
7. Kay A.B. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575–582. doi: 10.1111/cea.12480.
8. Simon H.U., Yousefi S., Germic N. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;181(1):1–13. doi: 10.1159/000504847.
9. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):64–72. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9809100.
10. Hakansson K.E.J., Rasmussen L.J.H., Godtfredsen N.S. et al. The biomarkers suPAR and blood eosinophils are associated with hospital readmissions and mortality in asthma – a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2019;(20):258. doi: 10.1186/s12931-019-1234-4.
11. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*. 2004;25(9):477–482. doi: 10.1016/j.it.2004.07.006.
12. Gupta A., Poulliquen I., Austin D. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.
13. Sehmi R., Wood L.J., Watson R. et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest*. 1997;100(10):2466–2475. doi: 10.1172/JCI119789.
14. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;(380):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
15. Spergel J.M., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456–463. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.044.
16. Ружицкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В. и др. Секретция цитокинов при эозинофилии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;(2):29–36. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/issue/viewFile/6/8>.
17. Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Экспрессия интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(4):437–440. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-mrknk-membranosvyazannoy-i-rastvorimoy-izoforn-subedinity-retseptora-interleykina-5-v-indutsirovannoy-mokrote-i>.
18. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Лещева И.С. и др. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель



- эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2004;6(1–2):117–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-rekombinantnogo-interleukina-5-na-apoptoticheskiy-gibel-eozinofilov-perifericheskoy-krovi-bolnyh-bronhialnoy-astmoj>.
19. Ружицкая Е.А., Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л. и др. Взаимосвязь цитокинового статуса и эозинофилии у детей с аллергическими бронхолегочными заболеваниями. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клин. медицина*. 2012;10(4):89–94. Режим доступа: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/5123>.
  20. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Попова И.С. и др. Экспрессия мРНК мембраносвязанной и растворимой изоформ альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-5 в индуцированной мокроте и периферической крови больных бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005;1(4):41–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12161176>.
  21. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11(1):3137–3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.
  22. Selby L., Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(2):132–140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
  23. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(3):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.
  24. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(9):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
  25. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6.
  26. Buttner C., Lun A., Spletstoesser T. et al. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J.* 2003;21(5):799–803. doi: 10.1183/09031936.03.00027302.
  27. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
  28. Powell C., Milan S.J., Dwan K. et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;27(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
  29. Giovannini M., Mori F., Barni S. et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):151. doi: 10.1186/s13052-019-0737-4.
  30. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1198–1207. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403290>.
  31. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–1197. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291>.
  32. Hilvering B., Xue L., Pavord I.D. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(4):135–145. doi: 10.1177/1753465815581279.
  33. Deeks E.D. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs.* 2016;30(4):361–370. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0182-5>.
  34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res.* 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7.
  35. Varricchi G., Canonica G.W. The role of interleukin 5 in asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(9):903–905. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208564.
  36. Schwarz C., Müller L., Lau S. et al. Mepolizumab-a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(1):28–33. doi: 10.1111/pai.12809.
  37. Kurosawa M., Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):40–45. doi: 10.18176/jiaci.0285.
  38. Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Качественная клиническая практика.* 2019;1(1):19–26. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10061.
  39. Pertzov B., Untermaier A., Shtraichman O. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. *J Asthma.* 2019;3(3):1–6. doi: 10.1080/02770903.2019.1658208.
  40. Weir E., Paton J.J. Mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: one center's early clinical experience. *Journal of Asthma.* 2019;22(1):1–4. doi: 10.1080/02770903.2019.1579833.
  41. Cavaliere C., Frati F., Ridolo E. et al. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):959–967. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656065.
  42. Comberlati P., McCormack N., Malka-Rais J. et al. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689–2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.

## References

1. Batozhargalova B.T., Mizernitsky Y.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(4):59–69. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention.* Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.). Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
3. Gupta A., Ikeda M., Geng B., Azmi J., Price R.G., Bradford E.S., Yancey S.W., Steinfeld J. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1336–1342.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.005.
4. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
5. Johnson N., Varughese B., De La Torre M.A. et al. Review of Respiratory Biologic Agents in Severe Asthma. *Cureus.* 2019;11(9):e5690. doi: 10.7759/cureus.5690.
6. Bochner B.S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):150–155. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.031.
7. Kay A.B. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):575–582. doi: 10.1111/cea.12480.
8. Simon H.U., Yousefi S., Germic N. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;181(1):1–13. doi: 10.1159/000504847.
9. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):64–72. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9809100.
10. Hakansson K.E.J., Rasmussen L.J.H., Godtfredsen N.S. et al. The biomarkers sPAP and blood eosinophils are associated with hospital readmissions and mortality in asthma – a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2019;20(2):258. doi: 10.1186/s12931-019-1234-4.
11. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.* 2004;25(9):477–482. doi: 10.1016/j.it.2004.07.006.
12. Gupta A., Pouliquen I., Austin D. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.
13. Sehmi R., Wood L.J., Watson R. et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest.* 1997;100(10):2466–2475. doi: 10.1172/JCI119789.
14. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(651):659–669. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
15. Spergel J.M., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456–463. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.044.
16. Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Semyonov A.V., Pampura A.N., Treneva M.S., Sukhorukov V.S. Cytokine secretion in children with eosinophilia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2015;2(2):29–36. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/issue/view-File/6/8>.
17. Sazonov A.Eh., Petrovskiy F.I., Ivanchuk I.I. et al. Expression of mRNA membrane-anchored and soluble isoforms of receptor of interleukin-5  $\alpha$ -subunit in induced sputum and peripheral blood in patients with bronchial asthma. *Byulleten' ehkspirimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of experimental biology and medicine.* 2003;135(4):437–440. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya>

- mrnk-membranosvyazannyi-i-rastvorimoy-izom-subeidnitsy-retseptora-interleikina-5-v-indutsirovannyi-mokrote-i.
18. Ivanchuk I.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.Eh., Leshcheva I.S. et al. Effect of recombinant interleukin-5 on apoptotic death of eosinophils of peripheral blood in patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology*. 2004;6(1–2):117–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rekombinantnogo-interleikina-5-na-apopticheskiy-gibel-eo3inofilov-perifericheskoy-krovi-bolnyh-bronhialnoy-astmoy>.
  19. Ruzhitskaya E.A., Minenkova T.A., Mizernitskiy Yu.L. et al. Correlation of cytokine status and eosinophilia in children with allergic bronchopulmonary diseases. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klin. Meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine*. 2012;10(4):89–94. (In Russ.) Available at: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/5123>.
  20. Sazonov A.Eh., Ivanchuk I.I., Popova I.S. et al. Expression of mRNA of membrane-bound and soluble isoforms of alpha-subunit of interleukin-5 receptor induced sputum and peripheral blood of bronchial asthma patients. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2005;1(1):41–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12161176/>.
  21. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11(1):3137–3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.
  22. Selby L., Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(2):132–140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
  23. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010601.
  24. Halder P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(9):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
  25. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6.
  26. Buttner C., Lun A., Splettstoesser T. et al. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J*. 2003;21(5):799–803. doi: 10.1183/09031936.03.00027302.
  27. Flood-Page P., Swenson C., Faierman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-085OC.
  28. Powell C., Milan S.J., Dwan K. et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;27(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
  29. Giovannini M., Mori F., Barni S. et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):151. doi: 10.1186/s13052-019-0737-4.
  30. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(1):1198–1207. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403290>.
  31. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291>.
  32. Hilvering B., Xue L., Pavord I.D. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(4):135–145. doi: 10.1177/1753465815581279.
  33. Deeks E.D. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs*. 2016;30(4):361–370. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0182-5>.
  34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7.
  35. Varricchi G., Canonica G.W. The role of interleukin 5 in asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):903–905. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208564.
  36. Schwarz C., Müller L., Lau S. et al. Mepolizumab-a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):28–33. doi: 10.1111/pai.12809.
  37. Kurosawa M., Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):40–45. doi: 10.18176/jiaci.0285.
  38. Tolkushin A.G., Rogov V.A., Ivanov D.A., Pogudina N.L. Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1(1):19–26. (In Russ.) doi: 10.24411/2588-0519-2019-10061.
  39. Pertsov B., Unterman A., Shtraichman O. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. *J Asthma*. 2019;3(1):1–6. doi: 10.1080/02770903.2019.1658208.
  40. Weir E., Paton J.J. Mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: one center's early clinical experience. *Journal of Asthma*. 2019;22(1):1–4. doi: 10.1080/02770903.2019.1579833.
  41. Cavaliere C., Frati F., Ridolo E. et al. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):959–967. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656065.
  42. Comberiati P., McCormack K., Malka-Rais J. et al. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2689–2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.

### Информация об авторах:

**Мизерницкий Юрий Леонидович**, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

**Мельникова Ирина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: imyar@mail.ru

**Павленко Василиса Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: grvasilisa@mail.ru

### Information about the authors:

**Yuriy L. Mizernitskiy**, Dr. of Sci. (Med), professor, Honored Worker of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Separate Structural Subdivision «The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev» of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru

**Irina M. Mel'nikova**, Dr. of Sci. (Med), professor, head of the Department of Pediatrics No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: imyar@mail.ru

**Vasilisa A. Pavlenko**, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Pediatrics No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: grvasilisa@mail.ru