

Интерлейкин 5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:

Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 14.04.2020

Интерлейкин 5 (ИЛ5) участвует в созревании и активации эозинофилов, его продукция повышена при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА). Эта редкая форма системных васкулитов (СВ) характеризуется периферической эозинофилией и поражением многих органов и систем. Внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшило прогноз ЭГПА, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями и может быть недостаточно эффективно. При использовании стандартных схем лечения не всегда удается добиться ремиссии, сохраняется высокая частота рецидивов ЭГПА. Меполизумаб является антагонистом ИЛ5 и перспективным средством для лечения больных ЭГПА. В представленном обзоре литературы рассматриваются аргументы в пользу применения меполизумаба при ЭГПА и обсуждаются вопросы его эффективности и безопасности. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют об эффективности и безопасности меполизумаба у пациентов с ЭГПА, что было продемонстрировано в регистрационном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании MIRRA. Лечение антагонистом ИЛ5 позволяет контролировать как симптомы бронхиальной астмы, так и проявления СВ, повышает вероятность достижения ремиссии ЭГПА, может способствовать снижению риска рецидива, дает возможность минимизировать дозу ГК.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; генно-инженерные биологические препараты; интерлейкин 5; меполизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Арсеньев ЕВ. Интерлейкин 5 — новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):321–329.

INTERLEUKIN-5 IS A NEW TARGET IN THE TREATMENT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Beketova T.V., Arseniev E.V.

Interleukin-5 (IL-5) is involved in the maturation and activation of eosinophils, its production is increased in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). This rare form of systemic vasculitides (SV) is characterized by peripheral eosinophilia and involves multiple organs and systems. The clinical introduction of glucocorticoids (GCs) and immunosuppressants has considerably improved the prognosis of EGPA, but their use is associated with significant adverse reactions and cannot be effective enough. The use of standard treatment regimens cannot always allow to achieve remission; the rate of EGPA relapses remains high. Mepolizumab is an IL-5 antagonist and a promising drug for the treatment of patients with EGPA. The presented literature review considers arguments in favor of using mepolizumab in EGPA patients and discusses its efficacy and safety. The currently accumulated data suggest that mepolizumab is effective and safe in treating patients with EGPA, what has been demonstrated in the registration double-blind, randomized, placebo-controlled MIRRA study. Treatment with the IL-5 antagonist allows one to control both the symptoms of asthma and the manifestations of SV, enhances the probability of achieving remission of EGPA, can help reduce the risk of relapse and minimize the dose of GS.

Keywords: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; biological agents, interleukin-5; mepolizumab.

For reference: Beketova TV, Arseniev EV. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):321–329 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329

Современные достижения в ревматологии связаны с расширением спектра мишеней фармакотерапии, внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и малых молекул, которые позволяют прицельно контролировать ключевые узлы иммуннопатологических реакций и демонстрируют преимущества перед стандартными методами лечения в отношении как эффективности, так и безопасности. В последнее время перечень зарегистрированных в мире и в России ГИБП для применения при системных васкулитах (СВ) расширился и включает, помимо ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА), тоцилизумаба при гигантоклеточном

артериите, еще один ГИБП — антагонист интерлейкина 5 (ИЛ5) меполизумаб (Нукала®), который пополнил арсенал лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА).

На основании результатов, полученных в 2017 г. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) III фазы MIRRA (Mepolizumab In Relapsing or Refractory EGPA) [1], меполизумаб (Нукала®) был одобрен в том же 2017 г. в США и в ноябре 2019 г. в России для терапии ЭГПА со схемой лечения по 300 мг подкожно (п/к) с интервалом в 4 нед.

ЭГПА — это редкая нозология, которая наряду с ГПА и МПА относится к группе СВ,

ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и характеризуется периферической эозинофилией и васкулитом преимущественно мелких сосудов, что ведет к поражению многих органов и систем. Наиболее часто при ЭГПА отмечается вовлечение в патологический процесс респираторных органов, которое характеризуется бронхиальной астмой (БА), легочными инфильтратами, синуситом, и периферической нервной системы в виде множественного мононеврита, могут также поражаться сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, кожа. До внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) ЭГПА был фатальным заболеванием [2, 3]. Лечение ГК и цитостатиками, прежде всего циклофосфаном (ЦФ) и азатиоприном (АЗА), значительно улучшило прогноз при ЭГПА, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями (НР) [4] и может быть недостаточно эффективным. При использовании стандартных схем лечения не во всех случаях удается добиться ремиссии, в том числе в отношении проявлений БА и риносинусита, сохраняется высокая частота рецидивов ЭГПА, в ряде случаев больные вынуждены длительно принимать средние или высокие дозы ГК [2, 3, 5–7].

ЭГПА рассматривается как заболевание, преимущественно опосредованное эффектами Т-хелперов 2-го типа (Th2), играющих ключевую роль при БА и других аллергических заболеваниях, что подтверждают результаты исследования периферической крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биопсии пораженных органов [3, 8]. Кроме того, получены свидетельства участия в патогенезе ЭГПА Th1- и Th17-зависимых иммунных реакций [3], отмечалось также снижение уровня регуляторных CD4⁺ Т-клеток (T_{reg}) [9], более выраженное при активном ЭГПА, чем при БА или эозинофильной пневмонии. По-видимому, патогенез ЭГПА связан с дисбалансом в пользу Th2-иммунного ответа, который может варьировать в различные фазы заболевания и у разных пациентов.

Развитие ЭГПА связано также с активацией В-клеток, о чем свидетельствуют гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, по данным двух крупных исследований [10, 11], присутствующая у 38% пациентов, повышение уровня IgE и IgG4 [12], потенциальная способность В-клеток продуцировать ИЛ5 и В1-клеток — экспрессировать его рецептор [13, 14], а также возможная эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом как при АНЦА-позитивных, так и при АНЦА-негативных вариантах ЭГПА [15].

Ключевую роль в повреждении органов играет тканевая и периферическая эозинофилия, которая у части пациентов сочетается с гиперпродукцией АНЦА [16]. Повреждение стенок сосудов развивается как вследствие прямого цитотоксического действия эозинофилов, так и за счет привлечения других клеток. Активированные эозинофилы выделяют высокотоксичные цитоплазматические белки, такие как главный щелочной протеин, эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, и продуцируют ряд цитокинов, способных поддерживать Th2-зависимые воспалительные реакции [17, 18]. Эозинофильные протеины проявляют цитотоксичность в отношении эндотелиальных клеток и клеток эндокарда (особенно главный щелочной протеин и ЭКП), способны активировать тромбоциты

и ослаблять антикоагулянтные эффекты тромбомодулина [19, 20]. ЭКП и эозинофильный нейротоксин обладают повреждающим действием в отношении нервной ткани, что может способствовать поражению периферической нервной системы при ЭГПА. Интересно, что при АНЦА-ассоциированном ЭГПА чаще наблюдаются гломерулонефрит, периферическая невропатия и поражение кожи, развитие которых в первую очередь связывают с васкулитом, в то время как легочные инфильтраты и кардит, преимущественно обусловленные эозинофильной инфильтрацией, преобладают при АНЦА-негативном варианте заболевания [10, 11].

Многообразные функции эозинофилов регулирует ИЛ5, принадлежащий к семейству индукторов кроветворения и иммунного ответа, членами которого являются также ИЛ3, ИЛ4, ИЛ9, ИЛ13 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [21]. Гены, кодирующие эти белки, расположены кластером на хромосоме 5q31 [14], в субпопуляциях Т-лимфоцитов Th0 и Th2 эти гены могут экспрессироваться одновременно, что не является строго обязательным [14, 22].

ИЛ5 отвечает прежде всего за дифференцировку и пролиферацию эозинофилов, а также контролирует процессы эндотелиальной адгезии, проникновения эозинофилов из кровяного русла в ткани, активацию и дегрануляцию эозинофилов, оказывает влияние на процесс апоптоза [14]. Гиперпродукцию ИЛ5 выявляют при различных заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, включая ЭГПА [23–25], гиперэозинофильный синдром (ГЭС) [26, 27], БА [28], полипозный риносинусит (ПРС) [29], эозинофильный гастроэнтерит [30] и эозинофильный эзофагит (ЭЭ) [31]. Интересно, что основной терапевтический эффект ГК при эозинофильных воспалительных заболеваниях связывают с подавлением продукции ИЛ5 [32, 33].

ИЛ5 является гомодимером, состоящим из 13 аминокислот, субъединицы которого связаны дисульфидными мостиками, и проявляет активность только в форме димера [14]. Основным источником ИЛ5 являются активированные Th2, но при определенных условиях ИЛ5 могут продуцировать и другие клетки, включая Т-киллеры, естественные киллеры, тучные клетки [14], В-клетки [13] и эозинофилы [14, 34].

ИЛ5 реализует свои эффекты, связываясь со специфическим рецептором (ИЛ5Р), который экспрессируют преимущественно эозинофилы и их предшественники (CD34⁺) [14, 17]. ИЛ5Р состоит из индивидуальной субъединицы α (ИЛ5Р α /CD125) и субъединицы β с (βс/CD131), которая является общей молекулой для передачи сигналов от рецепторов ИЛ5, ИЛ3 и ГМ-КСФ [35]. Несмотря на общий функциональный рецептор βс, действие ИЛ5 не совпадает полностью с действием других цитокинов.

После специфического связывания ИЛ5 с ИЛ5Р α функциональная субъединица βс реализует проведение сигнала с комплекса ИЛ5Р α /ИЛ5 и активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных путей [14, 36]. Происходит быстрое фосфорилирование тирозина различных клеточных белков (киназ и факторов транскрипции, включая JAK1, JAK2, STAT5, Raf-1), которые в свою очередь активируют дальнейшие внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к функциональным изменениям эозинофилов [14], сигнальные пути Raf/MEK/ERK и JAK/STAT, предотвращают апоптоз эозинофилов, что увеличивает срок их жизни.

Поскольку JAK2 имеет основополагающее значение для реализации сигнального пути после связывания ИЛ5 с соответствующим рецептором, ингибиторы JAK могут быть перспективны для лечения эозинофильных воспалительных заболеваний. В 2017 г. В. King и соавт. [37] сообщили об использовании ингибиторов JAK, тофацитиниба и руксолитиниба, у пяти пациентов с ГЭС; такое лечение без сопутствующего назначения ГК привело к нормализации числа эозинофилов в крови и ремиссии клинических проявлений заболевания.

Поскольку эозинофилы способны самостоятельно продуцировать ИЛ5 и экспрессируют ИЛ5R α , обсуждается возможность эндогенной ауторегуляции, в пользу которой может свидетельствовать выявляемое после лечения антагонистами ИЛ5 повышение уровней ИЛ5R α и ИЛ5 [25]. Последнее может происходить вследствие образования комплекса меполизумаб/ИЛ5 и увеличения периода полураспада цитокина [38].

Альтернативный сплайсинг мРНК ИЛ5R α способен приводить к образованию различных изоформ ИЛ5R, мембранной (мИЛ5R α) и растворимой (рИЛ5R α), проявляющих антагонистические свойства. В то время как мИЛ5R α осуществляет начальный этап проведения сигнала, рИЛ5R α может связывать свободный ИЛ5 и блокировать его физиологическую активность [39, 40]. Этот процесс не является строго детерминированным, соотношение мИЛ5R α и рИЛ5R α варьирует в зависимости от активации эозинофилов и их локализации (кровь или ткани), изменяя тем самым итоговое содержание ИЛ5 и опосредованные ИЛ5R эффекты, что потенциально может способствовать прогрессированию эозинофильного воспаления.

Кроме того, поскольку при активации рецепторов ИЛ3 и ГМ-КСФ сигнал передается на субъединицу βc [35], это может ограничивать эффект антагонистов ИЛ5. Экспериментальные исследования свидетельствуют о динамической дифференциальной регуляции эозинофильных рецепторов ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ с участием соответствующих лигандов. Так, ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ снижают экспрессию ИЛ5R α с потерей чувствительности к ИЛ5, но усиливают экспрессию ИЛ3R α . Со снижением экспрессии ИЛ5R на тканевых эозинофилах связывают возмож-

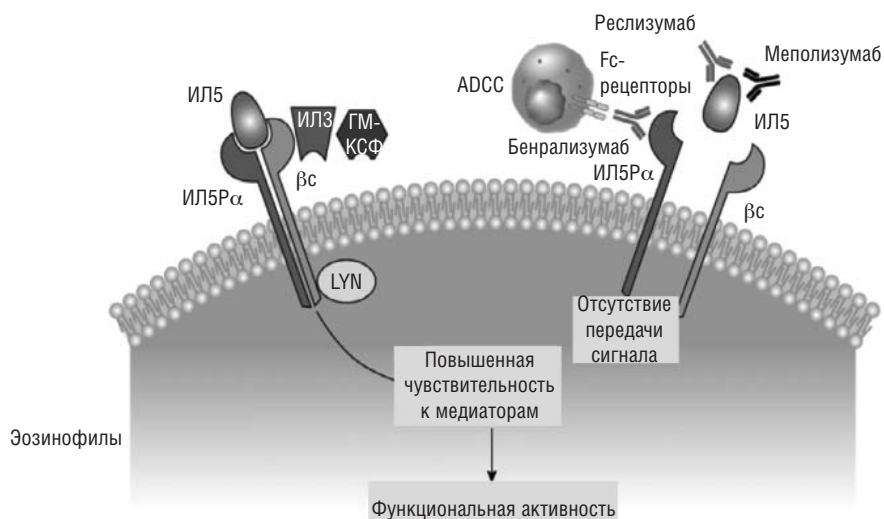
ный недостаточный эффект антагонистов ИЛ5 в отношении эозинофильной инфильтрации органов дыхания при БА [41]. Тканевые эозинофилы могут быть менее чувствительны к лечению. Так, в небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании [42] у пациентов с нетяжелым течением БА внутривенное (в/в) введение меполизумаба в дозе 750 мг трижды с интервалом 4 нед вызывало уменьшение числа эозинофилов, медиана которого в слизистой оболочке бронхов составила 55 [29; 89] % ($p=0,009$ при сравнении с плацебо – ПЛ), в костном мозге – 52 [45; 76] % ($p=0,003$), а в периферической крови – 100 [67; 100] % ($p=0,02$).

Стратегия, направленная на подавление эффектов ИЛ5, может быть основана как на ингибировании ИЛ5 (меполизумаб, реслизумаб), так и на связывании с ИЛ5R α (бенрализумаб; см. рисунок). В первую очередь препараты данной группы разрабатывались для лечения тяжелой эозинофильной БА [43–49] и ГЭС [50–52], в дальнейшем был получен опыт применения антагонистов ИЛ5 и при других заболеваниях (табл. 1), сопровождающихся эозинофилией, включая ПРС [53, 54], ЭЭ [55], атопический дерматит [56].

Накопленные данные свидетельствуют, что применение антагониста ИЛ5 меполизумаба или ингибитора рецептора ИЛ5 α бенрализумаба для лечения тяжелой эозинофильной БА эффективно контролирует ее проявления, снижает риск рецидива, позволяет уменьшить дозу ГК [43–49, 57, 58] и повысить качество жизни пациентов с БА [44]. В результате сравнительного анализа 11 исследований эффективности меполизумаба, бенрализумаба и реслизумаба с учетом выраженности периферической эозинофилии у пациентов с тяжелой БА [57] отмечено, что при аналогичном уровне эозинофилов крови лечение меполизумабом сопровождалось достоверным уменьшением числа клинически значимых обострений – на 34–45% по сравнению с бенрализумабом ($p<0,05$) и на 45% по сравнению с реслизумабом ($p=0,007$). Меполизумаб позволял лучше контролировать астму, чем бенрализумаб ($p<0,05$) или реслизумаб ($p=0,004$). Бенрализумаб обеспечивал более значительное улучшение легочной функции, чем реслизумаб ($p=0,025$), в группе пациентов с эозинофилией $\geq 0,400 \cdot 10^9/\text{л}$. Вместе с тем в небольшом

слепом плацебоконтролируемом исследовании [58] в/в введение реслизумаба по 3 мг/кг каждые 4 нед было эффективно у 10 пациентов с тяжелой БА, получавших ранее без эффекта меполизумаб в дозе 100 мг п/к каждые 4 нед.

В двойном слепом РПКИ у пациентов с рецидивирующим полипозным ринитом, получающих местно ГК и нуждающихся в хирургическом вмешательстве, лечение меполизумабом по 750 мг в/в с интервалом в 4 нед способствовало уменьшению клинических проявлений и значительному снижению потребности в хирургическом вмешательстве ($p=0,006$) [54]. При тяжелом атопическом дерматите на фоне лечения меполизумабом (100 мг п/к с интервалом 4 нед) не отмечено существенного клинического



Механизм действия антагонистов ИЛ5 (адаптировано из [17])

Таблица 1 Характеристика основных клинических исследований меполизумаба при заболеваниях, связанных с эозинофилией

Автор, год, источник	Дизайн исследования	Характеристика группы, получавшей меполизумаб	До лечения меполизумабом: BVAS, Эоз. (среднее)	Схема лечения меполизумабом	Сопутствующее лечение	После лечения меполизумабом	НР меполизумаба	Результаты исследования меполизумаба
Kim S. и соавт., 2010 [60]	Открытое пилотное	7 – ЭГПА 7/7 – ремиссия	BVAS 6,9 Эоз. 3,4%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 4 мес	ПРЕД 12,9 мг/сут, 3/7 – МТ, 1/7 – ГХ	Эоз. M=0,8%	1/7 – головная боль, 1/7 – диарея, 1/7 – кожный зуд	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК. После прекращения терапии меполизумабом возможен рецидив ЭГПА
Moosig F. и соавт., 2011 [61]	Одноцентровое открытое проспективное II фазы	10 – ЭГПА: 7/10 – рецидивирующий, 3/10 – рефрактерный	BVAS 7,5 Эоз. 539 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 9 мес	ПРЕД 19 мг/сут, 5/10 – МТ, 2/10 – АЗА, 3/10 – ЦФ, 1/10 – ЛЕФ	Эоз. M=24 кл/мкл	4/10 – серьезные НР (вероятно, не связаны с меполизумабом), 11/10 – несерьезные НР	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК без рецидива ЭГПА
Wechsler M.E. и соавт., 2017 [1]	Двойное слепое РПКИ III фазы (MIRRA)	68 – ЭГПА: 75% – рецидивирующий, 50% – рефрактерный (68 – ПЛ)	BVAS >0 у 54% Эоз. 177 кл/мкл	300 мг п/к каждые 4 нед в течение 52 нед	ПРЕД 12 мг/сут, 19% – МТ, 29% – АЗА, 9% – ММФ, 1% – ЛЕФ	Выраженное снижение числа Эоз.	18% (в группе ПЛ – 26%)	Клинический эффект лечения меполизумабом у 87% (ПЛ – 53%). Меполизумаб позволял снизить дозу ГК до 4 мг и менее (в сравнении с ПЛ p<0,001)
Rothenberg M.E. и соавт., 2008 [50]	Двойное слепое РПКИ	43 – ГЭС 100% – FIP1L1-PDGFRa отр. (42 – ПЛ)	Эоз. >1500 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 36 нед	ПРЕД 20–60 мг/сут	Эоз. <600 кл/мкл у 95% пациентов	5% – головная боль 9% – артралгии 5% – повышение ГГТ	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК
Nair P. и соавт., 2009 [43]	Двойное слепое РПКИ	9 – БА с Эоз. в мокроте, 9/9 – ГК-зависимая (11 – ПЛ)	Эоз. 16,6%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 5 мес	ГК	Эоз. M=0,3% через 8 нед после последней инфузии	1/9 – тяжелая, одышка 1/9 – усталость при снижении дозы ПРЕД <2,5 мг/сут	Меполизумаб уменьшал число Эоз. в крови и мокроте, позволял снизить дозу ГК
Halдар P. и соавт., 2009 [44]	Двойное слепое РПКИ	29 – БА 100% – рефрактерная (32 – ПЛ)	Эоз. 6,8%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 50 нед	ГК	Выраженное снижение числа Эоз.	10%, в том числе обострение БА (в группе ПЛ – 34%, в том числе обострение БА)	Меполизумаб снижал число тяжелых обострений БА (в сравнении с ПЛ p=0,02) и повышал качество жизни пациентов с БА (в сравнении с ПЛ p=0,02)
Pavord I.D. и соавт., 2012 [45]	Двойное слепое РПКИ (DREAM)	621 – БА с Эоз. в мокроте 3-й группы: различная доза в/в меполизумаба (159 – ПЛ)	Эоз. в мокроте >3% I – 0,25•10 ⁹ /л II – 0,23•10 ⁹ /л III – 0,25•10 ⁹ /л	I – 75 мг в/в, II – 250 мг в/в, III – 750 мг в/в, каждые 4 нед в течение 32 нед	ГК	Снижение числа Эоз. в мокроте I – 0,22•10 ⁹ /л II – 0,14•10 ⁹ /л III – 0,12•10 ⁹ /л	Фатальные НР: I – 0%, II – 1%, III – 1% Другие серьезные НР: I – 13%, II – 16,6%, III – 12%	При использовании разных доз меполизумаба нет различий клинической эффективности и безопасности

Автор, год, источник	Дизайн исследования	Характеристика группы, получавшей меполизумаб	До лечения меполизумабом: BVAS, Эоз. (среднее)	Схема лечения меполизумабом	Сопутствующее лечение	После лечения меполизумабом	НР меполизумаба	Результаты исследования меполизумаба
Ortega H.G. и соавт., 2014 [47]	Открытое РПКИ (MENSA)	385 – БА две группы: в/в и п/к меполизумаб (191 – ПЛ)	>150 кл/мкл	I – 75 мг в/в; II – 100 мг п/к каждые 4 нед в течение 32 нед	ГК	Наибольшее снижение числа Эоз. на 12-й неделе терапии	Все НР: I – 84% II – 78% Серьезные НР: I – 7% II – 8,8%	Как п/к форма меполизумаба, так и в/в инфузии позволяют эффективно снижать число Эоз. и контролировать БА со значительным уменьшением частоты рецидивов (на 47–53% по сравнению с ПЛ)
Bachert C. и соавт., 2017 [54]	Двойное слепое РПКИ	54 – ПРС (51 – ПЛ)	500 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 24 нед	Топические ГК	Снижение числа Эоз. до 30 в 1 мкл, на 25-й неделе – 50 в 1 мкл	7,4% 2/54 – кожные высыпания 2/54 – гематурия	Меполизумаб уменьшал необходимость в хирургическом лечении, уменьшал количество полипов
Straumann A. и соавт., 2010 [55]	Двойное слепое РПКИ	5 – ЭЭ (4 – ПЛ)	Тканевая эозинофилия в пищеводе >20 в поле зрения	750 мг в/в дважды через 2 нед, затем 1500 мг в/в дважды через 4 нед	н/д	Выраженное снижение числа Эоз. в пищеводе	н/д	Меполизумаб эффективно снижал число Эоз. в ткани пищевода. Наибольший эффект отмечен при высокой эозинофилии крови
Kang E.G. и соавт., 2019 [56]	Двойное слепое РПКИ	18 – atopический дерматит (16 – ПЛ)	634 кл/мкл	100 мг подкожно каждые 4 нед в течение 16 нед	Топические ГК	Снижение числа Эоз. на 4-й неделе на 86%	1/18 – импетиго	Меполизумаб снижал число Эоз. без существенного клинического улучшения

Примечание. ПРЕД – преднизолон; МТ – метотрексат; ММФ – микрофенолата мофетил, ЛЕФ – лефлуномид; ГХ – гидроксихлорохин; Эоз. – эозинофилы; BVAS – индекс активности (Birmingham Vasculitis Activity Score); ГГТ – глутамилтранспептидаза; н/д – нет данных.

улучшения, несмотря на выраженное снижение периферической эозинофилии [56].

Выявление при ЭГПА повышенного уровня ИЛ5 в сыворотке и органах респираторного тракта [23–25] и эффективность ингибирования ИЛ5 при благоприятном профиле безопасности у пациентов с тяжелой эозинофильной БА и другими заболеваниями с эозинофилией аргументировало проведение клинических исследований меполизумаба при ЭГПА. В настоящее время еще не завершены два рандомизированных исследования эффективности и безопасности реслизумаба и бенрализумаба у больных ЭГПА в сравнении со стандартной терапией: **RITE** (Reslizumab In the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis) и **BITE** (Benralizumab In the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis).

Меполизумаб (Нукала®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1,κ), на-

правленное против ИЛ5 человека с высоким сродством и специфичностью, которое продуцируется клетками яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинации ДНК. Этот ГИБП блокирует связывание ИЛ5 с ИЛ5Rα на клеточной мембране эозинофилов, что подавляет передачу сигнала ИЛ5 с последующим уменьшением продукции и выживаемости эозинофилов, снижением их активации [25]. У здоровых добровольцев после однократного введения 250 мг меполизумаба в/в, п/к или внутримышечно были получены сопоставимые результаты по основным фармакокинетическим параметрам: AUC, C_{max} и периоду полувыведения [59]. На примере различных эозинофильных заболеваний (без аномалий слитного гена *FIP1L1-PDGFRα*) показано, что эффект меполизумаба может сохраняться в течение 3 мес после его последнего введения у 76% пациентов [25].

Первый случай успешного применения меполизумаба при ЭГПА рефрактерного и рецидивирующего течения был описан в 2010 г. J.-E. Kahn и соавт. [23]. Заболевание протекало с тяжелой БА, поражением легких, сердца, периферической нервной системы, высокой гиперэозинофилией и не контролировалось длительным лечением ГК, иммуносупрессантами (МТ, ЦФ, АЗА, этопозид), интерфероном α , в/в иммуноглобулином. Через 1 мес после назначения на фоне ГК меполизумаба в/в ежемесячно по 750 мг значительно уменьшились приступы БА и нормализовалось количество эозинофилов в периферической крови, регрессировало интерстициальное поражение легких, через 6 мес – достигнут контроль БА и прекращено ингаляционное лечение. Через 20 мес после попытки увеличить интервал между введениями меполизумаба развился рецидив с приступами БА, интерстициальными легочными инфильтратами, эозинофилией $2 \cdot 10^9/\text{л}$. Возобновление ежемесячного в/в введения меполизумаба на фоне низких доз ГК позволило в последующие 8 мес поддерживать ремиссию ЭГПА. За время наблюдения были отмечены острый бронхит (дважды) и один эпизод пневмонии, другие НР отсутствовали.

В опубликованном в 2010 г. небольшом открытом пилотном исследовании [60], включившем 7 больных ЭГПА, длительно получающих ГК, лечение меполизумабом в/в ежемесячно по 750 мг в течение 4 мес позволило снизить эозинофилию, уменьшить дозу ГК на 64% от исходной ($p=0,0001$), при этом НР отсутствовали.

В 2011 г. были представлены результаты еще одного небольшого одноцентрового открытого проспективного исследования меполизумаба при ЭГПА [61], в котором участвовали 10 пациентов с рецидивирующим (7/10) или рефрактерным (3/10) течением заболевания. Меполизумаб назначали в/в по 750 мг ежемесячно на протяжении 9 мес. В результате лечения у 80% пациентов была достигнута ремиссия с индексом активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), равным нулю, снижение дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. Вместе с тем после отмены меполизумаба и назначения поддерживающей терапии МТ у 70% больных развился рецидив ЭГПА. Наблюдавшиеся 4 серьезные НР, по мнению исследователей, не были связаны с применением меполизумаба.

В регистрационном двойном слепом РПКИ III фазы MIRRA [1], эффективность меполизумаба и ПЛ сравнивалась у 136 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЭГПА (табл. 2). В него не включались больные с жизнеугрожающим поражением органов или дебютом заболевания. В основной и контрольной группах частота выявления АНЦА была низкой (19%). Доза ПРЕД варьировала, в среднем составляя 11–12 мг/сут, но не превыша-

ла 50 мг/сут. Дополнительно получали иммунодепрессанты (исключая ЦФ или ритуксимаб) 48 и 60% больных соответственно в группе ПЛ и меполизумаба.

В течение 52 нед 68 пациентов каждые 4 нед получали меполизумаб по 300 мг (в виде трех п/к инъекций по 100 мг в область бедер или живота с расстоянием между точками введения >5 см), 68 больных контрольной группы получали ПЛ. Через 1 мес после начала лечения при возможности начинали постепенно снижать дозу ГК. Ремиссия ЭГПА регистрировалась при BVAS=0 и дозе ПРЕД ≤ 4 мг/сут.

В ходе РПКИ MIRRA были достигнуты оба первичных комбинированных показателя эффективности (табл. 3): число недель ремиссии, накопленных за 52 нед наблюдения, и доля больных, у которых ремиссия была зарегистрирована как через 36, так и через 48 нед, в группе меполизумаба были статистически значимо больше по сравнению с группой ПЛ. Применение меполизумаба в сочетании с ГК способствовало снижению риска рецидива.

В результате лечения меполизумабом полная ремиссия ЭГПА была достигнута и поддерживалась в течение ≥ 24 нед у 28%, а в группе ПЛ – у 3% больных [отношение шансов (ОШ) 5,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,68–13,03; $p<0,001$], доля больных, у которых ремиссия была зафиксирована как через 36, так и через 48 нед, составила соответственно 32 и 3% (ОШ 16,74; 95% ДИ 3,61–77,56; $p<0,001$). Доля пациентов, достигших ремиссии в течение первых 24 нед и оставшихся в ремиссии до окончания исследования, в группе меполизумаба была больше по сравнению с ПЛ (соответст-

Таблица 2 Характеристика больных ЭГПА, включенных в РПКИ MIRRA [1]

Показатель	Группа ПЛ (n=68)	Группа меполизумаба (n=68)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	48 $\pm$ 14	49 $\pm$ 12
Мужчины:женщины, n	30:38	26:42
АНЦА-позитивные, n (%)	6 (9)	7 (10)
Рецидивирующая форма, n (%)	49 (72)	51 (75)
Рефрактерная форма, n (%)	40 (59)	34 (50)
Время с момента установления диагноза ЭГПА, годы, $M \pm \sigma$	5,9 $\pm$ 4,9	5,2 $\pm$ 4,4
Доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7,5; 50]	12 [7,5; 40]
Лечение иммуносупрессантами, n (%)	49 (72)	56 (82)

Таблица 3 Оценка эффективности меполизумаба в РПКИ MIRRA [1], n (%)

Показатели	Меполизумаб (n=68)	ПЛ (n=68)	p
<i>Первичные показатели эффективности</i>			
Количество недель ремиссии, накопленных за 52 нед наблюдения:			<0,001
0	32 (47)	55 (81)	
от 0 до <12	8 (12)	8 (12)	
от 12 до <24	9 (13)	3 (4)	
от 24 до <36	10 (15)	0	
Ремиссия, зафиксированная как на 36-й, так и на 48-й неделе	22 (32)	2 (3)	<0,001
<i>Другие показатели эффективности</i>			
Ремиссия, достигнутая в течение первых 24 нед и продолжающаяся до 52-й недели	13 (19)	1 (1)	0,007
Первый рецидив ЭГПА	38 (56)	56 (82)	<0,001

венно 19 и 1%; ОШ 19,65; 95% ДИ 2,30–167,93; $p=0,007$). Наблюдалась прямая зависимость результата лечения от степени периферической эозинофилии. Так, частота устойчивой ремиссии у больных, получавших меполизумаб и ПЛ при количестве эозинофилов $<0,150 \cdot 10^9/\text{л}$ составляла соответственно 21 и 7% (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,28–3,24), при эозинофилии $\geq 0,150 \cdot 10^9/\text{л}$ — соответственно 33 и 0% (ОШ 26,10; 95% ДИ 7,02–97,02). В общей сложности полная ремиссия ЭГПА не была достигнута в группе меполизумаба в 47% случаев, несмотря на продолжение приема иммунодепрессантов в 60%. Среди пациентов, получавших ПЛ, полная ремиссия отсутствовала в 81% случаев.

В группе меполизумаба средняя суточная доза ГК в период с 49-й по 52-ю неделю была статистически значимо ниже по сравнению с ПЛ (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,09–0,41; $p<0,001$). В течение последних 4 нед исследования снижение дозы ГК ≤ 4 мг/сут стало возможно у 44% пациентов в группе меполизумаба и у 7% в группе ПЛ (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,09–0,41; $p<0,001$), лечение ГК было отменено у 18 и 3% соответственно.

К окончанию исследования в группе меполизумаба были ниже по сравнению с ПЛ доля пациентов с рецидивом ЭГПА (56 и 82% соответственно; ОШ 0,32; 95% ДИ 0,21–0,50; $p<0,001$) и ежегодная частота рецидивов (1,14 и 2,27 соответственно, относительный риск 0,50; 95% ДИ 0,36–0,70; $p<0,001$), а время до развития первого рецидива ЭГПА — больше (относительное уменьшение риска разви-

тия рецидива — 68%, абсолютное уменьшение риска развития рецидива — 26%). Серьезные рецидивы развились у 22% пациентов из группы меполизумаба. В итоге положительный суммарный клинический эффект лечения наблюдался у 87% пациентов, получавших меполизумаб, и у 53% в группе ПЛ.

В основной группе ни у одного пациента не выявлены нейтрализующие антитела к меполизумабу. Как и другие исследования, РПКИ MIRRA продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности меполизумаба (табл. 4), частота серьезных НР была ниже, чем в группе ПЛ (18 и 26% соответственно), среди не-серьезных НР на фоне лечения меполизумабом чаще наблюдалась головная боль (32 и 18% соответственно). Удовлетворительная переносимость меполизумаба, в том числе в высокой дозе (750 мг в/в дважды с интервалом в 1 нед), отмечена и при других заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, включая ГЭС [51, 52], ЭЭ [55].

Важным результатом является то, что применение меполизумаба позволяет минимизировать поддерживающую дозу ГК. В недавнем представленном канадское ретроспективное исследование [12] вошли 24 пациента с ЭГПА рефрактерного или рецидивирующего течения, которые соответствовали критериям включения РПКИ MIRRA и получали стандартное лечение ГК и цитостатиками (15 — МТ, 8 — АЗА, 1 — ЛЕФ). Частоту достижения полной ремиссии (BVAS=0) в зависимости от дозы ГК через 24 и 52 нед сравнивали с данными, полученными в РПКИ MIRRA [1] (табл. 5). Лечение меполизумабом позволяло чаще добиваться ремиссии на фоне низких доз ПРЕД (≤ 4 мг/сут; через 24 и 52 нед — соответственно у 28 и 45%), чем при использовании стандартной терапии ГК и цитостатиками (через 24 и 52 нед соответственно — у 8,3 и 41%). Вместе с тем при повышении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут преимущества терапии меполизумабом перед стандартной схемой нивелировались и частота полной ремиссии составляла через 24 нед 45 и 41,6%, через 52 нед — 24 и 33,3% соответственно. Несомненно, требуются дальнейшие исследования для уточнения места антагонистов ИЛ5 в лечении ЭГПА, в том числе у пациентов с отдельными клинико-иммунологическими вариантами и различными стадиями заболевания.

Таким образом, накопленные в настоящее время данные свидетельствуют, что антагонист ИЛ5 меполизумаб является перспективным ГИБП для терапии рефрактерного и рецидивирующего ЭГПА. Такое лечение позволяет контролировать как симптомы БА, так и проявления СВ, потенциально повышает вероятность достижения ремиссии ЭГПА, может способствовать снижению риска рецидива, позволяет минимизировать дозу ГК.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Таблица 4 Частота НР по данным РПКИ MIRRA [1], п (%)

НР	ПЛ (n=68)	Меполизумаб (n=68)
Любые НР во время лечения, п (%)	64 (94)	66 (97)
Головная боль, %	18	32
Инфекции верхних дыхательных путей, %	16	21
НР, признанные исследователем, связанными с проводимой терапией, п (%)	24 (35)	35 (51)
НР, которые привели к отмене исследуемого препарата или досрочному исключению из исследования, п (%)	1 (1)	2 (3)
Смерть, п (%)	0	1 (1)
Любая серьезная НР, п (%)	18 (26)	12 (18)
Серьезные НР, признанные исследователем связанными с проводимой терапией, п (%)	3 (4)	3 (4)

Таблица 5 Частота достижения ремиссии у пациентов с ЭГПА рефрактерного или рецидивирующего течения в зависимости от дозы ГК в результате стандартной терапии по данным ретроспективного анализа [5] и лечения меполизумабом в РПКИ MIRRA [1], %

Доза ПРЕД, мг/сут	Стандартное лечение цитостатиками и ГК [5] (n=24)	Меполизумаб и ГК (РПКИ MIRRA [1]) (n=68)
Частота ремиссии через 24 нед (BVAS=0)		
≤ 4	8,3	28
$\leq 7,5$	41,6	45
Частота ремиссии через 52 нед (BVAS=0)		
≤ 4	4,2	19
$\leq 7,5$	33,3	24

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):270-81. doi: 10.1002/art.37721
- Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):261-73. doi: 10.1111/all.12088
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
- Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar 11 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 32167871.
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611
- Pagnoux C, Quemener T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, openlabel, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art.39011
- Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1887-93. doi: 10.1093/rheumatology/kes171
- Free ME, Bunch DO, McGregor JA, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1922-33. doi: 10.1002/art.37959
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 1;143(9):632-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
- Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):390-3. doi: 10.1136/ard.2011.155382
- Paul CC, Keller JR, Armpriester JM, Baumann MA. Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes produce interleukin-5. *Blood*. 1990;75:1400-3. doi: 10.1182/blood.V75.7.1400.1400
- Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(8):463-85. doi: 10.2183/pjab.87.463
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил. 1):3-40. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):3-40. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40 (In Russ.)].
- Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):474-83. doi: 10.1038/nrrheum.2014.98
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;16(2):186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251
- Müschel M, Warskulat U, Perniok A, et al. Involvement of soluble CD95 in Churg-Strauss syndrome. *Am J Pathol*. 1999 Sep;155(3):915-25. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65191-7
- Sano K, Kobayashi M, Sakaguchi N, et al. A rat model of hypereosinophilic syndrome. *Pathol Int*. 2001;51:82-8. doi: 10.1046/j.1440-1827.2001.01175.x
- Patella V, de Crescenzo G, Marino I, et al. Eosinophil granule proteins are selective activators of human heart mast cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113:200-2. doi: 10.1159/000237546
- Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):793-805. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00469.x
- Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, et al. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res*. 2006 Jan;16(1):3-10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
- Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):267-70. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.014
- Shiota Y, Matsumoto H, Kanehisa Y, et al. Serum interleukin-5 levels in a case with allergic granulomatous angiitis. *Intern Med*. 1997;36:709-11. doi: 10.2169/internalmedicine.36.709
- Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation *ex vivo* and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1473-83. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.033
- Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med*. 1989;170:343-8. doi: 10.1084/jem.170.1.343
- Roufosse F, Schandene L, Sibille C, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109:540-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02097.x
- Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:704-8. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9610033
- Mortuaire G, Gengler I, Vandenhende-Szymanski C, et al. Immune profile modulation of blood and mucosal eosinophils in nasal polyposis with concomitant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;114(4):299-307.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.012
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047
- Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61. doi: 10.1067/mai.2001.119917
- Buckingham JC. Glucocorticoids: examples of multi-tasking. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S258-68. doi: 10.1038/sj.bjp.0706456
- Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev*. 1999;51:213-340.
- Bao S, McClure SJ, Emery DL, Husband AJ. Interleukin-5 mRNA expressed by eosinophils and gamma/delta T cells in parasite-immune sheep. *Eur J Immunol*. 1996;26:552-6. doi: 10.1002/eji.1830260308

35. Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, et al. Changing expression of IL-3 and IL-5 receptors in cultured human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 12;309(1):26-31. doi: 10.1016/S0006-291X(03)01526-2
36. Molino NA, Gossage D, Kolbeck R, et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012 May;42(5):712-37. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x
37. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):951-4. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.044
38. Finkelman FD, Madden KB, Morris SC, et al. Anti-cytokine antibodies as carrier proteins. Prolongation of in vivo effects of exogenous cytokines by injection of cytokine-anti-cytokine antibody complexes. *J Immunol*. 1993;151:1235-44.
39. Tavernier J, Tuypens T, Plaetinck G, et al. Molecular basis of the membrane-anchored and two soluble isoforms of the human interleukin 5 receptor alpha subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):7041-5. doi: 10.1073/pnas.89.15.7041
40. Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, et al. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. *Allergy*. 2009 May;64(5):725-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01885.x
41. Gregory B, Kirchem A, Phipps S, et al. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. *J Immunol*. 2003 Jun 1;170(11):5359-66. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5359
42. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):199-204. doi: 10.1164/rccm.200208-789OC
43. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):985-93. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
44. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-84.
45. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
46. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
47. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
48. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):2058-70.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
49. Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Apr;14(4):353-65. doi: 10.1080/17476348.2020.1718495
50. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28. doi: 10.1056/NEJMoa070812
51. Kuang FL, Fay MP, Ware J, et al. Long-term clinical outcomes of high-dose mepolizumab treatment for hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1518-27.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.033
52. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):461-7.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.055
53. Gevaert P, van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
54. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024-31.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044
55. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59(1):21-30. doi: 10.1136/gut.2009.178558
56. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen JJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2019 Sep 13. doi: 10.1111/all.14050
57. Busse W, Chupp G, Nagase H, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):190-200.e20. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031
58. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):38-46. doi: 10.1164/rccm.201707-1323OC
59. Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of mepolizumab following administration at subcutaneous and intramuscular sites. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Jan;3(1):57-62. doi: 10.1002/cpdd.60
60. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1336-43. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.028
61. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):341-3. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Арсеньев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0710-7551>