

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Клинический случай



Распространённый дерматомикоз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19

Н.Г. Кочергин, И.С. Максимов, М.И. Додина, О.А. Шитько, Е.В. Петухова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Микотические заболевания кожи человека диагностируются часто, достигая 20–25% в популяции. Ведущей причиной распространённости микозов кожи является необыкновенно высокая выживаемость грибов в различных условиях внешней среды. На коже и слизистых оболочках человека постоянно «проживает» до 30 родов грибов. Такое постоянное равновесное их присутствие и взаимодействие с организмом называют микобиомом. В случае если между микобиомом и макроорганизмом нарушается равновесие, начинается размножение грибов, и развивается микотическое поражение кожи.

В статье представлен клинический случай распространённого микоза кожи, развившегося после массивной иммуносупрессивной терапии коронавирусной инфекции COVID-19, а также краткий обзор применявшихся в лечении иммуносупрессивных препаратов — барицитиниба и левилимаба.

Под наблюдением находился пациент в возрасте 75 лет с жалобами на распространённые высыпания на коже туловища и конечностей. Высыпания развились после перенесённой COVID-19-инфекции, для лечения которой применялись комбинации иммуносупрессивных препаратов. По результатам микроскопии обнаружен мицелий патогенных грибов. Пациент получал системную и местную противогрибковую терапию. При выписке из стационара достигнут регресс кожного процесса на 60–70%. Ещё через 1 мес на фоне противогрибковой терапии констатирован полный регресс кожного процесса.

Анализ нашего клинического случая показал, что применение в терапии COVID-19 комбинации ингибиторов янус-киназ с биологическими препаратами и системными глюкокортикостероидами оказало мощное иммуносупрессивное действие на организм больного и привело к развитию распространённого грибкового поражения кожи.

Ключевые слова: микоз гладкой кожи; COVID-19-инфекция; барицитиниб; левилимаб; тербинафин; Tetranyl U.

Для цитирования:

Кочергин Н.Г., Максимов И.С., Додина М.И., Шитько О.А., Петухова Е.В. Распространённый дерматомикоз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 313–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Case report

Widespread dermatophytosis after combined immunosuppressive therapy in a patient with COVID-19

Nikolay G. Kochergin, Ivan S. Maximov, Mariya I. Dodina, Olga A. Shitko, Eugenia V. Petukhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Mycotic diseases of human skin are frequently diagnosed reaching 20–25% of the population prevalence. The leading factor in the mycotic prevalence is the high survival rate of fungi in various environmental conditions. Up to 30 genera of fungi constantly live on human skin and mucous membranes. This constant balance of their presence on the body and interaction with it is called a mycobiome. If the balance between it and the macroorganism is disturbed, the reproduction of fungi begins and mycotic skin lesions develop.

The study included the patient V. 75 years old, who came in with complaints of widespread rashes on the skin of the body and limbs accompanied by peeling after a COVID-19 infection. Microscopy revealed mycelium of pathogenic fungi. The patient received systemic and topical antifungal therapy until the end of hospitalization. He continued to receive terbinafine on an outpatient basis in combination with a topical antimycotic after discharge. Short review on baricitinib and levilimab is presented. According to the results of the study, a 60–70% regression of the skin process was achieved after 2 weeks at discharge. One month later a complete regression of the skin process was achieved due to the therapy.

The use of the combination of janus-kinase inhibitors with biological drugs and systemic glucocorticosteroids in COVID-19 patients has a powerful immunosuppressive effect on the body. It leads to the development of a common fungal skin lesion, which was observed in our patient.

Keywords: smooth skin mycosis; COVID-19 infection; baricitinib; levilimab; terbinafine; Tetranyl U.

For citation:

Kochergin NG, Maximov IS, Dodina MI, Shitko OA, Petukhova EV. Widespread dermatophytosis after combined immunosuppressive therapy in a patient with COVID-19. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):313–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Received: 12.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что микотические заболевания кожи человека диагностируются очень часто, достигая в популяции 20–25%. Причины широкой распространённости микозов кожи весьма многочисленны, и среди прочих едва ли не ведущей является необыкновенно высокая выживаемость грибов в различных условиях внешней среды.

Как показывают специальные исследования, на коже человека и слизистых оболочках в разных соотношениях постоянно «проживает» до 30 родов грибов, включая патогенные. Такое постоянное их равновесие и взаимодействие с организмом сегодня называют микробиомом, если конкретнее — микобиомом. Утверждение, что грибковыми инфекциями заражаются при контакте с больным или в общественной бане, бассейне и пр., является лишь частичной правдой, т.к. мы постоянно находимся в контакте со своим микобиомом, иными словами, «носим грибы на себе». Если по тем или иным причинам равновесие между макро- и микроорганизмом (микобиомом) нарушается, начинается размножение грибов, и развивается микотическое поражение кожи. Таким образом, человек, скорее, не заражается, а просто заболевает микозом кожи. Подтверждением такой последовательности событий является наблюдаемый нами случай распространённого микоза кожи, развившегося у больного коронавирусной инфекцией COVID-19 после массивной иммуносупрессивной терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Под нашим наблюдением находился больной В., 75 лет, поступивший в дерматовенерологическое отделение клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского университета с жалобами на сопровождавшиеся шелушением распространённые высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза болезни. Болен около месяца, когда отметил у себя появление сыпи на коже нижних конечностей спустя 2 нед после выписки из стационара инфекционной больницы, где находился с диагнозом «COVID-19, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ-2» и в течение 2 нед получал комбинированное лечение иммуносупрессивными препаратами: дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно 1 раз/сут утром, барицитиниб по 4 мг внутрь 1 раз/сут утром, далтепарин натрия по 5000 анти-ХА МЕ внутривенно 2 раза/сут, амброксол по 30 мг внутрь 3 раза/сут, левелимаб по 324 мг подкожно однократно. При появлении первых высыпаний самостоятельно применял крем 0,05% бетаметазона дипропионат без положительного эффекта.

Через 1 нед высыпания приняли распространённый характер, появились новые элементы на животе, в паховой области, на спине и верхних конечностях. Больной обратился в поликлинику по месту жительства, где было назначено следующее лечение: дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней, живые кислотофильные лактобациллы в капсулах курсом 1 мес. На фоне проведённого лечения отмечал небольшое побледнение высыпаний. Затем пациент обратился в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был получен отрицательный результат на мицелий патогенных грибов и выставлен диагноз розового лишая. Дерматологом был назначен крем 0,05% бетаметазона дипропионат без заметного эффекта. Спустя ещё 2 нед обратился в частную клинику, где была рекомендована госпитализация в стационар.

При поступлении на коже верхних конечностей, живота, боковой области спины, паховой области и нижних конечностей имеются полиморфные высыпания в виде эритематозно-сквамозных очагов от 3 до 10 см в диаметре, частично сливающиеся, с чётким периферическим валиком, состоящим из мелких папул на инфильтрированном основании. На поверхности очагов располагаются округлые папулы размером до 0,5–1 см с чёткими границами, плотноватой консистенции. Субъективно — периодически малоинтенсивный зуд (рис. 1).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

По результатам клинико-лабораторных исследований выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч, по результатам липидограммы — дислипидемия. Проведена микроскопия чешуек с поверхности очагов поражения на патогенные грибы (КОН-тест), которая обнаружила мицелий патогенных грибов. Таким образом, пациенту был выставлен окончательный диагноз: «Микоз гладкой кожи».

Лечение

Больной получал комбинированную терапию: бетаметазона дипропионат; клотримазол; гентамицина сульфат в виде крема в течение 3 дней до получения результатов микроскопии; тербинафин в дозе 250 мг 1 раз/сут; крем с 1,5% Tetryl U (ундециленамидопропилтримониум метосульфат) на высыпания до окончания госпитализации. С целью купирования зуда — хлоропирамин по 1,0 мл внутримышечно 2 раза/сут в течение 10 дней; фамотидин в дозе 20 мг по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 8 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения

Через 2 нед при выписке достигнут регресс кожного процесса на 60–70% (рис. 2). После выписки амбулаторно продолжал получать тербинафин в комбинации

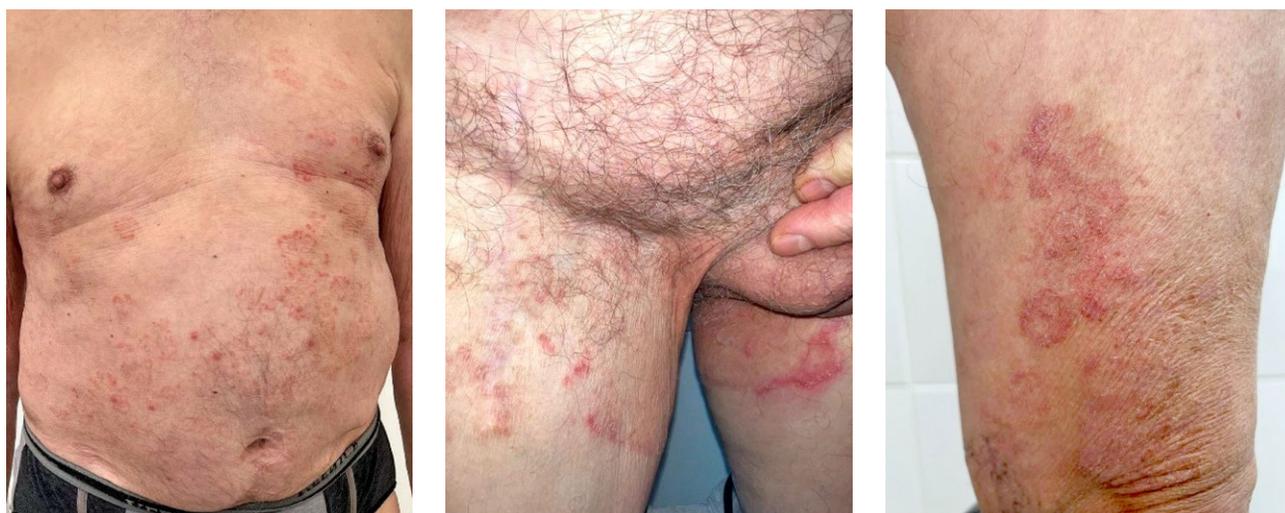


Рис. 1. Пациент В., 75 лет, микоз гладкой кожи: клиническая картина до лечения.

Fig. 1. Patient V., 75 years old. Diagnosis: Tinea corporis. Before treatment: clinical picture before treatment.

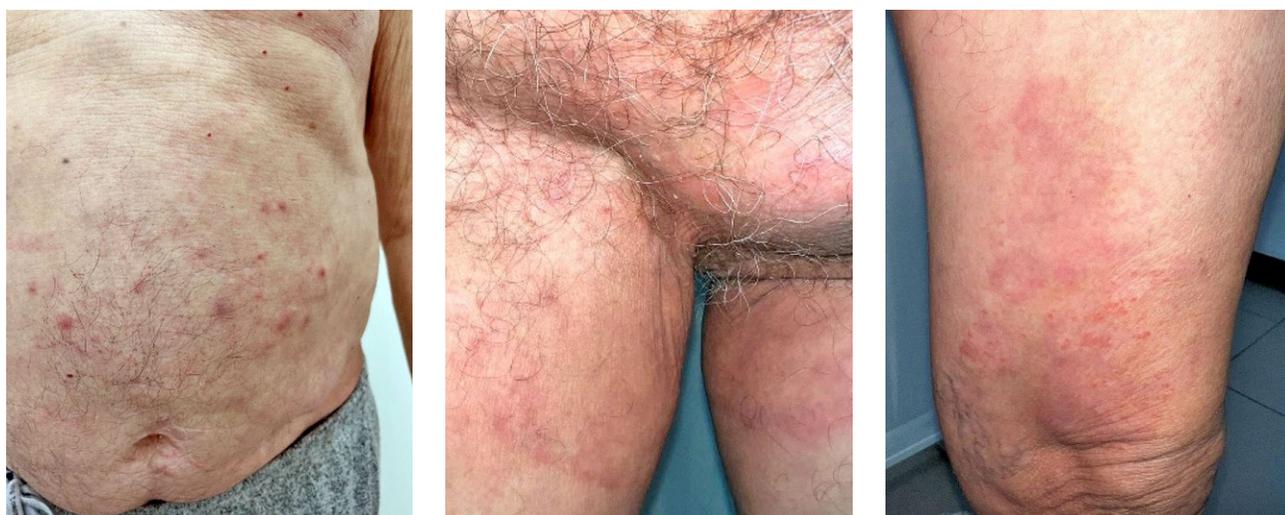


Рис. 2. Тот же пациент. Клиническая картина через 2 нед комбинированной терапии.

Fig. 2. The same patient. After 2 weeks of combined therapy.

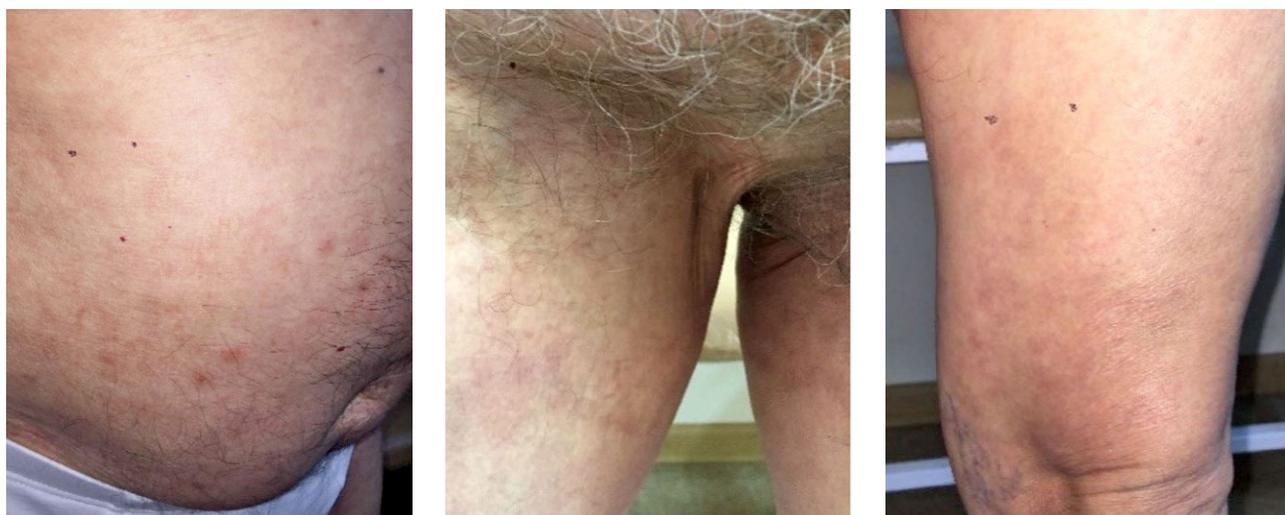


Рис. 3. Тот же пациент. Клиническая картина через 4 нед комбинированной терапии.

Fig. 3. The same patient. After 4 weeks of combined therapy.

с местным антимикотическим средством. На фоне лечения полный регресс кожного процесса наступил спустя ещё 2 нед (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай представляет собой пример развития грибкового поражения кожи как следствие комбинированного иммуносупрессивного воздействия сразу трёх препаратов, официально разрешённых для подавления так называемого цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, с разным механизмом иммуносупрессии: системный глюкокортикостероид, барицитиниб и левилимаб. Приводим краткие сведения о барицитинибе и левилимабе.

Барицитиниб

Барицитиниб (торговое название Olumiant) — лекарственный препарат из группы иммунодепрессантов, зарегистрированный в 2018 году в Европе, США, России и ряде других стран в качестве 2-й линии терапии ревматоидного артрита. В ноябре 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметическими, табачными и иными изделиями на территории США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение барицитиниба для лечения подозреваемого или лабораторно подтверждённого COVID-19 у госпитализированных больных в возрасте от 2 лет и старше, нуждающихся в дополнительном кислороде, инвазивной механической вентиляции лёгких или экстракорпоральной мембранной оксигенации¹. В Российской Федерации препарат разрешён в качестве патогенетической терапии 2–3-й линии с апреля 2020 года².

Барицитиниб относится к малым молекулам и является селективным и обратимым ингибитором активности янус-киназ 1, 2, 3 (JAK1, JAK2, JAK3) и тирозинкиназы-2. Янус-киназы представляют собой ферменты, которые трансдуцируют (переносят, параллельно преобразуя) внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. Участвуя в процессе формирования внутриклеточных сигнальных путей, янус-киназы фосфорилируют и активируют транспортёры сигнала и активаторы транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT), которые в свою очередь активируют экспрессию

гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT. Барицитиниб ингибирует проникновение вируса путём ингибирования NAK (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза), AAK1 (AP2-ассоциированная протеинкиназа 1) и GAK (циклин-G-ассоциированная киназа) [1].

Барицитиниб применяется перорально, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч. Метаболизируется в печени через изофермент CYP3A4, при этом биотрансформации подвергается менее 10% полученной дозы. Согласно инструкции, барицитиниб с особой осторожностью назначается:

- при хронических, рецидивирующих инфекциях (особенно в комбинации с метотрексатом);
- отсутствии результатов обследования на туберкулёз;
- реактивации вируса герпеса, особенно у пациентов старше 65 лет при риске развития опоясывающего герпеса;
- совместном применении с другими иммунодепрессантами в силу высокого риска развития аддитивной иммуносупрессии.

По данным клинических наблюдений, среди побочных действий барицитиниба могут встречаться инфекции лёгкой и средней степени тяжести, при этом частота возникновения инфекций зависит от дозы и достаточно высока даже при применении разрешённой суточной дозы препарата 4 мг. Так, в исследованиях длительностью до 16 нед при сравнении двух доз барицитиниба инфекции наблюдались у 31,9% пациентов при дозе 4 мг, у 28,8% — при дозе 2 мг, у 24,1% — при применении плацебо. Развитие инфекций при использовании барицитиниба и плацебо были зафиксированы со следующей частотой: инфекции верхних дыхательных путей — 14,7 и 11,7% случаев, инфекции мочевыводящих путей — 3,4 и 2,7%, гастроэнтерит — 1,6 и 0,8%, простой герпес — 1,8 и 0,7%, опоясывающий герпес — 1,4 и 0,4% соответственно³. По результатам ещё одного исследования по применению барицитиниба при COVID-19 случаи зарегистрированных кожных инфекций достигали 4% [1].

Среди других побочных эффектов барицитиниба отмечались тошнота, повышение трансаминаз печени и концентрации липидов (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности), злокачественные новообразования, включая лимфомы, повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови. Реже встречались случаи нейтропении, тромбоцитоза, анемии, лимфопении, аллергических реакций⁴.

¹ Eli Lilly and Company, Global Patient Safety/FDA/Fact Sheet For Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Baricitinib. Режим доступа: <https://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-factsheet-hcp.pdf>. Дата обращения: 15.08.2022.

² Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=359574>. Дата обращения: 15.08.2022.

³ OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_docs/Label/2018/207924s000lbl.Pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

⁴ Там же.

По данным одного клинического исследования, опубликованного в октябре 2020 года⁵, при приёме барицитиниба у больных COVID-19 были зарегистрированы такие серьёзные инфекционные осложнения, как активный туберкулёз, инвазивные грибковые инфекции (кандидоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз), бактериальные и вирусные инфекции, вызванные условно-патогенной флорой. В другом исследовании также сообщается о развитии у пациентов, применявших барицитиниб, тяжёлых инфекционных осложнений: туберкулёза, опоясывающего лишая и других бактериальных, вирусных или грибковых инфекций [2], при этом осложнения чаще развивались на фоне комбинации препарата с глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном) и метотрексатом. Ещё в одном исследовании у больных COVID-19, получавших барицитиниб, развивались такие грибковые инфекции, как кандидоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз [3]. Кроме того, в результате приёма барицитиниба при коронавирусной инфекции известны случаи развития тяжёлых грибковых заболеваний, таких как лёгочный аспергиллёз, кандидоз, мукормикоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз [4]. Существенную роль в развитии серьёзных инфекционных заболеваний, в том числе грибковых, играло применение максимальной суточной дозы барицитиниба 4 мг/сут [5].

В официальном описании препарата из побочных эффектов указано также развитие глубокого диссеминированного микоза⁶. В кратком обзоре по оппортунистическим инфекциям у пациентов с COVID-19, принимавших барицитиниб [6], среди грибковых заболеваний описаны 186 случаев инвазивного аспергиллёза при общей смертности 52,2%. Из группы кандидозов констатированы *Candida albicans* и *Candida auris*, которые представляют собой высокоинвазивные дрожжи с множественной лекарственной устойчивостью. Смертность при этом достигала порядка $\geq 50\%$. Мукормикозы, связанные с COVID-19, были зарегистрированы в ряде случаев, в частности в Индии и других странах, достигая смертности 30,7%. Пневмоцистная пневмония была зарегистрирована у пациентов с COVID-19, которые имели иммуносупрессивное состояние (ВИЧ).

При применении барицитиниба по основному показанию, в лечении ревматоидного артрита, также описывается развитие системных микозов, в частности кандидоз, пневмоцитоз и гистоплазмоз [7]. Кроме того,

имеется ряд сообщений о применении барицитиниба в комбинации с глюкокортикостероидами при лечении тяжёлых форм атопического дерматита: среди побочных эффектов, в том числе дозозависимых, наиболее часто описаны назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и фолликулит [8].

Таким образом, среди описанных случаев грибковых заболеваний на фоне приёма барицитиниба у пациентов с COVID-19 часто встречаются системные микозы с высоким уровнем летального исхода. Описание случаев поверхностных микозов у больных коронавирусной инфекцией при приёме барицитиниба в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами нами не обнаружено.

Большую роль в патогенезе COVID-19 играет нарушение регуляции иммунного ответа, что ведёт к генерализованному полисистемному воспалительному процессу, происходящему из-за гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Данный процесс именуется «цитокиновым штормом» и часто наблюдается у пациентов с COVID-19. Ключевым элементом синдрома цитокинового шторма признаётся интерлейкин 6 (ИЛ-6) как единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазных белков в гепатоцитах. ИЛ-6 также участвует в активации и пролонгировании местных воспалительных реакций и является основным цитокином в синдроме активации макрофагов. Он подавляет цитолитическую функцию NK-клеток, вызывает иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся комбинацией гиперцитокинемии и лимфопении. Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с тяжёлым COVID-19 ассоциирована с выраженной лихорадкой, развитием двустороннего распространённого поражения лёгких с прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома, потребностью в искусственной вентиляции лёгких, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода болезни [9].

Левилимаб

Важной отечественной разработкой в отношении ингибирования ИЛ-6 является левилимаб (торговое название Илсира) — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, подкласса IgG1, относящееся, таким образом, к иммунодепрессантам. В Российской Федерации препарат официально зарегистрирован в 2020 году для лечения больных ревматоидным артритом и острой коронавирусной инфекцией. В основном применяется на территории России и стран СНГ, Белоруссии, Казахстана, Украины, Индии. Левилимаб назначается пациентам с хроническими заболеваниями, отягощающими течение COVID-19, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при лишнем весе [10].

Левилимаб связывается как с растворимыми, так и мембранными рецепторами ИЛ-6 и блокирует

⁵ Эли Лилли энд Компани. Барицитиниб оказывает значительное влияние на время выздоровления, особенно у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислороде. Режим доступа: https://assets.ctfassets.net/ci4j7yn75h2v/2iSpSrdrknTkV9WCZv955Ga/69313c092927be59a7620a628e99e629/Baricitinib_has_Significant_Effect_on_Recovery_Time_Most_Impactful_in_COVID-19_Patients_Requiring_Oxygen.pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

⁶ OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_docs/Label/2018/207924s000lbl.Pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

их [11], что позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада цитокинов и препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, а также избыточной продукции других провоспалительных цитокинов [12].

Динамика фармакодинамических маркеров свидетельствует о высокоэффективной нейтрализации рецепторов ИЛ-6 препаратом левелимаб, что в свою очередь проявляется быстрым и выраженным снижением сывороточной концентрации С-реактивного белка [13].

Левелимаб применяется подкожно в виде двух инъекций по 180 мг в 1 мл препарата. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 96 ч. При повторных введениях отмечается кумуляция левелимаба с увеличением максимальной концентрации.

Согласно инструкции, левелимаб с осторожностью назначается:

- при хронических и рецидивирующих инфекциях или с указанием на них в анамнезе; сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций;
- ранней реконвалесценции после тяжёлых и средне-тяжёлых инфекционных заболеваний;
- недавно проведённой вакцинации живыми аттенуированными вакцинами;
- печёночной недостаточности лёгкой и средней степени тяжести;
- почечной недостаточности средней степени тяжести;
- дивертикулите, дивертикулёзе и язвенном поражении органов желудочно-кишечного тракта;
- демиелинизирующих заболеваниях;
- наличии иммуносупрессивной терапии у пациента после трансплантации органов.

По данным клинических наблюдений, среди побочных действий левелимаба могут встречаться такие, как нейтропения, нарастание уровня трансаминаз печени, дислипидемия по типу повышения общего холестерина и триглицеридов, увеличение риска развития латентной туберкулёзной и других инфекций.

В исследовании по эффективности и безопасности левелимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не требующих искусственной вентиляции лёгких [11], нежелательные реакции наблюдались в 27,2% случаев в группе применения левелимаба. Тяжёлые нежелательные реакции были зарегистрированы у 9,7% пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами являлись изменения в клинико-лабораторных показателях: повышение уровня трансаминаз и общего билирубина, лимфопения и нейтропения.

В официальной инструкции по применению левелимаба к побочным эффектам и нежелательным реакциям препарата относятся нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы и уровня холестерина крови, вирусные инфекции

верхних дыхательных путей, пневмония, обострение хронического тонзиллита, латентный туберкулёз, повышение артериального давления, местные реакции в месте введения препарата в виде зуда и эритемы.

По данным исследования особенностей упреждающей противовоспалительной терапии левелимабом при COVID-19, повышение уровня аланинаминотрансферазы не было связано с применением препарата у 24% пациентов контрольной группы [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комбинации ингибиторов янус-киназ с биологическими препаратами, такими как моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 и системные кортикостероиды, в терапии тяжёлого и средне-тяжёлого течения COVID-19 оказывает мощное иммуносупрессивное действие на организм. И такое «давление», вероятнее всего, может привести к развитию распространённого грибкового поражения кожи, которое наблюдалось у нашего пациента. При этом неконтролируемое применение наружных глюкокортикостероидов, назначаемых вследствие первоначальной диагностической ошибки, привело к формированию устойчивости кожного процесса, что потребовало применения антимикотических препаратов на длительный период.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Н.Г. Кочергин* — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; *И.С. Максимов* — концепция и дизайн исследования, обработка и анализ данных, интерпретация результатов, ведение пациента в стационаре; *О.Ю. Олисова* — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; *М.И. Додина* — концепция и дизайн исследования, ведение пациента в стационаре; *О.А. Шитько* — написание и редактирование текста, обработка и анализ данных, ведение пациента в стационаре; *Е.В. Петухова* — написание и редактирование текста, обработка и анализ данных.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной

медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be

accountable for all aspects of the work. *N.G. Kochergin* — research concept and design, writing and editing text; *I.S. Maximov* — research concept and design, data processing and analysis, interpretation of results, management of patient in the hospital; *O.Yu. Olistova* — research concept and design, editing text; *M.I. Dodina* — research concept and design, management of patient in the hospital; *O.A. Shitko* — writing and editing text, data processing and analysis, management of patient in the hospital; *E.V. Petukhova* — writing and editing text, data processing and analysis.

Patients permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Stebbing J, Nieves S.G., Falcone M., et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality // *Sci Adv.* 2021. Vol. 7, N 1. P. eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
2. Hoang T.N., Pino M., Boddapati A.K., et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques // *Cell.* 2021. Vol. 184, N 2. P. 460–475.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.007
3. Basile K., Halliday C., Kok J., Chen S.C. Fungal infections other than invasive aspergillosis in COVID-19 patients // *J Fungi (Basel).* 2022. Vol. 8, N 1. P. 58. doi: 10.3390/jof8010058
4. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., et al. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review // *J Fungi (Basel).* 2021. Vol. 7, N 11. P. 921. doi: 10.3390/jof7110921
5. Huang F., Luo Z.C. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BioDrugs.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 415–423. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3
6. Abdoli A., Falahi S., Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports // *Clin Exp Med.* 2022. Vol. 22, N 3. P. 327–346. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7
7. Ahmad A., Zaheer M., Balis F.J. Baricitinib. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Updated 2022 Jul 12]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>. Дата обращения: 15.08.2022.
8. Reich K., Kabashima K., Peris K., et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol.* 2020. Vol. 156, N 12. P. 1333–1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260
9. Kaplon H., Reichert J.M. Antibodies to watch in 2021 // *MABS.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476
10. Gorodin V.N., Moiseva D.L., Zotov S.V., et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19 // *Infectious Diseases.* 2021. Vol. 19, N 3. P. 14–23. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
11. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study // *Inflamm Res.* 2021. Vol. 70, N 10-12. P. 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5
12. Shcherbak S.G., Anisenkova A.Y., Mosenko S.V., et al. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 745515. doi: 10.3389/fimmu.2021.745515
13. Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T., et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 3, N 3. P. CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
14. Gorodin V.N., Moiseva D.L., Zotov S.V., et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19 // *Infectious Diseases* 2021. Vol. 19, N 3. P. 14–23.

REFERENCES

1. Stebbing J, Nieves SG, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
2. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell.* 2021;184(2):460–475.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.007
3. Basile K, Halliday C, Kok J, Chen SC. Fungal infections other than invasive aspergillosis in COVID-19 patients. *J Fungi (Basel).* 2022;8(1):58. doi: 10.3390/jof8010058
4. Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, et al. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):921. doi: 10.3390/jof7110921
5. Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily

for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415–423. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3

6. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*. 2022;22(3):327–346. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7

7. Ahmad A, Zaheer M, Balis FJ. Baricitinib. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Updated 2022 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>. Accessed: 15.08.2022.

8. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333–1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260

9. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs*. 2021;13(1):1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476

10. Gorodin VN, MoisoVA DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with

COVID-19. *Infekc Bolezni*. 2021;19(3):14–23. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23

11. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5

12. Shcherbak SG, Anisenkova AY, Mosenko SV, et al. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2021;12:745515. doi: 10.3389/fimmu.2021.745515

13. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881

14. Gorodin VN, MoisoVA DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infekc Bolezni*. 2021;19(3):14–23. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Кочергин Николай Георгиевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 2, стр. 4;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;

eLibrary SPIN: 1403-3031;

e-mail: nkocha@yandex.ru

Максимов Иван Сергеевич, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;
eLibrary SPIN: 1540-1485;
e-mail: maximov.is@mail.ru

Додина Мария Игоревна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-8942>;
eLibrary SPIN: 5069-9431;
e-mail: midd@list.ru

Шитько Ольга Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2562-8884>;
eLibrary SPIN: 9677-1978;
e-mail: styvrinaolya1@gmail.com

Петухова Евгения Владимировна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
e-mail: petuxova0304@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Nikolay G. Kochergin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2 build. 4 B. Pirogovskaya street, Moscow,
119991, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;

eLibrary SPIN: 1403-3031;

e-mail: nkocha@yandex.ru

Ivan S. Maximov, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;
eLibrary SPIN: 1540-1485;
e-mail: maximov.is@mail.ru

Maria I. Dodina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-8942>;
eLibrary SPIN: 5069-9431;
e-mail: midd@list.ru

Olga A. Shitko, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2562-8884>;
eLibrary SPIN: 9677-1978;
e-mail: styvrinaolya1@gmail.com

Eugenia V. Petukhova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
e-mail: petuxova0304@gmail.com

* The author responsible for the correspondence