

Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С.

Вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы и описание клинического случая

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед медицинской наукой не только задачи по разработке методов эффективного лечения и профилактики заболевания, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами, но и обозначило целый круг вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с хроническими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию. В настоящее время накопленный опыт показывает, что пациенты, получающие терапию генно-инженерными биологическими препаратами, не имеют повышенного риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. Клинические рекомендации ведущих медицинских сообществ отражают единое мнение, что терапию генно-инженерными препаратами следует продолжать, целесообразность инициации лечения должна оцениваться с позиции риск/польза и с учётом возможных последствий течения основного соматического заболевания и связанных с ним рисков неблагоприятных исходов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. В статье представлен клинический случай применения препарата иксекизумаба у больной эритродермической формой псориаза, псориатическим артритом в условиях карантина коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: биологическая генно-инженерная терапия; новая коронавирусная инфекция COVID-19; синдром цитокинового шторма; интерлейкин 6; фактор некроза опухоли; интерлейкин 1; интерлейкин 18; интерферон; псориаз; блокатор IL-17; иксекизумаб.

Для цитирования: Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С. Вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы и описание клинического случая // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(4):218-26.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50896>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Kruglova L.S., Shatokhina E.A., Polonskaia A.S.

Biological drugs prescription issues in terms of the new coronaviral infection COVID-19 pandemic. Literature review and clinical case

Federal State Institution of Additional Postgraduate Education "Central State Medical Academy"
Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: The spread of the novel coronaviral infection has set important medical society goals, such as the development of effective treatment and preventive modalities (including biologic agents) for COVID-19. Moreover, during this pandemic, the management of chronically ill patients that require immunosuppressive therapy is also a matter of great concern. Analysis of currently obtained data has concluded that patients treated with biologic agents have no elevated risk for COVID-19. Leading medical societies give an opinion in their clinical guidelines that management with biologic drugs should be continued during the COVID-19 pandemic. The feasibility of initiating treatment with a biologic agent depends on the risk-benefit ratio for the drug, the assessment of possible complications along with the associated risks for a poor outcome because of an underlying disease.

CASE REPORT: We present a case report of a patient with erythrodermic psoriasis and psoriatic arthritis treated with ixekizumab during COVID-19 quarantine.

Keywords: biologic therapy; novel coronavirus COVID-19; cytokine storm syndrome; interleukin 6; tumor necrosis factor; interleukin 1; interleukin 18; interferon; psoriasis, IL-17 blocker; ixekizumab.

For citation: Kruglova LS, Shatokhina EA, Polonskaia AS. Biological drugs prescription issues in terms of the new coronaviral infection COVID-19 pandemic. Literature review and clinical case. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):218-26. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50896>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 15 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

В условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 перед здравоохранением были поставлены новые задачи, которые включают не только разработку методов терапии и профилактики, но и стратегию ведения пациентов с хроническими заболеваниями, требующими постоянного иммуносупрессивного лечения, в частности применения препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [1]. Анализ научной литературы показал, что основными вопросами, касающимися использования препаратов ГИБТ при новой коронавирусной инфекции COVID-19, являются: эффективность препаратов данной группы при тяжёлых формах COVID-19, в том числе при синдроме цитокинового шторма (СЦШ) и возможность их применения у пациентов с хроническими заболеваниями.

Эффективность генно-инженерной биологической терапии при синдроме цитокинового шторма, спровоцированного COVID-19

Анализ данных о патогенезе новой коронавирусной инфекции показал, что при тяжёлых формах отмечается девиация Т-лимфоцитов, при этом вирус SARS-CoV-2 не напрямую атакует Т-клетки, а активирует синтез цитокинов и хемокинов, что приводит к неконтролируемому воспалению в организме – синдрому цитокинового шторма [2].

Эксперименты на клетках *in vitro* показывают, что на ранней стадии инфекции SARS-CoV происходит отсроченное высвобождение цитокинов и хемокинов в респираторных эпителиальных клетках, дендритных клетках и макрофагах. Позднее клетки секретируют низкие уровни интерферонов (interferon, IFN) и высокие уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1β и IL-6), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) и хемокиновых лигандов с C-C-мотивом (CCL2, CCL3 и CCL5) [3]. Быстрая репликация SARS-CoV способствует замедленному высвобождению IFNα/β, что сопровождается повышением содержания моноклеарных макрофагов. Данные воспалительные клетки получают активирующие сигналы через рецепторы IFNα/β на своей поверхности и продуцируют больше хемоаттрактантов моноцитов, таких как CCL2, CCL7 и CCL12, что приводит к дальнейшему накоплению моноклеарных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины TNF, IL-6, IL-1β и синтазу оксида

азота (nitrogen oxide, NO), усугубляя тем самым тяжесть течения заболевания [4].

Высокое содержание IL-2, IL-8, IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), воспалительного белка макрофагов 1-α (macrophage inflammatory protein, MIP1-α), IFNγ, IFNγ-индуцибельного белка-10 (interferon γ, inducible protein 10, IP10) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) также коррелировало с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и у пациентов с вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [5].

В ряде исследований сообщается о повышенных концентрациях IL-18, фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), MCP-3, монокинов, индуцируемых IFNγ (monokine induced gamma interferon, MIG), кожных Т-клеток, аттрактирующих хемокин (cutaneous T-cell-attracting chemokine, CTACK), у больных COVID-19 [6]. Высокие показатели экспрессии IL-1β, IFNγ, IP-10 и MCP-1 могут активировать клеточный ответ Т-хелперов 1-го типа (Th1) [5]. Однако, в отличие от пациентов с SARS, у больных COVID-19 также имеются повышенные значения секретируемых клетками Th2 цитокинов (таких как IL-4 и IL-10), которые ингибируют воспалительный ответ. Уровни рецептора IL-2 и цитокина IL-6 в сыворотке крови больных COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания [7, 8].

На основании данных о патогенезе COVID-19 применение препаратов ГИБТ активно изучается, и уже имеются данные об эффективности при пневмонии и СЦШ (табл. 1)

Антагонисты IL-6. При тяжёлых формах COVID-19 значительно повышено содержание IL-6, поэтому ингибиторы рецептора IL-6 или непосредственно IL-6 активно исследовались у пациентов с пневмонией и СЦШ [9–11]. Проведено несколько клинических испытаний с использованием различных протоколов (идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT04332913, NCT04322773, NCT04317092, NCT04320615, NCT04306705, NCT04324073, NCT04315298, NCT04315480, NCT04321993, NCT04335071, NCT04348500, NCT04329650, NCT04330638, NCT04345289, NCT04327188, NCT0432343418). В настоящее время

Для корреспонденции:

Полонская Александра Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

For correspondence:

Alexandra S. Polonskaia, MD, postgraduate of Federal State Institution of Additional Postgraduate Education “Central State Medical Academy” Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Information about the authors:

Kruglova L.S., <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; Shatokhina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>; Polonskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Препараты генно-инженерной биологической терапии в лечении цитокинового шторма у пациентов с COVID-19

Препарат	Обоснование	Исследование
Антагонисты IL-6: ингибиторы рецептора IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы непосредственно IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб)	Уровень IL-6 в сыворотке тяжелобольных COVID-19 значительно повышен. Одним из важнейших вопросов, на который необходимо ответить – это оптимальные сроки введения анти-IL-6: если ввести слишком рано, препарат может отрицательно повлиять на клиренс вируса, если слишком поздно – эффективность будет низкой	Тоцилизумаб эффективен при лечении тяжелобольных пациентов с обширными двусторонними поражениями лёгких [9]. Снижение потребности в кислороде (75%), разрешение очагов на компьютерной томограмме (90,5%) и клиническое улучшение (100%) [10]. Тоцилизумаб значительно снижает потребность в искусственной вентиляции легких и риск последующей госпитализации [11]
Блокаторы TNF α	TNF играет важную роль в остром повреждении лёгких и уменьшает Т-клеточный ответ у мышей, заражённых SARS-CoV	Терапия блокаторами TNF значительно повышает выживаемость у пациентов с сепсисом [12], приводит к снижению смертности [13]. Способствует уменьшению количества лейкоцитов в воспалённых тканях, молекул адгезии и хемокинов [14]
Антагонисты IL-1 и IL-18 (анакинра, канакинумаб)	Отмечается высокий уровень продукции IL-1 β у пациентов с COVID-19-пневмонией, сепсисом [5, 15]	Анакинра значительно улучшала 28-дневную выживаемость пациентов с тяжёлым сепсисом [16]. Канакинумаб имеет более длительный период полураспада (26 дней), что может быть проблематичным для инфицированных пациентов
Ингибиторы IFN α/β	Отмечен высокий уровень продукции IL-1 β у пациентов с COVID-19-пневмонией. В исследованиях выявлено, что IFN β 1b и IFN β 1a являются наиболее мощными подтипами для ингибирования SARS-CoV (вероятно, даже больше для SARS-CoV-2) [17]	IFN 1-го типа должен вводиться как можно скорее после заражения (до появления симптомов), но не на поздней стадии [4, 18]. По данным китайских рекомендаций, ингаляции IFN α могут снизить уровень инфицирования SARS-CoV-2 и служить средством профилактики [19], однако предпочтительными остаются парентеральные пути введения [20]
Ингибиторы IFN γ (эмапалумаб)	IFN γ является ключевым фактором в возникновении СЦШ при инфекции SARS-CoV [21], однако не было обнаружено, что IFN γ повышен в сыворотке крови у больных тяжёлыми формами COVID-19 [6, 15, 22]. Метаанализ показал связь между высоким соотношением IL-6/IFN γ и тяжестью заболевания: более низкие уровни IFN γ могут свидетельствовать о худшем прогнозе [23]	Предполагается, что ингибиторы IFN γ могут быть ещё одной мишенью в лечении цитокинового шторма при COVID-19 [24]
Ингибиторы IFN λ	IFN λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, оказывая тем самым противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека	В исследованиях применяли пегилированные IFN и неpegилированные IFN, но эффективность значительно варьировала из-за применения различных схем лечения. Раннее введение IFN имеет преимущества в снижении вирусной нагрузки и в определённой степени улучшает клинические симптомы пациентов. Тем не менее IFN λ не снижал уровень смертности [25]. За исключением раннего введения, использование IFN в другие периоды времени не приносит больше пользы, чем лечение плацебо [26]

в Китае тоцилизумаб в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (идентификаторы: ChiCTR2000029765, ChiCTR2000030796, ChiCTR2000030442, ChiCTR2000030894) показан при обширной двусторонней пневмонии и у пациентов в тяжёлом/критическом состоянии [1].

Блокаторы TNF α . TNF α является одним из ключевых воспалительных факторов, которые вызывают цитокиновый шторм, и в настоящее время имеется достаточно доказательств целесообразности использования блокаторов TNF α при COVID-19 [27]. Инициация терапии ингибиторами TNF α показана

пациентам со средней степенью тяжести заболевания в ранние сроки [27]. Зарегистрировано одно рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности адалимумаба при COVID-19 (ChiCTR2000030089).

Антагонисты IL-1 и IL-18. При СЦШ основными цитокинами в семействе IL-1 являются IL-1 β , IL-18 и IL-33. Наибольшее количество исследований сейчас сосредоточено на возможном ингибировании IL-1 β , повышение которого наблюдается в периферической крови пациентов с COVID-19-пневмонией [5, 15]. Анакинра, антагонист IL-1,

может быть использована для лечения цитокинового шторма, вызванного коронавирусной инфекцией [26]. Проводятся клинические исследования эффективности анакинры при COVID-19 (NCT04330638, NCT04341584, NCT04339712, NCT04324021). Канакинумаб – моноклональное антитело, блокирующее IL-1 β , – также изучается в клиническом исследовании (NCT04348448).

IFN α/β и их ингибиторы. IFN α и IFN β являются потенциально эффективными лекарственными средствами против SARS-CoV-2 [4, 19].

Ингибиторы IFN γ . Метаанализ показал связь между высоким соотношением IL-6/IFN γ и тяжестью заболевания, что указывает на то, что более низкие показатели IFN γ должны, скорее, свидетельствовать о худшем прогнозе [23]. Эмапалумаб – моноклональное антитело, блокирующее IFN γ . Данный препарат одобрен для лечения детей и взрослых с рефрактерным, рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и непереносимостью традиционной терапии. Предполагается, что IFN γ может быть мишенью в лечении СЦШ при COVID-19 [24].

Ингибиторы IFN λ . IFN λ активирует эпителиальные клетки и снижает моноклеарную макрофагальную провоспалительную активность IFN α/β . Кроме того, IFN λ ингибирует рекрутирование нейтрофилов в места воспаления. SARS-CoV и MERS-CoV в основном инфицируют альвеолярные эпителиальные клетки. IFN λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, оказывая тем самым противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека. Следовательно, IFN λ может быть перспективным методом лечения СЦШ [9].

Применение генно-инженерных препаратов в условиях инфекции COVID-19 у больных псориазом

Основным аспектом применения ГИБТ у пациентов с псориазом в условиях инфекции COVID-19 является безопасность. Однако прекращение приёма ГИБТ угрожает серьёзными последствиями, например обострением и неблагоприятным исходом основного заболевания, в отсроченный период – потерей эффективности ГИБТ, в том числе из-за образования нейтрализующих антител. Таким образом, прерывание курса ГИБТ может привести к повышению активности воспалительного процесса и прогрессированию псориаза; повышению риска обострения псориатического артрита и развития коморбидных состояний; необходимости госпитализации для купирования острого состояния; повышению риска тяжёлого течения COVID-19 за счёт имеющихся у пациентов коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет и кардиоваскулярные расстройства.

Анализ данных по применению препаратов ГИБТ у пациентов с хроническими заболеваниями, в част-

ности при псориазе, позволил сформулировать основные рекомендации (табл. 2) [28–36].

В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препаратами ГИБТ необходимо принятие взвешенного решения относительно соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения COVID-19.

Клинический случай применения генно-инженерной биологической терапии

Пациентка А., 54 года, обратилась 03.03.2020 с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей, сопровождающиеся болезненностью и зудом.

Анамнез заболевания. В 1989 г. пациентка впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы. При обращении к дерматологу по месту жительства был диагностирован себорейный дерматит, рекомендовано наружное лечение топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Проводимая терапия оказала временный положительный эффект. В 1994 г. в связи с распространением высыпаний на кожу лица, туловища, верхних и нижних конечностей впервые был установлен диагноз псориаза вульгарного. В дальнейшем заболевание протекало агрессивно, с непрерывно рецидивирующим течением. В 2002 г. впервые появились боли в суставах. По результатам обследования у ревматолога был установлен диагноз «Псориатический артрит». В 2003 г. во время госпитализации в связи с торпидностью течения заболевания был назначен метотрексат. На фоне лечения метотрексатом отмечалась кратковременная положительная динамика, однако препарат был отменён из-за развившейся лейкопении. В 2006 г. в связи с обострением кожного процесса больную госпитализировали в стационар, где был проведён курс комбинированной терапии (дезинтоксикационная терапия, антигистаминные препараты, топические ГКС, кератолитические препараты, фототерапия) с умеренной положительной динамикой. С 2006 по 2019 г. ремиссии не наблюдалось, отмечала кратковременные улучшения состояния в виде уменьшения интенсивности окраски и инфильтрации элементов. Лечилась самостоятельно и в амбулаторных условиях (антигистаминные, седативные препараты, энтеросорбенты, физиотерапия, топические ГКС, кератолитические препараты). С 23.09 по 18.10.2019 г. в связи с очередным обострением больная была госпитализирована в стационар. В связи с эритродермией и наличием противопоказаний к метотрексату, был назначен преднизолон парентерально в дозе 120 мг, после купирования эритродермии проведена дезэскалация дозы до 30 мг перорально. Пациентка была выписана с положительной динамикой и рекомендацией продолжить приём преднизолона амбулаторно

Рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом, получающих генно-инженерную биологическую терапию [1–8]

Рекомендация	Комментарий
Не рекомендуется прерывать терапию генно-инженерными препаратами	Не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23, апремиластом и метотрексатом. Для TNF-блокаторов возможен слегка повышенный риск, особенно для инфликсимаба. Для лечения циклоспорином пока нет убедительных данных
Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы ГИБТ у пациентов с рисками тяжёлого течения COVID-19	- Если возраст пациента 60 лет и старше; - При наличии серьёзных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжёлого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжёлая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования). - Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих заболеваний и предпочтений самого пациента
При наличии показаний больным среднетяжёлым и тяжёлым псориазом назначают системную терапию	Возможна инициация ГИБТ с учётом индивидуальных рисков развития инфекции. Для инициации ГИБТ нецелесообразно назначать препараты из группы TNF-блокаторов или циклоспорин. Отсутствие лихорадки на фоне терапии блокаторами TNF может затруднить раннюю диагностику COVID-19
Применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБТ, должно быть отложено на период, зависящий от конкретной клинической ситуации. Рекомендовано прерывание ГИБТ до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания)	При диагностике COVID-19 или в случаях клинического подозрения на инфекцию COVID-19
Лечение больных псориазом, псориатическим артритом с диагностированным COVID-19	Лечение инфекции COVID-19 проводят в соответствии с существующими рекомендациями
Обязательное информирование пациентов	Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19

под контролем дерматолога по месту жительства. При снижении дозы метипреда до 16 мг отмечалось появление свежих высыпаний, в связи с чем снижение дозы было приостановлено и рекомендовано наружное лечение топическими ГКС, кератолитическими и увлажняющими средствами. В декабре 2019 г. по причине неэффективности проводимого лечения пациентка вновь госпитализирована в стационар, где был назначен преднизолон перорально в дозе 40 мг. При выписке отмечалась незначительная положительная динамика, даны рекомендации рассмотреть вопрос о назначении ГИБТ. В конце апреля 2020 г. на фоне снижения дозы преднизолона до 17,5 мг отмечалось обострение псориатического процесса, присутствовали симптомы нежелательных явлений ГКС – повышение артериального давления, показателей глюкозы в крови, синдром Кушинга.

Локальный статус при первичном обращении (03.03.2020): кожный процесс носит универсальный характер (эритродермия). На коже волосистой части головы представлен сливными инфильтрированными бляшками красного цвета, покрытыми массивными чешуйко-корками белого цвета, местами с геморрагическим компонентом, на коже лица – слабо инфильтрированными бляшками розового цвета с

чёткими границами и незначительно выраженным мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Кожа туловища и конечностей ярко-розового цвета, поражена диффузно, инфильтрирована, лихенифицирована, с мелко- и среднепластинчатым шелушением серебристо-белого цвета на поверхности. Гипертермия кожных покровов. Ногтевые пластины кистей визуально не изменены, ногтевые пластины стоп с признаками псориатической ониходистрофии: симптом масляного пятна, подногтевой гиперкератоз, онихолизис по дистальному краю. Отмечается деформация в области проксимального межфалангового сустава второго пальца правой стопы и дистальных межфаланговых 2-го и 3-го пальцев левой стопы (**рис. 1, а**). Индексы: площадь поверхности тела (Body Surface Area, BSA) 97%, индекс распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) 70,3 балла, индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) 44 балла, оценка врачом очагов поражения псориазом (Physician's Global Assessment, PGA) 5 баллов, дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 22 балла.

Учитывая клиническую картину, анамнестические данные, развитие гематологической токсичности



Рис. 1. Динамика клинических проявлений псориаза у пациентки А. на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом иксекизумаб (ТАЛС).

Динамика основных индексов в течение курса терапии генно-инженерным биологическим препаратом иксекизумабом у пациентки А.

Индекс	0-я нед 03.03.2020	2-я нед 17.03.2020	4-я нед 31.03.2020	8-я нед 28.04.2020	24-я нед 18.08.2020
BSA, %	97	88	42	17	2
PASI, балл	70,3	54,2	13,9	6,5	0,3
sPGA, балл	5	5	2	1	0
DLQI, балл	22	20	17	14	6
NAPSI, балл	44	44	30	19	0

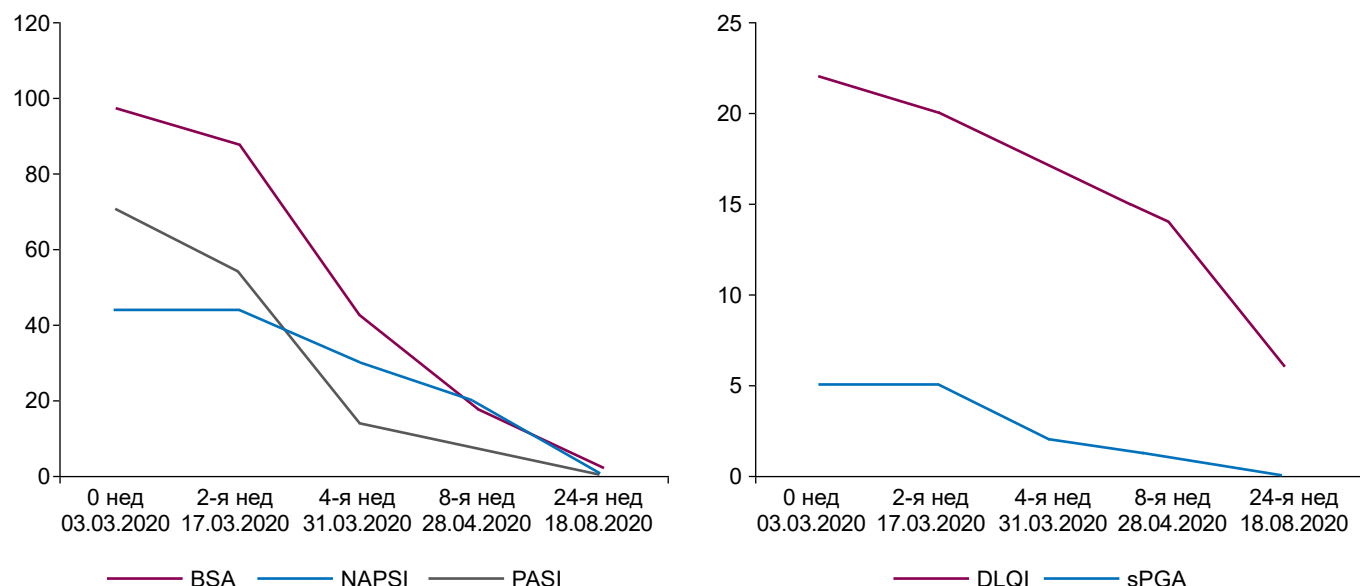


Рис. 2. Динамика индексов тяжести псориаза в течение проводимого курса терапии иксекизумабом у пациентки А.

от цитостатической терапии (метотрексата), длительное неэффективное лечение системными ГКС с развитием побочных эффектов, данные обследования и консультаций специалистов, пациентке назначено лечение ГИБП ТАЛС (иксекизумаб) по следующей схеме: 160 мг в виде 2 подкожных инъекций по 80 мг в качестве начальной дозы на 0-й нед, далее по 80 мг в виде 1 подкожной инъекции на 2, 4, 6, 8, 10, 12-й нед, начиная с 16-й нед – по 80 мг в виде 1 подкожной инъекции 1 раз в 4 нед в качестве поддерживающей дозы. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика (**рис. 1, б–д**).

Локальный статус от 18.08.2020 (24-я нед терапии иксекизумабом): кожный процесс с выраженной положительной динамикой: высыпания на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, туловища и верхних конечностей полностью разрешились, сохраняются незначительный ксероз и лёгкое шелушение кожи обеих голеней. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Отмечается деформация в области проксимального межфалангового сустава 2-го пальца правой стопы и дистальных межфалан-

говых 2-го и 3-го пальцев левой стопы (**рис. 1, д**). Индексы: BSA 2%, PASI 0,3 балла, NAPSI 0 баллов, PGA 0 баллов, DLQI 6 баллов (**табл. 3; рис. 2**).

Заключение

Клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ, а также позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводятся к тому, что применение ГИБТ не вызывает повышенного риска развития COVID-19, и лечение пациентов, уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено. При инициации ГИБТ в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходимо принятие взвешенного решения относительно соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящий момент отсутствует утверждённая тактика ведения пациентов для назначения ГИБТ в условиях COVID-19. Однако имеющиеся данные уже позволяют говорить о перспективном направлении в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе с СЦШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Шабохина Е.А. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Кремлевская медицина. Клинический Вестник*. 2020;(2):36-43.
2. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
3. Lau S., Lau C., Chan K., Li C., Chen H., Jin D., et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(12):2679-90. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
4. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339762849_Exuberant_elevation_of_IP-10_MCP-3_and_IL-1ra_during_SARS-CoV-2_infection_is_associated_with_disease_severity_and_fatal_outcome
7. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
8. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
10. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
11. Roumier M., Paule R., Vallee A., Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
12. Qiu P., Cui X., Sun J., Welsh J., Natanson C., Eichacker P. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2419-29. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.
13. McDermott J., Mitchell H., Gralinski L., Eisfeld A., Josset L., Bankhead A., et al. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC Syst Biol*. 2016;10(1):93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
14. Taylor P., Peters A., Paleolog E., Chapman P., Elliott M., McCloskey R., et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):38-47.
15. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
16. Shakoory B., Carcillo J., Chatham W., Amdur R., Zhao H., Dinarello C., et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
17. Lokugamage K., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
18. Siddiqi H., Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
19. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
20. Sallard E., Lescure F., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
21. Huang K., Su I., Theron M., Wu Y., Lai S., Liu C., Lei H. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255.
22. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
23. Lagunas-Rangel F., Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25900. doi: 10.1002/jmv.25900.
24. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
25. Arabi Y., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
26. Zumla A., Chan J., Azhar E., Hui D., Yuen K.Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
27. Feldmann M., Maini R., Woody J., Holgate S., Winter G., Rowland M., et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
28. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. Augustin M., von Kiedrowsky R., Korber A., Mrowietz U., Reich K., Thaci D. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus). Available at: <https://www.psobest.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinalengl.1.1.pdf>
30. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. Available at: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en.
31. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.
32. Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y., Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
33. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
34. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
35. Hruza G., Grant-Kels J., Van Beek., Usher E., Thiers B.H., Taylor S., et al. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak, AAD. Available at: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb-82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
36. Schwartz R.A., Pradhan S., Murrell D.F., Jafferany M., Olisova O.Yu., Lomonosov K.M., Lotti T., Goldust M. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology *Dermatol Ther*. 2020;e14140. doi: 10.1111/dth.14140.

REFERENCES

- Kruglova LS, Pereverzina NO, Shatikhina EA. Questions of the use of genetically engineered drugs in the context of the new coronavirus infection COVID-19. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. Russian Journal*. 2020;(2):36-43. (in Russian)
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Lau S, Lau C, Chan K, Li C, Chen H, Jin D, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(12):2679-90. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
- Channappanavar R, Fehr A, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339762849_Exuberant_elevation_of_IP-10_MCP-3_and_IL-1ra_during_SARS-CoV-2_infection_is_associated_with_disease_severity_and_fatal_outcome
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- Roumier M, Paule R, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
- Qiu P, Cui X, Sun J, Welsh J, Natanson C, Eichacker P. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41(10):2419-29. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.
- McDermott J, Mitchell H, Gralinski L, Eisfeld A, Josset L, Bankhead A, et al. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC Syst Biol*. 2016;10(1):93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
- Taylor P, Peters A, Paleolog E, Chapman P, Elliott M, McCloskey R, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):38-47.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
- Shakoory B, Carcillo J, Chatham W, Amdur R, Zhao H, Dinarello C, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- Lokugamage K, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery V. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
- Siddiqi H, Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
- Sallard E, Lescure F, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
- Huang K, Su I, Theron M, Wu Y, Lai S, Liu C, Lei H. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255.
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
- Lagunas-Rangel F, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25900. doi: 10.1002/jmv.25900.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
- Arabi Y, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
- Zumla A, Chan J, Azhar E, Hui D, Yuen KY. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
- Feldmann M, Maini R, Woody J, Holgate S, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Augustin M, von Kiedrowsky R, Korber A, Mrowietz U, Reich K, Thaci D. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (coronavirus). Available at: <https://www.psobest.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinalengl.1.1.pdf>
- European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. Available at: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en.
- FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.
- Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Hruza G, Grant-Kels J, Van Beek, Usher E, Thiers BH, Taylor S, et al. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak, AAD. Available at: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoi-yqia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
- Schwartz RA, Pradhan S, Murrell DE, Jafferany M, Olisova OYu, Lomonosov KM, Lotti T, Goldust M. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology *Dermatol Ther*. 2020;e14140. doi: 10.1111/dth.14140.