Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4, 5}, Р.А. Иванов⁵¹ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁵ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, Москва, Российская Федерация

Биологическая терапия в эру COVID-19

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 11.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В связи с широким применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний остро встает вопрос о дальнейшей терапевтической тактике ведения таких пациентов с учетом тяжелой эпидемиологической обстановки, вызванной пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2. В обзоре собраны актуальные данные о патогенезе COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»). Рассматриваются влияние ГИБП на патогенез COVID-19 и их роль в лечении тяжелых форм COVID-19. В обзоре отражены последние рекомендации международных ассоциаций/консенсусов и наблюдения врачей различных специальностей по вопросу прерывания/продолжения терапии ГИБП с оценкой последствий в случае прерывания биологической терапии.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, SARS-CoV-2, COVID-19, синдром высвобождения цитокинов, «цитокиновый шторм», острый респираторный дистресс-синдром, TNF α , IL1, IL6, IL17, IL23, янус-киназы

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 116–122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Открытие генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело настоящую революцию в лечении тяжелых иммуноопосредованных заболеваний, не поддающихся стандартным методам наружной

и системной терапии. Фармацевтический арсенал врачей различных специальностей ежегодно пополняется новыми биологическими препаратами с узконаправленным/таргетным действием на иммунную систему человека. Это позволяет достичь клинической ремис-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4, 5}, Roman A. Ivanov⁵¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation⁵ Central State Medical Academy of Presidential Administration, Moscow, Russian Federation

Biological Therapy During COVID-19

There is crucial question on further therapeutic tactics for the management of such patients (within the severe epidemiological situation caused by the pandemic of new coronavirus SARS-CoV-2) due to widespread application of genetically engineered biologics (GEBD) in management of immune mediated inflammatory diseases. This review sums up current data on the pathogenesis of COVID-19 with the development of acute respiratory distress syndrome associated with cytokine release syndrome (cytokine storm). The effects of GEBD on COVID-19 pathogenesis and their role in management of COVID-19 severe forms are considered. This review presents the latest guidelines of international associations/consensus and observations of doctors of various specialties on the issue of interruption/continuation of GEBD therapy and with further consequence evaluation in case of interruption of biological therapy.

Key words: genetically engineered biologics, SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine release syndrome, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, TNF α , IL1, IL6, IL17, IL23, janus kinase

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A. Biological Therapy During COVID-19. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (2): 116–122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)

сии и эффективного контроля над болезнью с минимальным риском развития побочных эффектов. В настоящее время ГИБП широко используются в дерматологии, ревматологии, неврологии, гастроэнтерологии, онкологии и трансплантологии для лечения тяжелых патологий, таких как псориаз, склеродермия, atopический дерматит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, и многих других патологических состояний.

Обладая высокой избирательностью действия и целенаправленной фармакологической активностью, биологические препараты имеют общий неблагоприятный побочный эффект — угнетение иммунной системы организма и повышение риска развития тяжелых инфекций, в том числе инфекций дыхательных путей. Так, по некоторым данным, при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), в большей степени цертолизумабом, в сравнении с группой, получавшей плацебо, общая частота инфекций, в том числе верхних дыхательных путей, была выше на 7%: отношение шансов (ОШ) 3,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–7,79 [1, 2]. В той же мере повышает риск развития респираторных инфекций и тоцилизумаб — ингибитор интерлейкина (interleukin, IL) 6 [3, 4]. Лечение ритуксимабом (химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток) сопровождалось развитием тяжелых инфекций у 7% пациентов, у большинства — пневмоний (1% всех наблюдений), особенно при исходно низких уровнях иммуноглобулинов в сыворотке крови [5]. Исследования профиля безопасности устекинумаба (ингибитор IL12 и IL23) не выявили повышения риска возникновения пневмоний, однако продемонстрировали увеличение частоты носоглоточных инфекций до 10% [6]. При приеме секукинумаба (ингибитор IL17 A) развитие заболеваний верхних дыхательных путей отмечено почти у 7% пациентов, страдающих псориазом [7]. Значительное увеличение риска возникновения серьезных инфекций показал и ГИБП анакинра (ингибитор IL1): ОШ по сравнению с плацебо — 4,1 (95% ДИ 1,2–16,8), выше — при комбинации с этанерцептом [8]. Все это вызывает опасения, особенно с учетом отягощенной эпидемиологической обстановки в мире, вызванной пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2), стремительное распространение которого с каждым днем повышает уровень заболеваемости и смертности.

COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019) представляет собой вызванную SARS-CoV-2 острую респираторную инфекцию, которая имеет как легкую, так и крайне тяжелую форму течения с развитием осложнений в виде вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной и полиорганной недостаточностью, высоким риском летального исхода [9]. Эпидемиологические данные показывают, что большинство инфицированных SARS-CoV-2 переносят инфекцию в бессимптомной или легкой форме,

однако, приблизительно у 20% пациентов развивается характерное осложнение — тяжелый респираторный дистресс-синдром [10].

В эпоху пандемии COVID-19 актуальность приобрела проблема необходимости отмены, в том числе у детей, иммуносупрессивных биологических препаратов на фоне противомикробной терапии. Доктора различных специальностей в связи с недостаточной на сегодняшний день доказательной базой, сомнительными данными о влиянии вируса на организм иммунокомпрометированных пациентов, малым количеством наблюдений за больными, получающими ГИБП на фоне развития у них коронавирусной инфекции, а также неопределенностью в вопросе влияния ГИБП на восприимчивость к SARS-CoV-2 затрудняются дать конкретный ответ на этот спорный вопрос [11, 12]. Разумеется, решение об отмене или продолжении приема ГИБП принимается врачом индивидуально с оценкой риска развития инфекции, взвешиванием всех за и против и определения состояния, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Таким образом, с целью лучшего понимания, как конкретный биологический препарат влияет на инфекционный процесс, стоит более подробно рассмотреть патогенез COVID-19 и выяснить основные механизмы иммунного ответа на инфицирование SARS-CoV-2.

ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ ПАТОГЕНЕЗ COVID-19, МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

Патогенез развития инфекции COVID-19, вызванной РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, пока до конца не выяснен. Однако, уже есть некоторые представления о его воздействии на организм и механизмах формирования противовирусного иммунитета, основанные на анализе информации, полученной, в том числе, в результате исследований родственных вирусов — SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром).

Известно, что геном SARS-CoV-2 содержит как минимум 10 открытых рамок считывания (open reading frames, ORF) и кодирует неструктурные белки nsps (в SARS-CoV и MERS-CoV), необходимые для репликации и транскрипции вирусной РНК: структурные белки, включая белок внешней оболочки N (nucleocapsid), белок мембраны M (membrane), белок малой оболочки E (envelope), шипа S (spike), а также несколько вспомогательных белков, не участвующих в репликации вируса, но, по некоторым данным, влияющих на уклонение от врожденного иммунного ответа хозяина [13–15].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с клетками происходит после попадания вируса непосредственно в легкие [16]. SARS-CoV-2, как SARS-CoV и MERS-CoV, для проникновения в клетку хозяина связывается посредством спайк-гликопротеина оболочки (S-белка) с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в альвеолах II типа в легких, образуя комплекс, который обрабатывается трансмембранными сериновыми протеазами II типа (TMPRSS2) хозяина. Это приводит к подавлению

экспрессии рецептора ACE2, расщеплению и активации S-белка с проникновением вируса в клетку-мишень, где происходит слияние мембраны вируса и плазматической мембраны клетки, затем высвобождение вирусного генома в цитоплазму с последующей транскрипцией, трансляцией, репликацией, сборкой и высвобождением из клетки вирионов SARS-CoV-2 [17–19]. Особо следует выделить тот факт, что SARS-CoV-2 может приводить к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, который способствует возникновению отека и нарушению функции легких, а также, вероятнее всего, вызывает острый респираторный дистресс-синдром и миокардит в результате ингибирования ACE2 — важнейшего компонента ренин-ангиотензиновой системы [20]. Органами-мишенями для SARS-CoV-2 являются не только легкие, но и сердце, почки и органы желудочно-кишечного тракта, также экспрессирующие рецептор ACE2. Это подтверждается наблюдением L. Minodier и соавт., которые обнаружили SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте, слюне и моче, определив тем самым дополнительные пути передачи инфекции [21]. Поражение вышеперечисленных органов происходит в результате виремии после проникновения вируса из легких в периферическую кровь [22].

Естественно, проникновение вируса в клетки организма индуцирует иммунный ответ с каскадом воспалительных реакций в пораженных органах. Первыми активируются механизмы врожденной иммунной системы, которой принадлежит решающая роль в противовирусном ответе. Именно состояние врожденной иммунной системы и ее функционирование являются критическими факторами для предсказания исхода заболевания. В этой связи важно отметить, что именно у здоровых детей не было зарегистрировано тяжелых случаев инфекции COVID-19, поскольку именно в этом возрасте врожденный «тренированный» иммунитет отличается более сильным, чем у взрослых, NK-опосредованным вторичным врожденным иммунным ответом, формирующимся в результате частых вирусных инфекций и вакцинации. Кроме того, меньший риск инфицирования и тяжелого течения болезни у детей может быть обусловлен относительно высокой экспрессией белка ACE2 [23].

Механизмы врожденного иммунитета полностью зависят от экспрессии клетками иммунной системы организма рецепторов опознавания паттерна (pattern recognition receptors, PRR), если точнее, то мембранных рецепторов опознавания паттерна, представленных Toll-подобными рецепторами -3, -7, -8, -9 (Toll-like receptors, TLR), и цитоплазматическими рецепторами опознавания паттерна — семейством RIG-I-подобных рецепторов (RLR), в частности РНК-хеликазами, RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) и MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5). Основной функцией этих рецепторов является распознавание патогенассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), в роли которых выступают вирусная РНК или поверхностные белки и гликопротеины вируса [24, 25]. В результате этого распознавания происходят активация сигнальных путей и факторов транскрипции (ядерного фактора κ B — NF- κ B; белка-активатора 1 —

AP-1; регуляторного фактора интерферонов 3 и 7 — IRF3 и IRF7), их транслокация в ядро клетки с индукцией транскрипции, последующей экспрессией генов, кодирующих многочисленные провоспалительные молекулы — цитокины (TNF α ; интерфероны I типа — IFN α , - β ; интерлейкины 1, 6, 8, 10, 18, 23) и хемокины (CCL2, CXCL8), которые контролируют противовирусную защиту организма [26, 27]. Впоследствии интерферон (interferon, IFN) типа I посредством интерферон- α/β -рецептора (interferon-alpha/beta receptor, IFNAR) активирует JAK-STAT путь, в котором JAK1- и TYK2-киназы фосфорилируют транскрипционные факторы сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription). Фосфорилированные молекулы STAT1 и STAT2 образуют гетеродимеры в комплексе с IRF9, а затем транспортируются в ядро, где связываются с соответствующими регуляторными последовательностями и запускают тем самым транскрипцию генов, стимулированных интерфероном (ISG), которые способствуют подавлению репликации и дальнейшего распространения вируса на его ранней стадии [13, 28]. Такого не наблюдается при инфицировании SARS-CoV, MERS-CoV и в тяжелых случаях инфекции COVID-19 по причине «уклонения» вируса от обнаружения посредством механизмов врожденного иммунитета, одним из которых является избегание обнаружения клеточными PRR хоста с помощью продуцирования двухмембранных везикул и репликации непосредственно в них [29, 30]. Это влечет за собой подавление продукции IFN типа I и дает начало неконтролируемой стремительной вирусной репликации за счет ослабления противовирусного ответа. В свою очередь организм хозяина отвечает на это усиленной пролиферацией иммунных клеток (нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки), их массовой миграцией в пораженные органы, неконтролируемой гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (преимущественно IFN α , IFN γ , TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL12, IL18, IL33, TGF β , GM-CSF) и хемокинов (преимущественно CCL2 и CXCL10, в меньшей степени CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9), с развитием синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), или так называемого «цитокинового шторма». Синдром сопровождается гипервоспалением и развитием жизнеугрожающих осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность) в результате апоптоза эпителиальных и эндотелиальных клеток, нарушения микрососудистого и аэрогематического барьера легких, пропотевания плазмы крови сквозь стенки сосудов и альвеолярного отека [31, 32]. Следует также отметить происходящее при «цитокиновом шторме» подавление Т-клеточного ответа через опосредованный TNF-зависимый апоптоз Т-лимфоцитов [33].

Очевидно, что немаловажную роль в патогенезе COVID-19 играет развитие адаптивного вирус-специфического иммунного ответа. Развитие адаптивных иммунных реакций необходимо для уничтожения пораженных вирусом клеток и синтеза нейтрализующих антител (NAbs), связывающихся с рецепторами на поверхности вируса (в особенности с S-белком), что блокирует

его взаимодействие с клетками хозяина и дальнейшее распространение [28, 34]. Вышеперечисленные провоспалительные медиаторы (в том числе IFN, который напрямую активирует специфический иммунитет посредством стимуляции дендритных клеток, а также повышает активность цитотоксических Т- и NK-клеток) запускают клеточный иммунный ответ Th1-типа, опосредованный CD4+ и преимущественно CD8+ Т-клетками, активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа [35, 36]. Резидентные дендритные клетки легочной ткани (resident dendritic cells, rDCs) являются основными антигенпрезентирующими клетками при вирусных инфекциях легких [37]. После захвата и процессинга антигена, представленного структурными белками вируса, rDCs мигрируют в дренирующие (средостенные и шейные) лимфатические узлы, где происходит праймирование наивных Th0-лимфоцитов — распознавание главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) II класса рецептором Т-клеток с образованием как Th1-, так и Th2-клеток для активации В-лимфоцитов и продукции ими вируснейтрализующих антител (специфические IgM и IgG) [38]. Следует отметить работу L. Liu и соавт., в которой отмечается заметное снижение репликации вируса в результате действия нейтрализующих анти-S IgG, их действие может быть связано с жизнеугрожающим острым повреждением легких за счет усиления выработки IL8 и CCL2 [39].

Тем не менее, иммунный ответ развивается преимущественно по пути Th1-лимфоцитов, выделяющих TNF α , IFN γ и IL2, которые, в свою очередь, индуцируют пролиферацию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (киллеров). Презентация антигена «наивному» CD8+ Т-лимфоциту может быть автономной и осуществляется посредством распознавания молекулы MHC I класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток (rDCs) с сопутствующими костимулирующими сигналами рецептором Т-клеток [40, 41]. Интересно предположение С. Huang и соавт. о секреции при инфекции COVID-19 Th2-клетками цитокинов IL4 и IL10, подавляющих воспаление. Это отличает новый коронавирус от SARS-CoV и может быть одним из факторов относительно благоприятного течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [31].

Синдром высвобождения цитокинов и ГИБП

Рассматривая процесс развития «цитокинового шторма», или CRS, являющегося основным фактором патогенеза тяжелых случаев COVID-19 за счет развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимо отметить роль в его лечении иммуносупрессивных препаратов и, в частности, ГИБП. Доказано, что центральную роль в развитии CRS играет высокий уровень IL6, рецепторы (IL6R) к которому экспрессируют макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты. При взаимодействии IL6 с IL6R происходит активация провоспалительного каскада через JAK-STAT3-путь (посредством активации JAK1, JAK2 и TYK2) [42–44]. Поэтому использование тоцилизумаба в качестве антагониста рецептора IL6 обосновано в купировании CRS и является терапией первой линии как у детей в возрасте старше 2 лет, так и у взрослых, независимо от того, наблюдаются ли у пациента более

высокие уровни TNF α или IL1 по сравнению с концентрацией IL6 [45]. Раннее назначение ингибиторов TNF α и IL1 (анакинра), хоть и является менее эффективной терапевтической тактикой по сравнению с использованием ингибиторов IL6, но также улучшает состояние больных и показывает хороший клинический эффект [46, 47]. Появились новые сведения о влиянии JAK-ингибиторов (Janus Associated Kinases, JAKs) в лечении CRS, в связи с чем проводятся новые исследования и наблюдения с целью определить их эффективность и безопасность. В настоящее время доступны данные об эффективности руксолитиниба (селективный ингибитор JAK1/JAK2) и итацитиниба (селективный ингибитор JAK1) в лечении CRS, особенно в комбинации с тоцилизумабом [48, 49]. Необходимо помнить о классической ассоциации CRS с терапевтическими инфузиями таких ГИБП, как алемтузумаб (моноклональное антитело против антигена лимфоцитов CD52), муромонаб-CD3 (моноклональное антитело, нацеленное на CD3-рецептор Т-клеток) и ритуксимаб, которые могут ухудшать состояние больных COVID-19 и, возможно, увеличивать риск развития и инфекции, и CRS [46].

Новая информация о роли Th17-лимфоцитов в патогенезе CRS при COVID-19 дополняет наше знание о механизмах патологического процесса и может предоставить новые сведения о потенциально эффективных вариантах терапевтической тактики [50]. Известно, что у восприимчивых людей дифференцировка Th17-лимфоцитов происходит под действием IL6 и IL23 (через активацию STAT3), индуцированных коронавирусом, и является одним из факторов тяжелого течения болезни [51, 52]. D. Wu и соавт. показали, что Th17-клетки экспрессируют IL17, GM-CSF, IL1 β , IL6, TNF α , а также подавляют функцию регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), усиливают функцию Th2-лимфоцитов и способствуют миграции нейтрофилов в очаг воспаления, усугубляя тем самым иммунопатогенетические процессы вирусной инфекции и приводя к массивному поражению тканей [53]. Тяжесть COVID-19, обусловленная действием Th17-клеток и выделяемыми ими цитокинами, может нарастать на фоне легочной эозинофилии, миокардита и кардиомиопатии, приводящих к тяжелой сердечной недостаточности и смерти [54–56]. Эта информация дает возможность использовать в терапии CRS ингибиторы IL17 у пациентов с высокой концентрацией этого провоспалительного цитокина [57].

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: РИСК ИЛИ ЗАЩИТНЫЙ ФАКТОР?

Необходимость отмены ГИБП

Точного ответа на поставленные вопросы пока нет. Решение должно приниматься врачом индивидуально на основании данных о фармакодинамике биологического препарата, его возможном влиянии на иммунопатогенез COVID-19, а также с учетом риска инфицирования пациента вирусом SARS-CoV-2. Так, применение ГИБП (например, алемтузумаба, муромонаба-CD3, ритуксимаба), непосредственно влияющих на клетки гуморального и клеточного звена иммунитета (В-лимфоциты, Т-лимфоциты) и/или рецепторы на их поверхности, в определенных обстоятельствах следует приостановить,

если это возможно, например, при неблагоприятной эпидемиологической обстановке в регионе проживания пациента, особенно при развитии у пациента признаков COVID-19. При этом применение ингибиторов янус-киназ TNF α , IL1, IL6, IL17, IL23, используемых в лечении атопического дерматита и различных форм псориаза, вероятнее всего, более безопасно и не связано с повышением восприимчивости или утяжелением течения коронавирусной инфекции. Проведение терапии ингибиторами янус-киназ может прерывать иммунопатологические реакции, вызванные вирусом SARS-CoV-2, что используется в лечении COVID-19. Наблюдения G. Monteleone и соавт. подтверждают это [10]. Авторы выдвигают также гипотезу о приобретении устойчивости к COVID-19 у пациентов, использующих антицитокиновую биологическую терапию, поскольку до настоящего времени у этой группы больных не было зарегистрировано случаев увеличения частоты пневмоний в условиях эпидемии коронавирусной инфекции по сравнению с общей популяцией [10]. Однако, это предположение требует дополнительных подтверждающих статистических данных и дальнейших исследований. Кроме того, следует учитывать, что у пациентов, получающих ингибиторы TNF α , может отсутствовать повышение температуры при развитии COVID-19-инфекции, поэтому данная группа пациентов требует особого внимания и тщательного наблюдения [58, 59].

Тем не менее, при активных/острых инфекционных процессах производители ГИБП и многие специалисты рекомендуют прервать терапию до купирования и разрешения инфекции. Данная рекомендация справедлива в отношении пациентов с острой инфекцией COVID-19, но все же достаточно спорная, поскольку многие ГИБП могут использоваться в лечении CRS и COVID-19. Так, F. Bardazzi и соавт. [12] предполагают, что прерывание биологической терапии у пациентов с псориазом приводит к дисрегуляции провоспалительных цитокинов, которая не только усугубляет течение псориаза, но также влияет на патогенез вирусных инфекций, утяжеляя их течение [12, 60]. А рекомендация об отмене или прерывании терапии ГИБП при удовлетворительном состоянии пациента, судя по наблюдениям многих специалистов, несет больше вреда, чем пользы; тем не менее нельзя полностью исключать риск индукции или клинической активации инфекции у лиц с бессимптомным течением COVID-19 [61]. По мнению некоторых специалистов, если общее состояние пациента удовлетворительное, а течение основного заболевания стабильно, нецелесообразно приостанавливать текущую иммуномодулирующую терапию, поскольку риск обострения основной патологии (например, псориаза) может быть дополнительным фактором риска развития и тяжелого течения COVID-19 [12].

Особой проблемой является также вопрос о «выживаемости» биологической терапии, ввиду того что отмена ГИБП может привести к вторичной неэффективности («эффект ускользания») в результате развития иммуногенности с образованием антител к компонентам препарата и инактивации рецепторов к нему [62–64]. И хотя вопрос прерывания терапии ГИБП остается дис-

куссионным, новые глобальные руководства дерматологов, неврологов, ревматологов и гастроэнтерологов по лечению различных иммуноопосредованных заболеваний и большая часть специалистов придерживаются мнения и соблюдают рекомендацию не отменять/не прерывать терапию ГИБП, а также соблюдать режим изоляции и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции [65–67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все вышеперечисленные факты, можно предположить, что некоторые ГИБП могут снижать риск тяжелого течения COVID-19 и развития CRS. Вместе с тем, восприимчивость к коронавирусной инфекции у больных, получающих ГИБП, может быть незначительно выше, чем в общей популяции. Мы склоняемся к мнению, что ингибиторы провоспалительных цитокинов и янус-киназ могут снижать риск развития и тяжелого течения COVID-19. Однако, эта гипотеза требует дальнейшего изучения. В любом случае решение о продолжении терапии или отмене ГИБП должно приниматься индивидуально с оценкой общего статуса, наличия сопутствующих патологий (в частности сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и др.), тяжести течения основного заболевания, возможности отмены ГИБП с учетом риска потери его эффективности в дальнейшем («выживаемость терапии»), возможного влияния ГИБП на риск развития COVID-19 и иммунопатогенез коронавирусной инфекции, а также ориентируясь на эпидемиологическую обстановку в регионе проживания пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Р. А. Иванов подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, FORT LLC, Shire Biotech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie LLC, Pierre Fabre LLC.

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Roman A. Ivanov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217–1218. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.031.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):122–127. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6.
- Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):456–464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
- Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37(3):558–567. doi: 10.3899/jrheum.090856.
- Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. doi: 10.1111/bjd.12214.
- Frieder J, Kivelevitch D, Menter A, et al. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910.
- Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Biological therapies in the treatment of inflammatory disease and cancer: impact on pulmonary infection. *Ann Intensive Care*. 2016;6(Suppl 1):50. doi: 10.1186/s13613-016-0114-z.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [updated 2020 Mar 20]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30092-8.
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020. doi: 10.1111/dth.13298.
- Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the COVID-19 outbreak is not a choice. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):320–321. doi: 10.1080/09546634.2020.1749545.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus — induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267.
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses. Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ protective effect of angiotensin converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25785.
- Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi P, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J*. 2015;12:215. doi: 10.1186/s12985-015-0448-4.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020; in press. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
- Manjarrez-Zavala ME, Rosete-Olvera DP, Gutierrez-Gonzalez LH, et al. Pathogenesis of viral respiratory infection. Respiratory disease and infection — a new insight. Submitted: April 26th 2012. Reviewed: October 12th 2012. Published: February 6th 2013. doi: 10.5772/54287.
- Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):264–275. doi: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
- Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/rmv.2107.
- Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol*. 2009;183:7150–7160.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
- Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006;80:5927–5940. doi: 10.1128/JVI.02501-05.
- Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emer Microb Inf*. 2020;(1):558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1718–1723. doi: 10.7150/ijbs.45123.
- Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*. 2017;137:82–92.
- Mysliwska J, Trzonkowski P, Szmít E, et al. Immunomodulating effect of influenza vaccination in the elderly differing in health

- status. *Exp Gerontol.* 2004;39:1447–1458. doi: 10.1016/j.exger.2004.08.005.
37. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(23):8670–8675. doi: 10.1073/pnas.0402644101.
38. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25685.
39. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4:e123158.
40. COVID-19 Science Report: Pathogenesis and Host Immune Response to SARS-CoV-2. Jointly Developed by: NUS Yong Loo Lin School of Medicine, Department of Microbiology and Immunology. Singapore Immunology Network (SiGn), A*STAR As; 2020.
41. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3):118–128. doi: 10.1007/s12026-014-8534-z.
42. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *BBA Mol Cell Res.* 2011;1813(5):878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
43. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8:43–52. doi: 10.2147/ITT.S202015.
44. Cokic VP, Mitrovic-Ajtic O, Beleslin-Cokic BB, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:453020. doi: 10.1155/2015/453020.
45. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. FDA [WWW Document]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>.
46. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
47. Feldmann M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
48. Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2016;127(13): 1666–1675. doi: 10.1182/blood-2015-12-684399.
49. Huarte E, O'Connor RS, et al. Prophylactic Itacitinib (INCB039110) for the prevention of cytokine release syndrome induced by chimeric antigen receptor T-Cells (CAR-T-cells) therapy. *Blood.* 2019;134 (Suppl 1):1934. doi: 10.1182/blood-2019-128288.
50. Hotez P, Bottazzi ME, Corry D. The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement. *Preprints.* 2020;2020040159.
51. Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004;72(8):4410–4415. doi: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.
52. Cheung PF, Wong CK, Lam CW. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J Immunol.* 2008;180:5625–5635.
53. Wu D, Yang XO. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
54. Murdock BJ, Falkowski NR, Shreiner AB, et al. Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun.* 2012;80(4): 1424–1436. doi: 10.1128/IAI.05529-11.
55. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
56. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, et al. Cunningham MW. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocardiitis. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85851. doi: 10.1172/jci.insight.85851.
57. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35–e36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
58. Augustin M, von Kiedrowsky R, Korber A, et al. *Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus).* PsoNet; 2020.
59. Stefferl A, Hopkins SJ, Rothwell NJ, Luheshi GN. The role of TNF-alpha in fever: opposing actions of human and murine TNF-alpha and interactions with IL-beta in the rat. *Br J Pharmacol.* 1996;118(8): 1919–1924. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15625.x.
60. Serrato VA, Azevedo VF, Sabatoski V, et al. Influenza H1N1 infection in a patient with psoriatic arthritis in treatment with Adalimumab: a case report. *Clin Rheumatol.* 2013;32(S1):21–23.
61. Zingone F, Savarino EV. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):525. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30085-6.
62. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180–190.
63. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1190–1195.
64. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):1004–1013. doi: 10.1111/jdv.14163.
65. American Academy of Dermatology. *Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak.* [updated 2020 March 18] Available from: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyria/PicgNuD0lpYd9MS0wab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf.
66. National Multiple Sclerosis Society website. *Disease modifying treatment guidelines for coronavirus (COVID-19).* [accessed 2020 April 11] Available from: [nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-\(COVID-19\)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-\(COVID-19\)-and](https://www.nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-(COVID-19)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-(COVID-19)-and).
67. ECCO Crisis Task Force. *1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce.* [accessed: 2020 April 11] Available from: https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf.