

# Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19

**Н.Н. Потекаев**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru  
**О.В. Жукова**<sup>2,3,✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru  
**С.И. Артемьева**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com  
**М.Н. Острецова**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

**Введение.** С началом пандемии, вызванной COVID-19, широко обсуждаются дерматологические проявления инфекции, изменение тактики ведения пациентов с хроническими дерматозами, в первую очередь находящихся на иммуносупрессивной терапии. Пациенты с ослабленным иммунитетом чрезмерно уязвимы к инфекциям, что особенно актуально в контексте пандемии. В статье приведена информация, касающаяся общих рисков заражения пациентов, получающих иммуномодулирующие средства для лечения псориаза, даны рекомендации по терапии, основанные на фактических данных, в т. ч. на примере собственного клинического опыта применения таргетных препаратов во время пандемии COVID-19.

**Цель исследования.** Целью исследования стал анализ терапевтической эффективности и безопасности проведения терапии системными иммуномодулирующими препаратами в условиях глобальной пандемии COVID-19.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 142 пациента с псориазом, получающих терапию ГИБП и малыми молекулами на базе МНПЦДК ДЗМ. Больным было проведено определение уровня антител класса IgM и IgG к штамму вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Пациенты продолжали получать терапию согласно режиму дозирования. Исследование проводили в момент высокого уровня заболеваемости в г. Москве.

**Результаты.** Общая заболеваемость среди исследуемых составила 13,4%, большую часть составили пациенты с асимптомным течением болезни. Необходимо отметить низкий процент заболеваемости среди пациентов, получающих терапию ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, натакинаб).

**Заключение.** Проведенное исследование подтверждает мировые данные об отсутствии доказательств повышенного риска COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию. По нашему мнению, отмена текущего лечения может привести к неоправданному риску, таким как рецидив псориаза, в т. ч. с тяжелыми проявлениями, и последующей возможной неэффективности при возобновлении терапии.

Потенциально прекращение терапии, подавляющей выработку провоспалительных цитокинов, приведет к усилению «цитокинового шторма» и ухудшению течения вирусной инфекции при ее возникновении.

**Ключевые слова:** таргетная терапия псориаза, ГИБП, секукинумаб, цитокины, биологические препараты, COVID-19

**Для цитирования:** Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., Острецова М.Н. Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2020;(12):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-10-16.

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

## Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic

**Nikolay N. Potekaev**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru  
**Olga V. Zhukova**<sup>2,3,✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru  
**Sofya I. Artemyeva**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com  
**Maria N. Ostretsova**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

## Abstract

**Introduction.** With the onset of the COVID-19 pandemic the dermatological manifestations of the infection are widely discussed along with the correct management tactics for patients with severe chronic dermatoses, primarily those on immunosuppressive therapy. Immunocompromised patients are overly vulnerable to infections, which is especially important in the context of the pandemic. The article provides up-to-date literature information regarding the general risks of infection in patients receiving systemic immunomodulatory agents for the treatment of psoriasis, as well as evidence based treatment recommendations, including the example of our own clinical experience of using targeted therapy during the COVID-19 pandemic.

**Purpose of the study.** The aim of the study was to analyze the therapeutic efficacy and safety of the systemic immunomodulatory drugs therapy in the context of the global COVID-19 pandemic.

**Materials and methods.** The study included 142 patients with psoriasis receiving GEBD and small molecules therapy at the Department of Anti-Cytokine Therapy and Efferent Methods of Treatment of MNPCDK DZM. All patients were examined to determine their level of IgM and IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus strain in the blood serum. All patients continued to receive therapy according to their individual dosing regimen. The study was conducted at a time of high morbidity in the city of Moscow.

**Results.** The overall morbidity among the studied patients was 13.4% of which the majority were patients with an asymptomatic course of the disease. It should be noted that there was a low incidence rate among patients receiving therapy with IL-17 inhibitors (secukinumab, netakimab).

**Conclusion.** Our study confirms worldwide records that there is no evidence of an increased risk of COVID-19 among patients receiving targeted therapy for psoriasis. In our opinion, the discontinuation of the current treatment can lead to unjustified risks, such as a relapse of psoriasis, including with severe manifestations and subsequent possible ineffectiveness when resuming therapy.

Potentially, the termination of therapy that suppresses the production of proinflammatory cytokines will lead to an increase in the "cytokine storm" and a worsening of the course of viral infection when it occurs.

**Keywords:** targeted therapy for psoriasis, GEBD, secukinumab, cytokines, biologic(s), COVID-19

**For citation:** Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Ostretsova M.N. Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(12):10–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-10-16.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй). Позже было выявлено и описано, что новый вид вируса вызывает высококонтагиозное респираторное заболевание с основным путем передачи от человека к человеку. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) вынесла официальную декларацию о Чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC)<sup>1</sup>.

11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 ("Coronavirus disease 2019").

Заболевание повсеместно стремительно распространялось с экспоненциальным ростом числа заболевших<sup>2</sup>.

В мире зарегистрировано 14 007 791 случаев и 597 105 смертей по состоянию на 19 июля 2020 г. В Москве на сегодняшний день подтверждено более 240 тыс. случаев заболевания, из них количество смертей превысило 4 тыс. человек<sup>3</sup>.

Одной из особенностей патогенеза данного заболевания является высвобождение большого количества цитокинов, что может быть причиной «цитокинового шторма», который дополнительно повреждает органы (главным образом легкие), усугубляя клиническое течение болезни. Действительно, пациенты с COVID-19 – преимущественно те, кто нуждается в интенсивной терапии, в проведенных исследованиях показали повышенные уровни ИЛ-17 и TNF-α [1, 2].

Более того, рассматривая все возможные терапевтические мишени для COVID-19 в своей недавней статье в *Lancet*,

A. Zumla et al. также выдвигают гипотезу о том, что блокирование ИЛ-17 могло бы способствовать снижению aberrантного иммунного ответа COVID-19 и смертности, связанной с синдромом острого респираторного дистресса [3].

Исходя из вышесказанного, одной из актуальных проблем в период пандемии является понимание стратегии ведения пациентов с хроническими дерматозами, в особенности находящихся на иммуносупрессивной терапии.

Псориаз – распространенное, хроническое, воспалительное заболевание кожи с иммунной дисрегуляцией в качестве основного патогенетического механизма, исходя из этого основные направления лечения включают системную иммуномодулирующую терапию [4, 5].

В статье приведена существующая литературная информация по поводу общих рисков заражения пациентов, получающих системные иммуномодулирующие средства для лечения псориаза. Даны рекомендации по лечению, основанные на фактических данных. Описан собственный клинический опыт применения ГИБТ и малых молекул во время пандемии COVID-19.

## РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ

### Апремиласт

Апремиласт – пероральный низкомолекулярный ингибитор фосфодиэстеразы 4, продемонстрировал эффективность у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести [6–8].

Несмотря на то что препарат модулирует иммунологические каскады, этот путь, по-видимому, лишь незначительно увеличивает восприимчивость к инфекциям. В объединенном анализе двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием пациентов с псориазом, получавших апремиласт (n = 1184), инфекции верхних дыхательных путей и назофарингиты встречались у 19,2 и 16,6% пациентов соответственно; тяжелые инфекции имели место у 1,4% [9].

<sup>1</sup> WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report –59. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2).

<sup>2</sup> CDC. COVID-19: U.S. at a Glance. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.

<sup>3</sup> Available at: <https://covid19.who.int>.

Кроме того, в другом обсервационном когортном исследовании число возникновения серьезных инфекций у пациентов с псориазом, получающих терапию апремиластом, было значительно ниже по сравнению с пациентами, получающими терапию метотрексатом [10].

В настоящее время мнение экспертов заключается в том, что апремиласт является одним из более безопасных вариантов лечения псориаза средней и тяжелой степени тяжести с учетом его специфического неиммуносупрессивного механизма действия. Недавний опыт лечения больного с COVID-19, который продолжал лечение апремиластом во время двусторонней пневмонии и полностью выздоровел, подтверждает безопасность и совместимость с лечением критически больных пациентов [11–13].

### Генно-инженерные биологические препараты

Биологические препараты широко используются для лечения псориаза. Поскольку ГИБП ингибируют иммуноопосредованные пути с участием специфических цитокинов, существует по крайней мере теоретический риск повышенной восприимчивости и усиления степени тяжести инфекции. Одной из наиболее распространенных причин прекращения использования биологических препаратов является возникновение инфекции [14].

Среди целевых цитокинов в терапии псориаза фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) играет решающую роль в иммунном ответе против внутриклеточных патогенов и формировании гранулем [15], интерлейкины-12 и -23 (IL-12 и IL-23) участвуют в клеточно-опосредованном иммунитете, индуцируя выработку интерферона- $\gamma$  [16].

IL-23 также индуцирует дифференцировку клеток Th17 и секрецию IL-17, что является фундаментальным для обеспечения иммунитета против бактерий, вирусов, грибов и паразитов [17, 18].

### Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб)

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  воздействуют на важнейший иммунологический путь, следовательно, ожидаемый иммуносупрессивный эффект повышает риск заражения инфекциями.

В 10-летнем когортном исследовании 422 пациентов с псориазом, получавших инфликсимаб из Регистра биологических и иммуномодулирующих препаратов Британской ассоциации дерматологов (BADBIR), выявлен повышенный риск инфицирования по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты [19].

Используя реальные данные из Регистра долгосрочной оценки псориаза, среди 11 466 пациентов с псориазом выявлен повышенный риск заболеваемости серьезными инфекциями у пациентов, получающих терапию инфликсимабом, далее в порядке понижения риска инфицирования следуют адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб. Целлюлит и пневмония были двумя наиболее распространенными серьезными инфекциями [20].

В другом исследовании BADBIR, в котором участвовали группы пациентов, получающих терапию препаратами этанерцепт ( $n = 1352$ ), адалимумаб ( $n = 3271$ ) и

устекинумаб ( $n = 994$ ), не обнаружено повышенного риска инфекции по сравнению с пациентами, получающими терапию небиологическими методами [21].

В другом ключевом исследовании сообщалось о повышенном риске инфицирования пациентов, получающих адалимумаб, на 7% по сравнению с плацебо; у пациентов, получающих этанерцепт, корреляции не выявлено [22].

Кроме того, терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  связана с реактивацией латентной туберкулезной инфекции, а прием инфликсимаба связан с повышенным риском возникновения опоясывающего герпеса [23, 24].

В статье, посвященной исследованию риска развития инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, принимавших этанерцепт, не было обнаружено различий с группой получавших плацебо [25].

Прекращение использования некоторых биопрепаратов может привести к потере ответа при повторном возобновлении лечения, в т. ч. из-за образования антител к вводимым биопрепаратам [26]. В исследовании K.N. Price et al. рекомендуют продолжать лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции; отмечено, что терапия должна быть продолжена и при заболевании COVID-19 в легкой степени тяжести либо при бессимптомном течении. Отмена препарата может быть оправдана в случае, если симптомы инфекции ухудшаются или развивается длительная лихорадка [27].

Целевое ингибирование TNF- $\alpha$  может более конкретно модулировать «цитокиновый шторм» при COVID-19 и уменьшать альвеолярное повреждение [28].

В недавнем исследовании G. Monteleone et al. делают предположение о том, что ингибиторы ФНО- $\alpha$  помогают сдерживать «цитокиновый шторм» у пациентов, больных COVID-19 [29].

В дополнение, по мнению авторов из Китая, следует избегать профилактического прекращения использования ГИБП для лечения псориаза с целью снижения риска инфицирования SARS-CoV-2, поскольку в настоящее время в лечении тяжелой пневмонии COVID-19 применяются агенты, нацеленные на провоспалительные цитокины, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (адалимумаб) [30].

### Ингибиторы интерлейкина 17 (секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб)

Секукинумаб избирательно воздействует на IL-17A и не влияет на другие важные функции Th17, включая высвобождение IL-22 и TNF, следовательно, ожидается более низкий риск инфицирования по сравнению с анти-TNF-альфа-терапией [31].

Поскольку ингибиторы IL-17 являются относительно новыми лекарственными средствами, долгосрочные исследования «в реальной практике» единичны и оценка риска инфицирования основана на анализе РКИ.

В объединенном анализе 10 исследований 2-й и 3-й фазы, в которых оценивалась долгосрочная безопасность секукинумаба и этанерцепта, были повышены показатели инфицирования для всех видов терапии по сравнению с плацебо в течение первых 12 нед. [32].

В другом объединенном анализе из 10 исследований 2-й и 3-й фазы на 3 430 пациентах с псориазом, получавших секукинумаб 300 мг (n = 11 410), 150 мг (n = 1395) и этанерцепт (n = 323), инфекции *Candida* были зарегистрированы в 2,9, 1,5 и 1,2% случаев соответственно. Все инфекции были легкими, спонтанно проходили или отвечали на стандартное лечение без прекращения терапии [33].

В статье M. Galluzzo et al. проведен анализ 119 пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, получающих терапию препаратом секукинумаб. Препарат не был отменен во время пандемии, и в этой группе не было случаев подтвержденной инфекции SARS-CoV-2. В клинической практике нет никаких доказательств в пользу прекращения терапии секукинумабом у пациентов с псориазом. Использование биологических агентов, по-видимому, не увеличивает риск вторичных инфекций.

Предполагается, что нацеливание на ИЛ-17 приведет к снижению рекрутирования нейтрофилов и, соответственно, к подавлению факторов, играющих ключевую роль в остром респираторном дистресс-синдроме [34].

### **Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб)**

Устекинумаб ингибирует ИЛ-12 и ИЛ-23, причем ИЛ-12 играет важную роль в защите от вирусных инфекций [25, 35, 36].

Однако в клинических исследованиях не сообщалось об увеличении восприимчивости к инфекции во время терапии устекинумабом. В объединенном анализе 4 исследований 2-й и 3-й фазы среди 3 117 пациентов с псориазом, получавших устекинумаб, показатели заболеваемости были идентичны с группой плацебо [37].

Более того, биологическое лечение с использованием иммунодепрессантов, таких как устекинумаб, может даже защитить от появления и развития инфекции COVID-19 [38].

M. Leibold et al. сообщили о сходных рисках инфицирования между устекинумабом и плацебо [25].

A. Abdelmaksoud et al. проведен анализ использования препарата устекинумаб в условиях пандемии COVID-19, рекомендовано индивидуализировать протоколы лечения пациентов с псориазом в зависимости от тяжести заболевания, состояния здоровья пациента и вирусной инвазивности [39].

### **Ингибиторы интерлейкина-23 inhibitors (гуселькумаб)**

В отличие от ингибиторов ИЛ-12/23, анти-ИЛ-23-терапия не нацелена на ИЛ-12, а ИЛ-12 играет ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями [25, 40].

Тем не менее РКИ ингибиторов ИЛ-23 показали противоречивые результаты в отношении риска инфекции. В фазе 3-го двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие 837 пациентов с псориазом, получающих лечение гуселькумабом, адалимумабом или плацебо, кандидоз и тяжелые инфекционные заболевания проявлялись с одинаковой частотой среди всех групп пациентов [41].

## **СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ НА БАЗЕ ОТДЕЛЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ И ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МНПЦДК ДЗМ**

В исследование было включено 142 пациента с псориазом в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст 47 лет). Все исследуемые получали терапию ГИБП и малыми молекулами на базе отделения антицитокиновой терапии и эфферентных методов лечения МНПЦДК ДЗМ согласно режиму дозирования/графику введений. Были сформированы 7 групп пациентов согласно получаемым методам терапии.

Исследование проводили в момент высокой степени заболеваемости коронавирусной инфекцией в Москве (май – июль 2020 г.).

Всем больным было проведено обследование по определению уровня антител класса IgM и IgG к штамму вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

Лабораторную диагностику COVID-19 проводили в соответствии с актуальной на момент исследования версией временных методических рекомендаций (Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7).

Забор, транспортировку и хранение биологического материала осуществляли в соответствии с рекомендациями разработчика тест-системы.

Исследования выполняли на анализаторе CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; Китай).

Качественное определение антител IgG и IgM к вирусу SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-IgG, SARS-CoV-2-IgM) проводили иммунохемилюминесцентным методом (чувствительность и специфичность метода составляют, согласно данным разработчика, 97,8 и 97,9% соответственно). Референсные значения для примененной нами методики определения антител класса IgM и IgG к вирусу, вызывающему COVID-19, составляли 0,00–0,999 ООЕ и 0,00–9,90 Ед/мл соответственно.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В результате проведенного обследования были выявлены повышенные показатели IgG к вирусу SARS-CoV-2 у 19 человек из общей группы (142 пациента), у 5 из которых также обнаружено повышение уровня IgM – 13,4 и 3,5% соответственно.

Полученные результаты приведены в *табл.*

Следует отметить, что лишь 6 пациентов сообщили о перенесенных симптомах заболевания, остальные 13 пациентов никаких проявлений инфекции не отмечали.

У 4 человек отмечалось легкое течение заболевания в виде субфебрильной лихорадки, купируемой либо самостоятельно, либо после приема препарата парацетамол, также сообщалось о явлениях назофарингита и общего недомогания в течение первых 3 сут. болезни.

У 2 пациентов заболевание протекало в тяжелой форме.

● **Таблица.** Подтвержденные случаи COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию

● **Table.** Confirmed cases of COVID-19 found in patients treated with targeted therapy

Препарат	Мишень препарата	Общий % заболевших (в группе)
Секукинумаб	ИЛ-17А	5,8%
Инфликсимаб	ФНО-α	22,2%
Адалимумаб	ФНО-α	6,6%
Апремиласт	ФДЭ-4	10,8%
Устекинумаб	ИЛ-12/23	16%
Этанерцепт	ФНО-α	50%*
Нетакимаб	ИЛ-17	0
Всего 142	-	13,4%

\*Малая выборка.

Пациент Г. 52 лет с диагнозом «псориаз артропатический». Пациент имеет сопутствующие коморбидные патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных сосудов; гипертоническая болезнь 3-й степени, риск ССО 3–4; метаболический синдром, ожирение 1-й степени; сахарный диабет 2-го типа. Получает терапию препаратом инфликсимаб на протяжении 4 лет в дозе 5 мг/кг 1 раз в 8 нед. с положительным эффектом. Последняя инъекция препарата инфликсимаб была выполнена 27 марта 2020 г., введение перенес хорошо. Со слов пациента, в апреле 2020 г. отметил повышение температуры тела до 39 °С, ухудшение общего состояния, в связи с чем после вызова бригады СМП был госпитализирован в суточный стационар, состояние значительно ухудшилось, по результатам дообследования пациенту диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19 подтвержденная, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелая, КТ 3–4. Осложнения: дыхательная недостаточность I–II. В связи с чем находился в ОИТ, далее после стабилизации состояния переведен в терапевтическое отделение, после проведения лечения выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем с учетом общего состояния, клинической картины, а также результатов лабораторного скрининга терапия препаратом инфликсимаб была возобновлена (с задержкой 10 дней согласно графику введений) с положительной динамикой как со стороны кожного процесса, так и со стороны суставного синдрома.

Пациент Г.П., 58 лет, находится под наблюдением в МНПЦДК ДЗМ с диагнозом «псориаз артропатический». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени, 3-й степени, риск ССО 3; дислипидемия; ожирение 2-й степени. С 2014 г. получает терапию препаратом адалимумаб, в течение года с учетом усиления суставной симптоматики ревматологом рекомендовано комбинированное лечение препаратом адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней совместно с препаратом р-р метотрексат в дозе 10 мг 1 раз в неделю п/к. Терапия с

положительным эффектом. Со слов пациента, в мае 2020 г. заболел остро, отметил лихорадку, быстро прогрессирующий кашель и появление одышки, усиление общей слабости, в связи с чем госпитализирован в ОИТ, по данным клинико-лабораторного обследования выставлен диагноз «COVID-19 подтвержденная, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелая, КТ 3–4». После проведенной терапии пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание. За период вирусной инфекции отметил распространение псориазического процесса, ухудшение суставного синдрома. Терапия препаратом адалимумаб и метотрексат, согласно рекомендациям врача-терапевта, была приостановлена в период активного проявления инфекции. После стабилизации состояния иммуномодулирующая терапия была возобновлена с положительным эффектом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтверждает мировые данные об отсутствии доказательств повышенного риска заболевания COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию псориаза. По нашему мнению, отмена текущего лечения может привести к неоправданным рискам, таким как рецидив псориаза, в т. ч. с тяжелыми проявлениями и последующей возможной неэффективностью при возобновлении терапии [26, 42, 43].

Необходимо отметить низкий процент заболеваемости среди пациентов, получающих терапию ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, нетакимаб). В группе исследуемых, получающих терапию препаратом секукинумаб, лишь у 1 выявлено повышение титра АТ класса IgG к SARS-CoV-2, течение вирусного заболевания прошло бессимптомно, несмотря на то что пациент находился в группе риска тяжелого течения инфекций с учетом ряда коморбидных патологий (возраст 74 года, патология ССС). Также в группе пациентов, получающих препарат нетакимаб, не было зафиксировано ни одного случая заболевания. Учитывая полученные данные, считаем важным продолжение изучения вопроса безопасности применения таргетных препаратов для лечения псориаза в условиях повышенного риска вирусного инфицирования, однако уже можно сделать вывод об отсутствии очевидных противопоказаний к продолжению терапии.

Потенциально прекращение терапии, подавляющей выработку провоспалительных цитокинов, приведет к усилению «цитокинового шторма» и ухудшению течения вирусной инфекции при ее возникновении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом проведенного анализа литературы, а также собственного клинического опыта можно сделать следующие выводы, касающиеся изменений стратегии лечения пациентов с псориазом, находящихся на иммуносупрессивной терапии:

Не рекомендуется прерывать терапию ГИБП. В настоящее время не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-12/23, а также препаратом апремиласт.

Для TNF-блокаторов возможен умеренно повышенный риск, особенно для инфликсимаба.

Риск несколько выше у пациентов с коморбидными патологиями, соответственно, важно придерживаться персонализированного подхода к тактике ведения пациентов.

Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы терапии ГИБП у пациентов с рисками тяжелого течения COVID-19 с учетом возраста пациента (группа риска – 60 лет и старше); наличия серьезных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжелого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования).

Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих патологий и предпочтений самого пациента.

При диагностике COVID-19 в случае клинических проявлений болезни применение иммуносупрессивных препаратов, в т. ч. ГИБП, должно быть отложено в зависимости от конкретной клинической ситуации с пациентом.

Рекомендовано прерывание терапии ГИБП до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания), однако обсуждаемым остается вопрос о продолжении применения препаратов ингибиторов ИЛ-17 во время активного заболевания.

Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19. 

Поступила / Received 18.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2020

Принята в печать / Accepted 24.09.2020

## Список литературы / References

- Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
- 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.
- Zumla A., Hui D.S., Azhar E.I., Memish Z.A., Maeurer M. 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.
- Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68–73. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.008.
- Strober B., Ryan C., van de Kerkhof P., van der J. Walt, Kimball A.B., Barker J. et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):117–122. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.026.
- Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):105–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665061/>.
- Simpson E.L., Imafuku S., Poulin Y., Ungar B., Zhou L., Malik K. et al. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):1063–1072. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.043.
- Samrao A., Berry T.M., Goreski R., Simpson E.L. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890–897. doi: 10.1001/archdermatol.2012.812.
- Crowley J., Taçi D., Joly P., Peris K., Papp K.A., Goncalves J. et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310–317. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052.
- Dommasch E.D., Kim S.C., Lee M.P., Gagne J.J. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1142–1152. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1121.
- Melis D., Mugheddu C., Sanna S., Atzori L., Rongioletti F. Clinical efficacy, speed of improvement and safety of apremilast for the treatment of adult Psoriasis during COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13722. doi: 10.1111/dth.13722.
- Papadavid E., Rompoti N., Theodoropoulos K., Kokkalis G., Rigopoulos D. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1173–1179. doi: 10.1111/jdv.14832.
- Mugheddu C., Pizzatti L., Sanna S., Atzori L., Rongioletti F. COVID-19 pulmonary infection in erythrodermic psoriatic patient with oligodendroglioma: safety and comparability of apremilast with critical intensive care management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e376–e378. doi: 10.1111/jdv.16625.
- Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Burden A.D. et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–2640. doi: 10.1038/jid.2015.208.
- Zganiacz A., Santosuosso M., Wang J., Yang T., Chen L., Anzulovic M. et al. TNF-alpha is a critical negative regulator of type 1 immune activation during intracellular bacterial infection. *J Clin Invest.* 2004;113(5):401–413. doi: 10.1172/JCI18991.
- Watford W.T., Hissong B.D., Bream J.H., Kanno Y., Muul L., O'Shea J.J. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev.* 2004;202(1):139–156. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x.
- Matsuzaki G., Umehara M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* 2018;62(1):1–13. doi: 10.1111/1348-0212.12560.
- Puel A., Picard C., Cypowyj S., Lilic D., Abel L., Casanova J.L. Inborn errors of mucocutaneous immunity to *Candida albicans* in humans: a role for IL-17 cytokines? *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4):467–474. doi: 10.1016/j.coi.2010.06.009.
- Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Evans I., McElhone K., Lunt M., Smith C.H. et al. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2019;180(2):329–337. doi: 10.1111/bjd.17036.
- Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G., Toole J., Poulin Y., Cohen A.D. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961–969. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
- Yiu Z.Z.N., Smith C.H., Ashcroft D.M., Lunt M., Walton S., Murphy R. et al. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534–541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005.
- Lebwohl M., Rivera-Oyola R., Murrell D.F. 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.
- Ergun T., Seckin D., Baskan Bulbul E., Onsun N., Ozgen Z., Unalan P. et al. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):594–599. doi: 10.1111/ijd.12628.
- Adelzadeh L., Jourabchi N., Wu J.J. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):846–852. doi: 10.1111/jdv.12307.
- Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A. et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367(9504):29–35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67763-x.
- Ortonne J.-P., Taieb A., Ormerod A., Robertson D., Foehl J., Pedersen R., Molta C., Freundlich B. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1190–1195. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09238.x.

27. Price K.N., Frew J.W., Hsiao J.L., Shi V.Y. COVID-19 and Immunomodulator/Immunosuppressant Use in Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e173–e175. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.046.
28. Bashyam A.M., Steven R.F. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):317–318. doi: 10.1080/09546634.2020.1742438.
29. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Arduzzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet.* 2020;2(5):e255–e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
30. Megna M., Ruggiero A., Marasca C., Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):328–329. doi: 10.1080/09546634.2020.1757605.
31. Deodhar A., Mease P.J., McInnes I.B., Baraliakos X., Reich K., Blauvelt A. et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
32. Van de Kerkhof P.C., Griffiths C.E., Reich K., Leonardi C.L., Blauvelt A., Tsai T.F. et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):83–98. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.024.
33. Conrad C., Reich K., Blauvelt A., Armstrong A., Krueger J., York N. et al. Secukinumab-treated subjects experience low rates of Candida and recurrent Candida infections: a pooled analysis from 10 phase 2 and 3 clinical studies in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5). doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1057.
34. Galluzzo M., Tofani L., Bianchi L., Talamonti M. Status of a real-life cohort of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with secukinumab and considerations on the use of biological agents in the Covid-19 era. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(8):829–830. doi: 10.1080/14712598.2020.1779217.
35. Gee K., Guzzo C., Che Mat N.F., Ma W., Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8(1):40–52. doi: 10.2174/187152809787582507.
36. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6):1059–1068. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.016.
37. Gordon K.B., Papp K.A., Langley R.G., Ho V., Kimball A.B., Guzzo C. et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):742–751. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.041.
38. Benhadou F., Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol.* 2020;34(8):e363–e364. doi: 10.1111/jdv.16590.
39. Abdelmaksoud A., Goldust M., Vestita M. Comment on COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13360. doi: 10.1111/dth.13360.
40. Komastu T., Ireland D.D., Reiss C.S. IL-12 and viral infections. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(3–4):277–285. doi: 10.1016/s1359-6101(98)00017-3.
41. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
42. Reich K., Ortonne J.P., Gottlieb A.B., Coteur G., Tasset C., Mease P. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x.
43. Blauvelt A., Papp K.A., Sofen H., Augustin M., Yosipovitch G., Katoh N. 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.

#### Информация об авторах:

**Потекаев Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@mail.ru

**Жукова Ольга Валентиновна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@inbox.ru

**Артемяева Софья Иосифовна**, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: sofya.chern@gmail.com

**Острецова Мария Николаевна**, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: ostreetsova-mn@rudn.ru

#### Information about the authors:

**Nikolay N. Potekaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, State Budgetary Healthcare Institution “Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department”; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@mail.ru

**Olga V. Zhukova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution “Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department”; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@inbox.ru

**Sofya I. Artemyeva**, Junior Researcher, Dermatologist, State Budgetary Healthcare Institution “Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department”; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: sofya.chern@gmail.com

**Maria N. Ostreetsova**, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: ostreetsova-mn@rudn.ru