© Коллектив авторов, 2021

Шатохина Е.А.^{1,2}, Полонская А.С.², Мершина Е.А.^{1,3}, Серединина Е.М.^{1,3},
Плисюк А.Г.^{1,3}, Георгинова О.А.^{1,3}, Краснова Т.Н.^{1,3}, Павликова Е.П.^{1,3},
Орлова Я.А.^{1,3}, Синицын В.Е.^{1,3}, Круглова Л.С.², Камалов А.А.^{1,3}

Возможность применения ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с COVID-19: собственный опыт и обзор литературы

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова», 119192, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Коронавирусная инфекция COVID-19 – острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое бета-коронавирусом нового типа SARS-CoV-2. Летальный исход при COVID-19 в 81 % случаев связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Не менее важной проблемой при тяжелом течении COVID-19 является синдром «цитокинового шторма» (СЦШ), представляющий собой неконтролируемое избыточное высвобождение провоспалительных медиаторов вследствие чрезмерной активации иммунной системы человека. СЦШ также является причиной высокой смертности, поскольку приводит к развитию полиорганной недостаточности, ОРДС и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Таким образом, разработка методов лечения СЦШ и ОРДС при COVID-19 является актуальной проблемой современной медицины. В последнее время стали появляться работы, в которых анализировалась возможная роль интерлейкина (ИЛ)-17 в патогенезе СЦШ и ОРДС при COVID-19. Ряд исследователей также указывает на целесообразность назначения ингибиторов ИЛ-17 при лечении пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. В настоящей статье приведен анализ литературных источников, посвященных роли ИЛ-17 в патогенезе COVID-19, и собственный опыт использования препарата – антагониста ИЛ-17 – при лечении пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; ИЛ-17; острый респираторный дистресс-синдром; «цитокиновый шторм»; лечение; ингибиторы ИЛ-17А; секукинумаб

Статья получена 07.03.2021. Принята в печать 16.04.2021.

Для цитирования: Шатохина Е.А., Полонская А.С., Мершина Е.А., Серединина Е.М., Плисюк А.Г., Георгинова О.А., Краснова Т.Н., Павликова Е.П., Орлова Я.А., Синицын В.Е., Круглова Л.С., Камалов А.А. Возможность применения ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с COVID-19: собственный опыт и обзор литературы. Иммунология. 2021; 42 (3): 243–253. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-243-253>

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова № 12230п-П8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Shatokhina E.A.^{1,2}, Polonskaia A.S.², Merzhina E.A.^{1,3}, Seredenina E.M.^{1,3},
Plisyuk A.G.^{1,3}, Georginova O.A.^{1,3}, Krasnova T.N.^{1,3}, Pavlikova E.P.^{1,3},
Orlova Ya.A.^{1,3}, Sinitsyn V.E.^{1,3}, Kruglova L.S.², Kamalov A.A.^{1,3}

Possible role of anti-IL17 drugs in the management of COVID-19: our own experience and literature review

¹ Medical Center of Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции
Шатохина Евгения Афанасьевна –
доктор медицинских наук,
доцент кафедры
дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО
«Центральная государственная
медицинская академия»
Управления делами Президента
Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Abstract

Coronavirus infection COVID-19 is an acute respiratory viral disease caused by a novel beta-coronavirus SARS-CoV-2. In 81 % of cases, mortality in COVID-19 patients is associated with the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Another critical challenge associated with COVID-19 is the development of a cytokine storm, which is an uncontrolled release of proinflammatory mediators due to the excessive activation of immune system. Cytokine storm is another cause of high mortality because of COVID-19, as it leads to multiple organ failure, ARDS and disseminated intravascular coagulation (DIC). Thus, the management of cytokine storm and ARDS in COVID-19 patients is an urgent issue for the medical society. Recent research assessed the potential role of interleukin(IL)-17 in the pathogenesis of cytokine storm and ARDS in COVID-19 patients. Some authors also pointed to using anti-IL17 medications in the management of patients with severe COVID-19. The present article gives a literature review on the possible role of IL-17 in COVID-19 pathogenesis and our personal experience of anti-IL17 prescription for patients with severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19; IL-17; acute respiratory distress syndrome; cytokine storm; management; IL-17A inhibitors; secukinumab

Received 07.03.2021. Accepted 16.04.2021.

For citation: Shatokhina E.A., Polonskaia A.S., Merzhina E.A., Seredenina E.M., Plisyuk A.G., Georginova O.A., Krasnova T.N., Pavlikova E.P., Orlova Ya.A., Sinitsyn V.E., Kruglova L.S., Kamalov A.A. Possible role of anti-IL17 drugs in the management of COVID-19 – our own experience and literature review. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 243–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-243-253> (in Russian)

Funding. The study was supported by State Task of Lomonosov Moscow State University N 12230п-П8.

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

For correspondence

Evgeniya A. Shatokhina – MD, PhD,
Associate Professor,
Dermatovenerology and
Cosmetology Chair,
Central State Medical Academy,
Department for Presidential Affairs
of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Введение

SARS-CoV-2 относится к семейству РНК-содержащих вирусов *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* и является близким родственником высокопатогенных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS) соответственно [1]. Заболевания, вызываемые SARS-CoV и MERS-CoV, характеризуются высокой смертностью в связи с развитием прогрессирующей вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На сегодняшний день можно говорить о том, что при COVID-19 наблюдаются схожие клиническая картина и танатогенез [2, 3]: в 81 % случаев летальный исход связан с развитием ОРДС [2].

Важной проблемой при COVID-19 является синдром «цитокинового шторма» (СЦШ), представляющий неконтролируемое избыточное высвобождение провоспалительных медиаторов вследствие чрезмерной активации иммунной системы человека. СЦШ, возникающий при тяжелом течении COVID-19, является причиной высокой смертности, поскольку приводит к развитию полиорганной недостаточности, ОРДС и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [4]. А. Zumla и соавт. (2020) указывают на то, что при заболеваниях, вызываемых SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, имеет место чрезмерная патологическая активация иммунной системы, приводящая к развитию тяжелого повреждения легких и обуславливающая высокую летальность [5]. В работе

J.S. Peiris и соавт. (2003) было показано, что у некоторых пациентов, страдающих SARS во время вспышки в 2003 г., несмотря на снижение вирусной нагрузки, отмечалось развитие ОРДС. Авторы предположили, что избыточная активация иммунной системы, а не прямое цитопатическое действие вируса, обуславливает в таких случаях поражение легких. Следовательно, для лечения данной группы пациентов недостаточно монотерапии противовирусными препаратами, необходимо также проводить иммуносупрессивную/иммуномодулирующую терапию [6]. С учетом имеющихся данных о значимости СЦШ и ОРДС в течении COVID-19 и их безусловном влиянии на уровень смертности назначение иммуномодулирующих препаратов является перспективным методом лечения для пациентов, страдающих данным заболеванием.

В последние годы отмечается значительное развитие фармакотерапии иммунопатологических заболеваний, в частности появление новых генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул. В контексте СЦШ и ОРДС при COVID-19 внимание специалистов направлено на изучение роли интерлейкина(ИЛ)-1 и ИЛ-6 в патогенезе данных состояний. В настоящее время проходит ряд исследований, оценивающих влияние на течение COVID-19 иммуномодулирующих препаратов, таких как анакинра (антагонист ИЛ-1), тоцилизумаб (антагонист ИЛ-6), тофацитиниб (ингибитор янус-киназ). В то же время недавно стали появляться работы, в которых анализируется возможная роль другого провоспалительного цитокина в патогенезе СЦШ и ОРДС при COVID-19 – ИЛ-17А [2, 7–12]. Китайские специалисты проводят исследование по оценке эффективности анта-

гониста ИЛ-17 иксекизумаба в лечении COVID-19 [13]. Приводим собственный опыт использования антагониста ИЛ-17 секукинумаба у пациентов с COVID-19.

Обзор клинических случаев

Клинический случай 1

Пациентка К., 64 года, госпитализирована 03.05.2020 с жалобами на субфебрильную температуру, выраженную общую слабость.

Из анамнеза: первые признаки заболевания возникли 25.04.20, не лечилась.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 30.04.2020: признаки двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусного характера, что соответствовало КТ-1. Амбулаторно начат прием амоксициллина клавуланата (875 мг + 125 мг), затем азитромицина (500 мг/сут), без эффекта.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет 2-го типа. Постоянно принимает бисопролола фумарат 5 мг, эналаприла малеат 5 мг, вилдаглиптин + метформина гидрохлорид 50 + 500 мг.

Учитывая нарастающие признаки дыхательной недостаточности, нарядом скорой медицинской помощи госпитализирована в Университетскую клинику МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова для дообследования и лечения.

При поступлении 02.05.2021: состояние средней степени тяжести. Индекс массы тела (ИМТ) – 39,8 кг/м², температура тела – 36,8 °С. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 17/мин. SpO₂ – 93% при дыхании на атмосферном воздухе. Артериальное давление (АД) – 112/83 мм рт.ст., пульс – 84/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. В мазке со слизистой ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружен геном вируса SARS-CoV-2. При обследовании: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 48 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 64,22 мг/л (0,00–5,00), фибриноген – 5,89 г/л (2,00–4,00), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 39,0 с (24,0–35,0).

По данным КТ ОГК от 03.05.2020 (рис. 1): в обоих легких, во всех сегментах, определяются многочисленные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; у части очагов в центре определяются участки альвеолярной инфильтрации. В участках, расположенных в С₈ справа и С₁₀ слева, имеется утолщение внутридолькового интерстиция с формированием ретикулярного паттерна. Размер очагов варьирует от 0,6 до 2,5 см. Более крупные очаги расположены в левом легком. В правом легком вовлечено около 5 % легочной паренхимы. В левом легком вовлечено около 10 % легочной паренхимы. В С₇ справа определяется кальцинат размером 7 мм. Жидкости в плевральных полостях нет. Трахея и главные бронхи проходимы, не сужены. Средостение не смещено. Увеличенных внутригрудных

лимфоузлов не определяется. По сравнению с данными от 30.04.2020 отмечается появление множественных участков уплотнения, увеличение размеров и плотности единичных участков в С_{1/2} слева и С₁₀ с обеих сторон. Общая площадь поражения увеличилась с менее 5 % до примерно 10 %.

Заключение: КТ – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусного характера, с объемом поражения около 10 %. Изменения соответствуют КТ-1. По сравнению с данными КТ от 30.04.2020 отмечено увеличение площади поражения паренхимы легких.

На основании клинической картины, лабораторных и инструментальных данных был выставлен диагноз: «новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная)» (U07.1). Начата медикаментозная терапия в соответствии с временными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией. На фоне проводимого лечения отмечена отрицательная динамика.

По данным от 09.05.2020: СОЭ – 54 мм/ч, СРБ – 191,29 мг/л (0,00–5,00), фибриноген – 7,42 г/л (2,00–4,00), D-димер – 0,96 мкг/мл (0,00–0,75), прокальцитонин – 0,09 нг/мл (0,00–0,05), ИЛ-6 – 61,14 пг/мл (0,00–7,00).

По данным КТ от 08.05.2020 (см. рис. 1): по сравнению с результатами исследования от 03.05.2020 отмечено увеличение размеров и количества участков инфильтрации в паренхиме всех сегментов обоих легких – повышение их плотности с тенденцией к консолидации. В правом легком вовлечено примерно 20 % легочной паренхимы, в левом легком – примерно 30 % легочной паренхимы. В остальном – без динамики. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Просветы трахеи и крупных бронхов воздушны. Увеличение внутригрудных лимфоузлов не определяется.

Учитывая выраженность клинических явлений, нарастание лабораторной симптоматики (более чем 2-кратное увеличение уровня маркеров воспаления), прирост количества пораженной легочной ткани, по данным КТ ОГК, торпидность к ранее проводимой терапии, 10.05.2020 после получения информированного добровольного согласия к лечению был добавлен секукинумаб 300 мг, согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций.

11.05.2020 на фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика: снижение СРБ – 191,29–73,01–47,39–24,69 мг/л (0,00–5,00), стойкая нормализация температуры тела, SpO₂ – 98 % на атмосферном воздухе, нормализация уровня лейкоцитов и лимфоцитов в клиническом анализе крови. В мазке со слизистой ротоглотки методом ПЦР от 11.05.2020 обнаружен геном вируса SARS-CoV-2. По данным КТ ОГК от 11.05.2020 (см. рис. 1), новые участки поражения легочной ткани не определялись; ранее определявшиеся участки консолидации стали менее плотными и незначительно уменьшились в размерах. Суммарный объем поражения легочной паренхимы – 20–25 %.

Между фотографиями указан процент серьезного поражения в виде суммы плотных «матовых стекол» и консолидации

Рис. 1. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки К., 64 года, за время госпитализации в МНОЦ МГУ с 03.05.2020 по 16.05.2020

Учитывая стойкую положительную клиническую и инструментальную динамику, больная выписана 16.05.2020 в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 2

Пациентка М., 56 лет, госпитализирована 29.05.2020 с жалобами на фебрильную температуру в течение 3 дней, сухой кашель, нарастающую слабость, потерю вкуса и обоняния, мышечные боли, артралгии, тошноту.

Из анамнеза: заболела остро 25.05.2020, лечилась самостоятельно антибактериальными препаратами (названия не помнит), парацетамолом, арбидолом.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска. Бронхиальная астма, смешанная форма, легкое течение. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения. Постоянно принимает лозартан (100 мг), будесонид/формотерол (160/4,5 мкг/доза).

При поступлении 29.05.2020: состояние средней степени тяжести. ИМТ – 37,88 кг/м², температура тела – 37,2 °С. Акроцианоз. Цианоз губ. АД – 177/94 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 85/мин, ритм правильный. ЧДД – 19/мин. SpO₂ – 94 % при дыхании атмосферным воздухом. В мазке со слизистой ротоглотки методом ПЦР геном вируса SARS-CoV-2 не обнаружен.

При обследовании 30.05.2020: лейкоциты – 3,94 • 10⁹/л (4,00–8,80), тромбоциты – 125,00 • 10⁹/л (180,00–320,00), СОЭ – 47,00 мм/ч (0,00–20,00), СРБ – 20,73 мг/л (0,00–5,00), фибриноген – 6,52 г/л (2,00–4,00), D-димер – 4,69 мкг/мл (0,00–0,50), прокальцитонин – 0,08 нг/мл (0,00–0,05), ИЛ-6 – 17,15 пг/мл (0,00–7,00).

По данным КТ ОГК от 31.05.2020 (рис. 2): в обоих легких определяются многочисленные диффузно расположенные участки уплотнения легочной ткани по типу «плотного матового стекла» (с ретикулярными изменениями) с более обширными зонами «матового стекла» по периферии. Распределение описанных изменений примерно равномерное по всем долям легких. Суммарная доля вовлечения легочной паренхимы – 25–30 %. Выпота в плевральных полостях и полости перикарда нет. Трахея и главные бронхи проходимы, не сужены. Средостение не смещено. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены.

Заключение: КТ – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусного характера, с 25–30 % объемом поражения паренхимы легких. Изменения соответствуют КТ-2.

На основании клинической картины, лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: «новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (вирус не идентифицирован), среднетяжелого течения» (U07.2).

Начата медикаментозная терапия в соответствии с временными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией. На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная отрицательная динамика: SpO₂ – 91 %.

При контроле анализов от 02.06.2020: нейтрофилы – 6,77 • 10⁹/л (1,00–4,50), лимфоциты – 0,60 • 10⁹/л (1,00–4,50), СРБ – 159,71 мг/л (0,00–5,00), D-димер – 1,75 мкг/мл (0,00–0,50), фибриноген – 7,05 г/л (2,00–4,00), АЧТВ – 50,5 с (24,0–35,0), ИЛ-6 – 90,42 пг/мл (0,00–7,00).

По данным КТ ОГК от 02.06.2020 (см. рис. 2): по сравнению с данными предыдущего исследования от-

Рис. 2. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки М., 56 лет, госпитализированной в МНОЦ МГУ с 29.05.2020 по 16.06.2020

мечено – увеличение размеров и количества участков инфильтрации в паренхиме всех сегментов легких, повышение их плотности с формированием множественных участков консолидации, снижение воздушности легких, участок консолидации в S₅ левого легкого частично расправился, отмечается незначительное утолщение плевры в задних отделах легких. Общий объем поражения легочной ткани увеличился до 40 % с обеих сторон (ранее 25–30 %).

Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии с тенденцией к консолидации участков инфильтрации. Отрицательная динамика в сравнении с исследованием от 31.05.2020 в виде увеличения объема поражения и снижения суммарной воздушности легких.

В связи с выраженной отрицательной динамикой, проявляющейся снижением сатурации (SpO₂ – 86 % на атмосферном кислороде), повышением лабораторных маркеров воспаления больше двух норм, нарастанием поражения легочной паренхимы по данным КТ ОГК, после получения информированного добровольного согласия проведена коррекция терапии: с 05.06.2020 начат преднизолон 30 мг внутрь с дальнейшим снижением по 5 мг/день до 5 мг/день, секукинумаб 300 мг, согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций.

Динамика результатов лабораторных анализов: СРБ (06,06–07,06–09,06) 72,01–36,29–13,56 мг/л (0,00–5,00), D-димер (07,06–09,06) 3,17–2,34 мкг/мл (0,00–0,50).

10.06.2020 на фоне проводимой терапии отмечена нормализация температуры, регресс дыхательной не-

достаточности SpO₂ – 96 % на атмосферном кислороде, положительная динамика лабораторных показателей [СРБ – 7,77 мг/л (0,00–5,00), D-димер – 1,28 мкг/мл (0,00–0,75), ИЛ-6 – 5,77 пг/мл (0,00–7,00)]. В мазке со слизистой ротоглотки методом ПЦР от 10.06.2020 геном вируса SARS-CoV-2 не обнаружен.

Положительная динамика по данным КТ ОГК от 11.06.2020: по сравнению с данными предыдущего исследования отмечено уплотнение некоторых участков «плотного матового стекла» до консолидации; в обоих легких сохраняются множественные диффузные сливающиеся участки «матового стекла» и консолидации; появления новых участков воспалительной инфильтрации не выявлено. Сохраняется увеличение в размерах внутригрудных лимфоузлов максимально до 13 мм по короткой оси (паратрахеальный, с сохраненной структурой). Общий объем поражения легочной ткани примерно прежний – 40–45 %. При сравнении с МСКТ от 02.06.2020 определяется стабилизация процесса с умеренной положительной динамикой в виде увеличения воздушности обоих легких. 12.06.2020 больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Общие сведения об ИЛ-17А

ИЛ-17А – наиболее изученный представитель группы мультифункциональных цитокинов ИЛ-17. Данный цитокин синтезируется Th17-клетками, а также CD8⁺-Т-лимфоцитами, γ Т-лимфоцитами, натуральными киллерами (НК-клетками), НКТ-лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами [14].

Влияние ИЛ-17 на функции клеток и его роль в патофизиологии различных заболеваний (по [15])

Клетка-мишень	Макрофаг, дендритная клетка	Эндотелиальная клетка	Фибробласт	Остеобласт	Хондроцит
Продукты	ИЛ-1 ФНО ИЛ-6 СРБ	ИЛ-6 Факторы свертывания ММР	ИЛ-6 Хемокины Факторы роста ММР	RANKL ММР Остеокласто-генез	ММР
Биологический эффект	Воспаление	Активация эндотелия	Деструкция межклеточного матрикса	Эрозия костей	Повреждение хрящей
Состояние	Инфекции Псориаз Отторжение трансплантата	Реперфузионный синдром Тромбоз Атеросклероз	Рассеянный склероз Болезнь Крона	Несостоятельность эндопротезов Заболевания периодонта Ревматоидный артрит	

ИЛ-17 обладает широким спектром биологических функций, которые включают: активацию продукции хемокинов – моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), регулирующего рост онкогена альфа (GRO-alpha/CXCL1) и ИЛ-8, усиливающих привлечение нейтрофилов и моноцитов; активацию продукции ИЛ-6, синтезируемого макрофагами, эпителиальными клетками и Т-клетками в ответ на внедрение внеклеточных микроорганизмов; активацию продукции гемопоэтических цитокинов – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), которые усиливают рост миелоидных предшественников гемопоэза и синтез других медиаторов, в частности ИЛ-1, фактора некроза опухолей (ФНО) α и простагландина E2 [10]. ИЛ-17 совместно с ИЛ-22 регулирует гомеостаз и способствует восстановлению эпителиальных клеток, поврежденных внеклеточными воспалительными стимулами. Однако при избыточной продукции ИЛ-17 возможен сдвиг в сторону усиления провоспалительной патологической активности (см. таблицу) [7, 14, 15]. ИЛ-17А играет важную роль в патогенезе ряда иммуноопосредованных заболеваний, в частности псориаза. Согласно современным представлениям, цитокины ИЛ-23 и ИЛ-17А являются ключевыми в патогенезе псориаза, при этом ИЛ-17А является основным эффекторным цитокином. В результате воздействия ИЛ-17А на кератиноциты повышается продукция антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-17С и т.д.), а также пропролиферативных цитокинов (ИЛ-19), что повышает пролиферативную активность и нарушает процессы дифференцировки кератиноцитов, активирует привлечение иммунных клеток, что приводит к формированию типичных патоморфологических изменений в коже [16].

ИЛ-17 играет защитную роль при инфицировании слизистых оболочек дыхательных путей внеклеточными бактериями, грибами и вирусами. В обзоре W.T. Ma и соавт. (2019) отмечено, что ИЛ-17 играет важную роль при различных вирусных заболеваниях, а лечение, направленное на контроль ИЛ-17, может

быть эффективным альтернативным методом терапии вирусных заболеваний [14]. Таким образом, регулирование уровня ИЛ-17 может оказывать положительное влияние на течение COVID-19.

Влияние ИЛ-17 на течение острого респираторного дистресс-синдрома

При ОРДС отмечается нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Отличительным гистологическим признаком ОРДС является диффузное альвеолярное повреждение, для которого характерны присутствие гиалиновых мембран, внутриальвеолярный отек, повреждение альвеолярных эпителиальных клеток, нейтрофильный воспалительный инфильтрат и тромбоз мелких артерий [17, 18]. ИЛ-17 при ОРДС усугубляет деструкцию легочной паренхимы за счет избыточного привлечения нейтрофилов, чрезмерной стимуляции выработки провоспалительных медиаторов и угнетения апоптоза вследствие активации экспрессии Г-КСФ [2]. Ретроспективный анализ полиморфизма гена ИЛ-17 у пациентов с ОРДС выявил следующее: у пациентов, которые имели полиморфизм гена ИЛ-17, приводящий к ослабленному синтезу данного цитокина, 30-дневная выживаемость была выше. В то же время при наличии у пациентов полиморфизма, способствующего повышенному синтезу ИЛ-17, отмечалась сниженная выживаемость [19].

Установлено, что тяжесть течения MERS, SARS и COVID-19 положительно коррелирует с уровнем ИЛ-17, а также с уровнями других провоспалительных цитокинов, синтезируемых Th17-лимфоцитами: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15, ФНО и интерферона (ИФН)- γ , которые усиливают легочное повреждение, ухудшая клиническое течение заболевания, в частности увеличивая тяжесть протекающей вирусной пневмонии и ОРДС [5, 8]. С. Huang и соавт. (2020) обнаружили, что уровень ИЛ-17 повышен у пациентов с COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии, относительно пациентов, не требующих проведения неотложных мероприятий, и группы сравнения [3]. Р. Mehta и соавт. (2020) предлагают проводить скрининг всех пациентов с COVID-19 на избыточное воспаление для определения группы

пациентов, которым необходимо проводить таргетную иммуносупрессию/иммуномодуляцию с целью предотвращения острого повреждения легких [20].

Некоторые ученые сравнивают ОРДС при COVID-19 и при других вирусных заболеваниях, в частности при гриппе А (H1N1) [8, 21]. Вирус гриппа способен вызывать острое повреждение легких, ассоциированное с высокой летальностью, для которого характерно скопление большого количества ИЛ-17 рекрутированных нейтрофилов в альвеолах. Было показано, что уровни эффекторных Th17-цитокинов были повышены у пациентов с лабораторно подтвержденными случаями гриппа А (H1N1), что указывает на возможную роль повышенных уровней ИЛ-17 в патогенезе и иммунном контроле при гриппе. Уровень ИЛ-17 может служить для прогноза тяжести течения заболевания. В работе С.Р. Stowe и соавт. (2009) в моделях на животных было показано, что при блокировании рецептора ИЛ-17 отмечалось снижение рекрутирования нейтрофилов в дыхательные пути, снижение уровней ФНО α , ИЛ-1 γ и ИЛ-6 при инфицировании вирусом гриппа А, вследствие чего уменьшалась выраженность иммуноопосредованного повреждения легких. В то же время важным преимуществом блокады ИЛ-17 является то, что она не увеличивала время элиминации вируса. Авторы заключили, что регулирование активности ИЛ-17 может быть целесообразно при ведении пациентов с вирусопосредованным острым повреждением легких [22]. В 2012 г. С. Li и соавт. получили аналогичные результаты, а также показали, что введение моноклональных антител к ИЛ-17 улучшало течение острого повреждения легких и повышало выживаемость в моделях на мышах при заражении вирусом гриппа А (H1N1) [23].

М. Buttignol и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование, в котором сравнивали иммунопатологическую картину диффузного альвеолярного повреждения легких пациентов, скончавшихся от вирус-индуцированного ОРДС (1-я группа) и скончавшихся от ОРДС, вызванного другими причинами (2-я группа), друг с другом и с группой сравнения (материалы аутопсии легочной ткани пациентов, смерть которых наступила не от заболеваний легких). Авторы выявили более высокий уровень ИЛ-17 в мелких дыхательных путях в 1-й и 2-й группах по отношению к группе сравнения, что имело выраженную корреляцию с повышенным количеством макрофагов и нейтрофилов в изучаемых образцах. Данные результаты подтвердили важную роль ИЛ-17 в патогенезе ОРДС, вызванного различными причинами [18]. С. Mikasenic и соавт. (2016) выявили достоверную взаимосвязь между повышенным уровнем ИЛ-17 и высоким процентным соотношением нейтрофилов и количества белка в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ОРДС различной этиологии. Кроме того, повышенный уровень ИЛ-17 был ассоциирован с более высокими баллами по шкале SOFA. Авторы заключили, что имеется тесная взаимосвязь между уровнями циркулирующего и альвеолярного ИЛ-17 с выраженностью

нейтрофильного воспаления в альвеолах, а также уровнями сывороточного ИЛ-17 с развитием полиорганной недостаточности у данной группы пациентов [24].

З.Х. Yu и соавт. (2015) в своей работе показали, что в течение 24 ч после начала ОРДС соотношение Th17-/T-регуляторных клеток (Treg) в периферической крови постепенно увеличивалось от среднетяжелого к тяжелому течению ОРДС (из исследования были исключены пациенты младше 18 лет, пациенты с установленным онкологическим анамнезом, терминальной стадией печеночной и почечной недостаточности, с хроническими иммуноопосредованными заболеваниями, пациенты, получавшие стероидные препараты или нестероидные противовоспалительные препараты, пациенты, умершие в течение первых 24 ч вследствие ОРДС) [25].

Кроме того, у пациентов с ОРДС отмечалось значительное повышение уровней ИЛ-17 по отношению к группе сравнения. Пациенты с ОРДС с соотношением Th17/Treg > 0,79 имели более высокую летальность ($p < 0,001$). Авторы пришли к важному выводу, что дисбаланс Th17/Treg со сдвигом в сторону Th17 может представлять собой потенциальную точку терапевтического воздействия для уменьшения тяжести повреждения легких и быть новым индикатором риска у пациентов с ранним ОРДС [25].

Влияние ИЛ-17 на синдром «цитокинового шторма»

По данным D. Wu и соавт. (2020), в периферической крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 обнаруживается особенно большое количество Th17-клеток, что было ассоциировано с развитием цитокинового шторма и избыточным синтезом ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН- α , ИФН- γ , ИФН- γ -индуцированного протеина 10 (IP-10), MCP-1, макрофагальных воспалительных белков (MIPs) и ФНО α [26]. Аналогичные результаты были получены рядом других авторов [27]. Раннее лечение СЦШ и его предотвращение играют важную роль в лечении пациентов с COVID-19 [28]. W. Ноу и соавт. установили в моделях на мышах, что избыточный синтез ИЛ-6 содействует увеличению количества Th17-клеток, впоследствии ИЛ-6 и ИЛ-17 синергично способствуют персистенции вируса, защищая инфицированные клетки от апоптоза [29].

Влияние ИЛ-17 на свертывающую систему крови

Для COVID-19 характерно развитие коагулопатии, а именно ДВС-синдрома и/или тромботических/тромбоэмболических осложнений. Вирусные заболевания, сопровождающиеся развитием системного и/или местного воспалительного процесса, являются частой причиной ДВС-синдрома в связи с повышением синтеза таких цитокинов, как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А и ИЛ-18. Тромботические/тромбоэмболические осложнения также могут являться следствием системного воспалительного процесса, характеризующегося избыточной продукцией ИЛ-6 и ИЛ-17А [30].

W. Marder и соавт. (2011) показали, что повышенный уровень ИЛ-17 строго коррелирует с сосудистой дисфункцией у пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Кроме того, авторы установили, что при обработке эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) ИЛ-17 с последующим воздействием на них ФНО α индуцируется экспрессия тканевого фактора, модулируется уровень тромбомодулина и образование тромбов [31].

F. Maione и соавт. (2011) установили, что ИЛ-17 оказывает влияние на функционирование тромбоцитов: авторы показали, что ИЛ-17 способствует активации тромбоцитов, а также регулирует формирование тромбов *in vivo* через внеклеточный каскадный путь ERK-2 [32], что подтвердили S. Zhang и соавт. (2012) [33]. Y. Ding и соавт. (2018) также установили, что ИЛ-17 поддерживает активацию/агрегацию тромбоцитов, инфильтрацию нейтрофилами и активацию эндотелиальных клеток, играя роль в патогенезе глубоких тромбозов вен [34].

Таким образом, можно предположить, что ИЛ-17 способствует развитию протромботического состояния у пациентов с COVID-19. При этом ИЛ-17 не столько является первопричиной тромбозов, сколько цитокином, поддерживающим агрегацию тромбоцитов в местах сосудистого повреждения [35].

Роль ИЛ-17 при миокардите

Стоит отметить, что при COVID-19 тяжесть течения также связана с развитием миокардита на фоне ОРДС. J.M. Myers и соавт. (2016) установили, что доминирующий Th17-иммунофенотип способствует более агрессивному течению вирусного миокардита. Таким образом, блокада ИЛ-17, возможно, будет способствовать уменьшению летальности, связанной с развитием вирус-индуцированного миокардита у пациентов с COVID-19 [4].

Заключение

Имеющиеся научные данные подтверждают, что ИЛ-17А играет важную роль в патогенезе COVID-19, влияя на течение СЦШ, ОРДС, миокардиальной патологии и патологии свертывающей системы крови. Ингибирование ИЛ-17А, который оказывает влияние на уровни ИЛ-1 и ИЛ-6, а также миграцию нейтрофилов, может оказывать положительное влияние на ряд ключевых факторов патогенеза COVID-19 [36]. Таким обра-

зом, ИЛ-17А может рассматриваться как перспективная мишень в терапии данного заболевания [2, 37], что подтверждается приведенными положительными результатами клинического опыта использования ингибитора ИЛ-17А секукинумаба.

Ингибиторы ИЛ-17 используются для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как псориаз и псориатический артрит. На территории РФ в настоящее время зарегистрировано 3 препарата – ингибитора ИЛ-17А: секукинумаб, иксекизумаб и нетакимаб. В инструкции по применению данных препаратов указано, что на фоне их использования может повышаться риск развития инфекционных заболеваний. В то же время российские, европейские и американские дерматологи опубликовали несколько работ по ведению пациентов с псориазом и псориатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты, в период пандемии COVID-19. Большинство авторов отмечает, что их пациенты не болели COVID-19 чаще, чем в общей популяции, а у тех, кто получал ингибиторы ИЛ-17 и болел COVID-19, заболевание протекало в легкой или бессимптомной форме [38–42].

Анализ литературных данных, посвященных влиянию ИЛ-17А на гомеостаз, и представленные клинические наблюдения позволяют сделать вывод, что дальнейшие исследования возможности применения ингибиторов ИЛ-17А в лечении COVID-19 являются перспективным научным и практическим направлением.

Вклад авторов

Сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Шатохина Е.А.; сбор и обработка материала, написание текста – Полонская А.С.; обследование пациентов, сбор и обработка материала – Мершина Е.А.; клиническое ведение пациентов – Серединина Е.М., Плисюк А.Г.; сбор и обработка материала, написание текста – Георгинова О.А.; сбор и обработка материала – Краснова Т.Н.; сбор и обработка материала, утверждение содержания статьи – Павликова Е.П., Орлова Я.А.; утверждение содержания статьи – Синицын В.Е., Круглова Л.С., Камалов А.А.

■ Литература

1. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммуный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18>
2. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? Nat. Rev. Immunol. 2020; 20 (6): 345–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z>
3. 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 (10 223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Bruggen M.C. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020; 75 (7): 1564–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
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 (10 224): e35–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
6. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet. 2003; 361 (9371): 1767–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
7. Casillo G.M., Mansour A.A., Raucci F., Saviano A., Mascolo N., Iqbal A.J. et al. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? Pharmacol. Res. 2020; 156: 104791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104791>

8. Ceccarelli G., Nardi K., Marchesani F. Letter to the Editor in response to the article «Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome»? *Pharmacol. Res.* 2020; 158: 104933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104933>
9. Megna M., Napolitano M., Fabbrocini G. May IL-17 have a role in COVID-19 infection? *Med. Hypotheses.* 2020; 140: 109749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109749>
10. Wiche Salinas T.R., Zheng B., Routy J.P., Ancuta P. Targeting the interleukin-17 pathway to prevent acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Respirology.* 2020; 25 (8): 797–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13875>
11. Mendoza V.M.M. Interleukin-17: a potential therapeutic target in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e136–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.072>
12. Bulat V., Situm M., Azdajic M.D., Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021; 87 (3): 1578–1. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14437>
13. URL: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50251>
14. Ma W.T., Yao X.T., Peng Q., Chen D.K. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019; 9 (7): 190109. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.190109>
15. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (9): 888–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
16. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019; 50 (4): 892–906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021>
17. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Гредов Е.М., Демура С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Судебная медицина. 2020; 6 (2): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
18. Buttignol M., Pires-Neto R.C., Rossi E., Silva R.C., Albino M.B., Dolnikoff M. et al. Airway and parenchyma immune cells in influenza A(H1N1)pdm09 viral and non-viral diffuse alveolar damage. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 147. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0630-x>
19. Xie M., Cheng B., Ding Y., Wang C., Chen J. Correlations of IL-17 and NF-κB gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (2): BSR20181987. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181987>
20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10 229): 1033–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
21. Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an aging population. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2002049. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2020>
22. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I. et al. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301–10. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>
23. Li C., Yang P., Sun Y., Li T., Wang C., Wang Z. et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res.* 2012; 22 (3): 528–38. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2011.165>
24. Mikacenic C., Hansen E.E., Radella F., Gharib S.A., Stapleton R.D., Wurfel M.M. Interleukin-17A is associated with alveolar inflammation and poor outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (3): 496–502. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001409>
25. Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F. et al. The ratio of Th17/Treg cells as a risk indicator in early acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2015; 19 (1): 82. Epub 2015 Mar 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0811-2>
26. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 368–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
27. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология.* 2020; 41 (3): 197–205. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205>
28. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020; 41 (1): 83–93. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4951-2020-41-1-83-91>
29. Hou W., Jin Y.H., Kang H.S., Kim B.S. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J. Virol.* 2014; 88 (15): 8479–89. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00724-14>
30. Raucci F., Mansour A.A., Casillo G.M., Saviano A., Caso F., Scarpa R. et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>
31. Marder W., Khalatbari S., Myles J.D., Hench R., Yalavarthi S., Lustig S. et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1550–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148031>
32. Maione F., Cicala C., Liverani E., Mascolo N., Perretti M., D'Acquisto F. IL-17A increases ADP-induced platelet aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 408 (4): 658–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.080>
33. Zhang S., Yuan J., Yu M., Fan H., Guo Z.-Q., Yang R. et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e40641. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040641>
34. Ding P., Zhang S., Yu M., Feng Y., Long Q., Yang H. et al. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 57: 132–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.006>
35. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C., Stavrakis S., Kosanke S.D., Shevach E.M. et al. Cardiac myosin-TH17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight.* 2016; 1 (9): e85851. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85851>
36. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология.* 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
37. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Аюбян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: КОЛХИЦин Против Руксолитиниба И секуинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология.* 2020; 60 (9): 4–21. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>
38. Di Lernia V., Bombonato C., Motolese A. COVID-19 in an elderly patient treated with secukinumab. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (4): e13580. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13580>
39. Queiro Silva R., Armesto S., González Vela C., Naharro Fernández C., González-Gay M.A. COVID-19 patients with psoriasis and psoriatic arthritis on biologic immunosuppressant therapy vs apremilast in North Spain. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13961. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13961>
40. Holcomb Z.E., Santillan M.R., Morss-Walton P.C., Salian P., Her M.J., Giannotti N.M. et al. Risk of COVID-19 in dermatologic patients receiving long-term immunomodulatory therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (4): 1215–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.999>
41. Balestri R., Rech G., Girardelli C.R. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2020; 34 (8): e357–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16571>
42. 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>

References

1. Pashchenkov M.V., Khaïtov M.R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya.* 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18> (in Russian)
2. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 345–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z>

3. 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 (10 223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Bruggen M.C., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1564–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
5. Zumla A., Hui D.S., Azhar E.I., Memish Z.A., Mascio N., Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020; 395 (10 224): e35–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
6. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361 (9371): 1767–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
7. Casillo G.M., Mansour A.A., Raucci F., Saviano A., Iqbal A.J., et al. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020; 156: 104791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104791>
8. Ceccarelli G., Nardi K., Marchesani F. Letter to the Editor in response to the article «Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome»? *Pharmacol. Res.* 2020; 158: 104933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104933>
9. Megna M., Napolitano M., Fabbrocini G. May IL-17 have a role in COVID-19 infection? *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109749>
10. Wiche Salinas T.R., Zheng B., Routy J.P., Ancuta P. Targeting the interleukin-17 pathway to prevent acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Respirology*. 2020; 25 (8): 797–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13875>
11. Mendoza V.M.M. Interleukin-17: a potential therapeutic target in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e136–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.072>
12. Bulat V., Situm M., Azdajic M.D., Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021; 87 (3): 1578–1. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14437>
13. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50251>
14. Ma W.T., Yao X.T., Peng Q., Chen D.K. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019; 9 (7): 190109. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.190109>
15. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (9): 888–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0707449>
16. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019; 50 (4): 892–906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021>
17. Kogan E.A., Berezovsky Y.S., Protzenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gretsov E.M., Demura S.A., et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Forensic medicine*. 2020; 6 (2): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0707449> (in Russian)
18. Buttignol M., Pires-Neto R.C., Rossi E., Silva R.C., Albino M.B., Dolnikoff M., et al. Airway and parenchyma immune cells in influenza A(H1N1)pdm09 viral and non-viral diffuse alveolar damage. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 147. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0630-x>
19. Xie M., Cheng B., Ding Y., Wang C., Chen J. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (2): BSR20181987. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181987>
20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10 229): 1033–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
21. Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an aging population. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2002049. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2020>
22. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I., et al. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301–10. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>
23. Li C., Yang P., Sun Y., Li T., Wang C., Wang Z., et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res.* 2012; 22 (3): 528–38. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2011.165>
24. Mikacenic C., Hansen E.E., Radella F., Gharib S.A., Stapleton R.D., Wurfel M.M. Interleukin-17A is associated with alveolar inflammation and poor outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (3): 496–502. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001409>
25. Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F., et al. The ratio of Th17/Treg cells as a risk indicator in early acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*. 2015; 19 (1): 82. Epub 2015 Mar 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0811-2>
26. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 368–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
27. Boldyreva M.N. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors for the development of infections. *Immunologiya*. 2019; 41 (3): 197–205. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205> (in Russian)
28. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2019; 41 (1): 83–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4951-2020-41-1-83-91> (in Russian)
29. Hou W., Jin Y.H., Kang H.S., Kim B.S. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J. Virol.* 2014; 88 (15): 8479–89. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00724-14>
30. Raucci F., Mansour A.A., Casillo G.M., Saviano A., Caso F., Scarpa R., et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>
31. Marder W., Khalatbari S., Myles J.D., Hench R., Yalavarthi S., Lustig S., et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1550–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148031>
32. Maione F., Cicala C., Liverani E., Mascolo N., Perretti M., D'Acquisto F. IL-17A increases ADP-induced platelet aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 408 (4): 658–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.080>
33. Zhang S., Yuan J., Yu M., Fan H., Guo Z.-Q., Yang R., et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40641. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040641>
34. Ding P., Zhang S., Yu M., Feng Y., Long Q., Yang H., et al. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 57: 132–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.006>
35. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C., Stavakis S., Kosanke S.D., Shevach E.M., et al. Cardiac myosin-TH17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight*. 2016; 1 (9): e85851. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85851>
36. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210> (in Russian)
37. Mareev V.Y., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyuk A.G., et al. Proactive antiinflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in Open prospective Randomized Trial (COLORIT). *Cardiology*. 2020; 60 (9): 4–21. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338> (in Russian)
38. Di Lernia V., Bombonato C., Motolese A. COVID-19 in an elderly patient treated with secukinumab. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (4): e13580. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13580>
39. Queiro Silva R., Armesto S., González Vela C., Naharro Fernández C., González-Gay M.A. COVID-19 patients with psoriasis and psoriatic arthritis on biologic immunosuppressant therapy vs apremilast in North Spain. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13961. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13961>
40. Holcomb Z.E., Santillan M.R., Morss-Walton P.C., Salian P., Her M.J., Giannotti N.M., et al. Risk of COVID-19 in dermatologic patients receiving long-term immunomodulatory therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (4): 1215–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.999>
41. Balestri R., Rech G., Girardelli C.R. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (8): e357–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16571>
42. Kruglova L.S., Shatokhina E.A., Polonskaya A.S. 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. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50896> (in Russian)

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна – д-р мед. наук, доц. кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации, ст. науч. сотр. отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Полонская Александра Сергеевна – аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
E-mail: dr.polonskaia@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. кафедры лучевой диагностики ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: elena_mershina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Серединина Елена Михайловна – канд. мед. наук, доц. кафедры терапии ФФМ, МГУ им. М.В. Ломоносова; зав. отделением терапии, ст. науч. сотр. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: e.m.seredinina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1490-2078>

Плисюк Алина Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. кафедры терапии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; ст. науч. сотр. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: apl.cardio@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

Георгина Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: olga.georginova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, и. о. зав. кафедрой внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; вед. науч. сотр. отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: krasnovamgu@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Павликова Елена Петровна – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; зам. директора по клинической работе, главный врач МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

Орлова Яна Артуровна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; рук. отдела возрастных ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: 5163002@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Силицын Валентин Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; зав. отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: vsini@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
E-mail: kruglovals@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Армаис Альбертович Камалов – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; директор МНОЦ центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: armais.kamalov@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Authors' information

Evgeniya A. Shatokhina – MD, PhD, Associate Prof., Dermatovenereology and Cosmetology Chair, CSMA, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Senior Researcher of Internal Medicine Department, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Aleksandra S. Polonskaia – Graduate Student, Dermatovenereology and Cosmetology Chair, CSMA, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
E-mail: dr.polonskaia@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Elena A. Mershina – PhD, Associate Prof. of the Radiology Diagnostics Chair, FFM, Lomonosov Moscow State University; Head of X-ray Diagnostics Department with KT and MRT, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: elena_mershina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Elena M. Seredinina – PhD, Associate Prof. of the Therapy Chair, FFM, Lomonosov MSU; Head of Therapy Department, Senior Researcher, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: e.m.seredinina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1490-2078>

Alina G. Plisyuk – PhD, Associate Prof. of the Therapy Chair, FFM, Lomonosov MSU; Senior Researcher, MREC Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: apl.cardio@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

Olga A. Georginova – PhD, Assistant at Internal Medicine Chair, FFM, Lomonosov Moscow State University; Rheumatologist at MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: olga.georginova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Tatiana N. Krasnova – PhD, Acting Head of Internal Medicine Chair, FFM, Lomonosov MSU, Lead Researcher, Internal Medicine Department, MREC Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: krasnovamgu@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Elena P. Pavlikova – MD, PhD, Prof. of the Internal Medicine Chair, FFM, Lomonosov MSU; Deputy Director of Clinical Services, Medical Director, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

Yana A. Orlova – MD, PhD, Prof., Head of the Therapy Chair, FFM, Lomonosov MSU; Head of Age-associated Diseases Department, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: 5163002@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Valentin E. Sinitsyn – MD, PhD, Prof., Head of Radiology Diagnostics and Therapy Chair, FFM, Lomonosov MSU; Head of Radiology Diagnostics Department, MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: vsini@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Prof., Head of Dermatovenereology and Cosmetology Chair, CSMA, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
E-mail: kruglovals@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Armais A. Kamalov – Acad. of RAS, MD, PhD, Prof., Head of Urology and Andrology Chair, FFM, Lomonosov MSU; Director of MREC, Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation
E-mail: armais.kamalov@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>