COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ

**А. С. Патания¹, Ф. Пратипати², Б. А. А. Абдул³, Ш. Чава¹,
С. С. Катта⁴, С. К. Гупта⁵, П. Р. Гангула⁶, М. К. Пандей⁷,
Д. Л. Дерден^{8,9,10}, С. Н. Байраредди¹, К. Б. Чаллагундла¹**

¹ Медицинский центр Университета Небраски

Омаха 68198, Небраска, США

² Национальный институт биомедицинских инноваций, здоровья и питания

Сайто-Асаги Ибараки, Осака 567-0085, Япония

³ Университет ПРИСТ

Валлам, Тамилнад 613403, Индия

⁴ Университет РЕВА, Парк знаний Рукмини Каттигенахалли

Елаханка, Бангалор, Карнатака 560064, Индия

⁵ Банарасский Индуистский университет

Варанаси, Уттар-Прадеш 221005, Индия

⁶ Медицинский колледж Мехарри

Нэшвилл, Теннесси 37208, США

⁷ Медицинская школа Купера Университета Роуэн

Камден, Нью-Джерси 08103, США

⁸ Онкологический институт Левина

Атриум Хелс, Шарлотт, Северная Каролина 28202, США

⁹ Университет Калифорнии

Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния 92093, США

¹⁰ СигналРкс Фармасьютикалс

Омаха, Небраска 68124, США

Переводчики: А. А. Вахитова ¹¹, К. В. Шехтман ¹¹

Редактор перевода: И. Ю. Пчелин ¹¹

¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет

✉ К. Б. Чаллагундла — kishore.challagundla@unmc.edu

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) — это вирусное заболевание, вызываемое новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2, который поражает легкие инфицированных лиц. COVID-19 распространяется от человека к человеку посредством респираторных капель, выделяющихся при кашле или чихании инфицированного. Эпидемия COVID-19 началась в городе Ухань (Китай) в конце 2019 года. По состоянию на 29 сентября 2020 года более 235 стран, районов или территорий по всему миру сообщили в общей сложности о 33 441 919 подтвержденных случаях заболевания и о 1 003 497 подтвержденных смертях от COVID-19. Риску заражения подвержены люди любого возраста, но в большинстве случаев тяжелое течение заболевания наблюдается у людей старшей возрастной группы и при наличии сопутствующей патологии, которая снижает иммунитет,

например, онкологических заболеваний. Данные многочисленных исследований позволяют предполагать, что пациенты со злокачественными новообразованиями могут быть подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Поэтому оказание онкологической помощи в условиях пандемии является сложной задачей и требует совместного междисциплинарного подхода для оптимального лечения онкологических больных в условиях стационара. В этом расширенном обзоре мы обсуждаем влияние пандемии COVID-19 на онкологических больных и оказание им медицинской помощи. Помимо этого, обзор содержит общие сведения о пандемии, вызванной SARS-CoV-2, характеристику генома вируса, описание патофизиологии COVID-19 и связанных с ней сигнальных путей, играющих важную роль при онкопатологии, а также информацию о вариантах использования противоопухолевых средств для лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусы, SARS-CoV-2, онкологические заболевания, воспаление, сопутствующая патология.

Оригинал статьи: Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges*. *Theranostics*. 2021;11(2):731-753. DOI: 10.7150/thno.51471.

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

Для цитирования: Патания А.С., Пратипати Ф., Абдул Б.А.А., и др. *COVID-19 и сопутствующая онкологическая патология: терапевтические возможности и сложности* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 6. С. 28-70. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_6_28-70.

COVID-19 AND CANCER COMORBIDITY: THERAPEUTIC OPPORTUNITIES AND CHALLENGES (RUSSIAN TRANSLATION)

**A. S. Pathania¹, P. Prathipati², B. A. A. Abdul³, S. Chava¹,
S. S. Katta⁴, S. C. Gupta⁵, P. R. Gangula⁶, M. K. Pandey⁷,
D. L. Durden^{8,9,10}, S. N. Byrareddy¹, K. B. Challagundla¹**

¹ University of Nebraska Medical Center

Omaha, NE 68198, USA

² National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Saito-Asagi Ibaraki City, Osaka 567-0085, Japan

³ PRIST Deemed University

Vallam, Tamil Nadu 613403, India

⁴ REVA University, Rukmini Knowledge Park Kattigenahalli

Yelahanka, Bangalore, Karnataka 560064, India

⁵ Banaras Hindu University

Varanasi, Uttar Pradesh 221005, India

⁶ Meharry Medical College

Nashville, TN 37208, USA

⁷ Cooper Medical School of Rowan University

Camden, NJ 08103, USA

⁸ Levine Cancer Institute

Atrium Health, Charlotte, NC 28202, USA

⁹ University of California

San Diego, San Diego, CA 92093, USA

¹⁰ SignalRx Pharmaceuticals

Omaha, NE 68124, USA

Tranlators: A. A. Vakhitova ¹¹, K. V. Shekhtman ¹¹

Editor: I. Yu. Pchelin ¹¹

¹¹ Saint Petersburg State University

✉ Challagundla Kishore B. — kishore.challagundla@unmc.edu

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral disease caused by a novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that affects the respiratory system of infected individuals. COVID-19 spreads between humans through respiratory droplets produced when an infected person coughs or sneezes. The COVID-19 outbreak originated in Wuhan, China at the end of 2019. As of 29 Sept 2020, over 235 countries, areas or territories across the globe reported a total of 33,441,919 confirmed cases, and 1,003,497 confirmed deaths due to COVID-19. Individuals of all ages are at risk for infection, but in most cases disease severity is associated with age and pre-existing diseases that compromise immunity, like cancer. Numerous reports suggest that people with cancer can be at higher risk of severe illness and related deaths from COVID-19. Therefore, managing cancer care under this pandemic is challenging and requires a collaborative multidis-

ciplinary approach for optimal care of cancer patients in hospital settings. In this comprehensive review, we discuss the impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients, their care, and treatment. Further, this review covers the SARS-CoV-2 pandemic, genome characterization, COVID-19 pathophysiology, and associated signaling pathways in cancer, and the choice of anticancer agents as repurposed drugs for treating COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronaviruses, SARS-CoV-2, cancer, inflammation, comorbidity.

Original article: Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges*. *Theranostics*. 2021;11(2):731-753. DOI: 10.7150/thno.51471.

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license.

For citation: Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges (Russian translation)*. *Juvenis scientia*. 2021;7(6):28-70. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_6_28-70.

Пандемия COVID-19: Первая вспышка коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), которая затем привела к пандемии, возникла в городе Ухань (Китай) в 2019 году. В декабре 2019 года у группы людей, работающих на оптовом рынке морепродуктов Хуанань в китайской провинции Хубэй, городе Ухань, была диагностирована COVID-19-ассоциированная пневмония [1]. В Соединенных Штатах Америки (США) первый подтвержденный случай заражения новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) был зарегистрирован 20 января 2020 года у 35-летнего мужчины, который приехал из города Ухань (Китай) [2]. Вскоре во многих других странах было зарегистрировано растущее число пациентов с положитель-

ными тестами на коронавирусную инфекцию, и данное заболевание стало серьезной угрозой для здоровья людей во всем мире (Рисунок 1) [3-5]. В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала распространение COVID-19 как пандемию и объявила о чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [6].

Вирус распространяется преимущественно от человека к человеку. Передача вируса происходит с выделениями из носа или рта, в том числе воздушно-капельным путем и через слюну, когда инфицированный человек кашляет, чихает, разговаривает или поет [7-9]. Заражение может также произойти, если

A Количество подтвержденных случаев в мире

C Количество смертей в десяти наиболее пострадавших государствах

B Количество смертей в мире

D Количество смертей в десяти наиболее пострадавших государствах

Рисунок 1. Подтвержденные случаи COVID-19 и летальные исходы заболевания в мире по состоянию на 30 сентября 2020 года. Представлено количество подтвержденных случаев COVID-19 и смертей от данного заболевания в мире по месяцам (A, B), а также в отдельных государствах (C, D) [185, 186].

человек сначала прикоснулся к поверхности, на которой находится вирус, а затем к собственному рту, носу или, возможно, глазам [10]. Недавние исследования показали, что многие коронавирусы летучих мышей (CoVs) заражают людей без участия дополнительного переносчика. SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), которые также возникли впервые у летучих мышей, привели к наиболее значительным всплескам распространения инфекции среди людей до пандемии, вызванной SARS-CoV-2. Симптомы, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, включают проявления тяжелого респираторного заболевания, лихорадку, кашель, одышку, боль в горле, заложенность носа, усталость, боли в различных частях тела, потерю вкуса или обоняния, а у некоторых также желудочно-кишечные расстройства [11, 12]. У части пациентов происходит развитие двусторонней пневмонии и полиорганной недостаточности, что в ряде случаев приводит к летальному исходу [13-16]. Люди с выраженной сопутствующей патологией, такой как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет и хронические заболевания легких, подвержены более высокому риску при заражении SARS-CoV-2 [17-21]. В настоящее время не существует ни вакцины, ни специфических противовирусных препаратов, одобренных для лечения COVID-19, но некоторые лекарственные средства были разрешены для применения в экстренных ситуациях у определенных пациентов. К ним относятся кортикостероиды (например, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон) и противовирусный препарат ремдесивир [22].

Характеристика генома SARS-CoV-2. Организация генома SARS-CoV-2 представлена на рисунке 2. SARS-CoV-2 (2019-nCoV HKU-SZ-005b, регистрационный номер GenBank MN975262) имеет одноцепочечный РНК-геном размером 29891 нуклеотид, который кодирует 9860 аминокислот [23]. Он состоит из: 5'-нетранслируемой области (UTR); открытой

рамки считывания (ORF) 1a/b, которая кодирует неструктурные белки (nsP), репликазы; генов структурных белков, расположенных в следующем порядке: спайковый (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N); вспомогательных белков, включая ORF 3, 6, 7a, 7b, 8 и 9b, за которыми следует 3'-нетранслируемая область (3'-UTR) [23, 24]. Спайковый белок SARS-CoV-2, который обеспечивает связывание вируса с рецепторами клетки, состоит из двух субъединиц, S1 и S2. Трансмембранная субъединица S2 характеризуется высокой консервативностью, ее функция заключается в обеспечении проникновения вируса в клетки-мишени [25, 26]. Субъединица S1 состоит из сигнального пептида (СП), N-концевого домена (N-КД) и рецептор-связывающего домена (РСД). Для РСД SARS-CoV-2, как и других патогенных коронавирусов человека, характерна низкая консервативность. Данный домен отвечает за связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на клетках человека, что облегчает проникновение вируса в клетки-мишени [25, 27]. Большинство различий в последовательности аминокислот наблюдаются во внешнем субдомене, тогда как центральная часть РСД очень консервативна. Шесть аминокислот (L455, F486, Q493, S494, N501 и Y505) РСД являются основными детерминантами эффективного связывания SARS-CoV-2 с АПФ2, присутствующим на поверхности клеток организма человека. Кроме того, спайковый белок SARS-CoV-2 имеет участок, включающий последовательность из четырех определенных аминокислот, который расположен на границе между субъединицами S1 и S2. Эта уникальная последовательность (SPRRAR↓S) содержит сайт расщепления фурином, который играет важную роль в активации спайкового белка SARS-CoV-2 [25, 28, 29]. Присутствие многочисленных остатков аргинина в участке на границе S1/S2, также известном как многоосновный участок расщепления фурином, обнаружено во всех секвенированных к настоящему времени вариантах SARS-CoV-2 [30].

Рисунок 2. Структура (A) и организация генома (B) SARS-CoV-2. Геном SARS-CoV-2 состоит из 5'-нетранслируемой области; открытой рамки считывания (orf) 1a/b, которая кодирует неструктурные белки (nsp) — репликазы; генов структурных белков, включая спайковый (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеопротеин (N); генов вспомогательных белков, таких как orf 3, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 11, 13, и 3'-нетранслируемой области. Спайковый (S) белок имеет 2 функциональных домена — S1 (для прикрепления) и S2 (для слияния), а также многоосновной участок расщепления в месте соединения S1/S2. Приведена молекулярная характеристика сайта расщепления S1/S2 SARS-CoV-2 и наиболее близких к нему родственных вирусов, RaTG13 и RmYN02 [23, 25, 28, 30, 67, 137, 187, 188].

Данный участок необходим для эффективного протеолитического расщепления спайкового белка, что является обязательным этапом опосредованного S-белком слияния и проникновения вируса в клетки легких человека [28]. Многие коронавирусы проникают и доставляют свой геном в клетки с помощью эндоцитоза [31, 32]. Например, коронавирус гепатита мышей проникает в клетки с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза и позже перемещается в лизосомы благодаря слиянию эндосом с лизосомами. Лизосомальные ферменты расщепляют вирусный белок S в участке непосредственно перед

фрагментом, обеспечивающим слияние, который находится в субъединице S2 (см. рис. 2). Этот этап необходим для слияния вирусных мембран с эндоцитарными везикулами, в результате чего происходит высвобождение вируса внутри клетки. Напротив, такие вирусы, как MERS-CoV, не требуют переноса в лизосомы и воздействия лизосомальных ферментов, так как у них присутствует участок расщепления фурином, расположенный в S-белке непосредственно перед фрагментом, обеспечивающим слияние. Более того, показано, что при внедрении сайта расщепления фурином в S-белок коронавируса гепатита мышей пе-

ред последовательностью, обеспечивающей слияние, эффективное инфицирование клеток становится возможным без расщепления белка лизосомальными протеазами. Однако, при этом вирус все еще нуждается в ранних эндосомах для эффективного проникновения, и это позволяет предположить, что в них происходит расщепление и активация S-белка фурином [31]. Таким образом, коронавирусы, содержащие участок расщепления фурином непосредственно перед обеспечивающим слияние фрагментом S-белка, попадают в цитоплазму из ранних эндосом фурин-зависимым способом, тогда как те, у которых этого участка нет, с большей вероятностью проникают в нее из лизосом после воздействия лизосомальных ферментов [31].

Сообщается, что многие протеазы, включая фуриновую, трансмембранную сериновую протеазу II типа (TMPRSS2), PC1, трипсин, матрипсазу, катепсин в и катепсин L, расщепляют сайт S1/S2 и потенциально могут активировать S-белок SARS-CoV-2 [28, 33].

Кроме того, участок S1/S2 в SARS-CoV-2 содержит в своем начале пролин (ключевая последовательность SPRRAR↓S), который может влиять на протеолиз и конформационные изменения в спайковом белке, что, в свою очередь, изменяет его взаимодействие с рецептором клетки и влияет на патогенность вируса [33]. Предполагается, что наличие в начале остатка пролина позволяет добавлять O-связанные гликаны к остаткам соседних аминокислот, которые могут создавать муциноподобный домен. Эти домены могут защищать вирусные эпитопы от иммунной системы хозяина [34]. Некоторые вирусы, в том числе коронавирусы, используют такие муциноподобные домены для уклонения от иммунной системы хозяина. Можно предполагать использование данного механизма повышения вирулентности и в случае с SARS-CoV-2 [35]. Однако, Tse и соавт. показали, что устранение в вирусе птичьего гриппа H_9N_2 участка гликозилирования, который находится очень близко к участку расщепления фурином, уве-

личивает эффективность его трансдукции [36]. Поэтому экспериментальное определение роли предполагаемого гликозилирования вблизи участка S1/S2 важно для понимания механизма инфицирования SARS-CoV-2 и патогенеза COVID-19.

Вследствие широкого распространения в ряде стран со временем стало нарастать генетическое разнообразие SARS-CoV-2 [37]. Однако, приобретенное генетическое разнообразие невелико. Средняя разница между двумя вирусными геномами составляет 9,6 однонуклеотидных замен, что указывает на наличие недавнего общего предшественника. Анализ геномных мутаций, присутствующих в глобальной популяции SARS-CoV-2, выявил 198 повторяющихся мутаций, из которых 80% не вызывают изменений на уровне белков [37]. Наиболее часто повторяющиеся мутации обнаруживаются в трех участках в области Orf1ab (нуклеотидные позиции 11083, 13402 и 16887), кодирующей белки Nsp6, Nsp11 и Nsp13, а также в одном участке в области гена спайкового белка (21575) [37]. Роль этих мутаций пока не определена, но сообщается, что область Orf1ab играет важную роль в патогенезе и адаптации вируса в условиях макроорганизма [38, 39]. Вариательность последовательности гена nsp2 SARS-CoV-2, находящегося в области Orf1ab, по сравнению с SARS и SARS-подобным коронавирусом летучих мышей, может быть в некоторой степени ответственна за селекционное преимущество SARS-CoV-2, который, таким образом, является более контагиозным, чем другие вирусы [40]. Аминокислота в позиции 501, которая соответствует позиции 321 белка Nsp2, находится в его эндосомно-ассоциированном белковом домене и является остатком глутамина, тогда как аналогичный сайт генома SARS и SARS-подобного коронавируса летучих мышей содержит остатки треонина и аланина, соответственно. Вполне возможно, что присутствие остатка глутамина обеспечивает более высокую стабильность Nsp2 SARS-CoV-2, благодаря длине его боковой цепи,

полярности и способности образовывать водородные связи. Кроме того, эта мутация, приводящая к аминокислотной замене на глутамин в белке Nsp2 SARS-CoV-2, аналогична мутации, обнаруженной в области Nsp2a (идентификатор базы данных Protein Data Bank — 3LD1) генома вируса инфекционного бронхита птиц, которая играет существенную роль в патогенности вируса [40]. Pachetti и соавт. выявили другие точечные мутации в геноме SARS-CoV-2 в различных географических областях, в том числе в Азии, Европе и Северной Америке. Данная группа исследователей сообщила о трех повторяющихся мутациях в позициях 3036 (в гене nsp3), 14408 (nsp12, или RdRp) и 23403 (в гене спайкового белка) в Европе, а также в позициях 17746 (nsp13), 17857 (nsp13) и 18060 (nsp14) в Северной Америке. Эти мутации не были обнаружены в Азии, что говорит о том, что вирус с течением времени приобретает различные мутации в разных географических регионах [41]. Кроме того, в европейской популяции была обнаружена мутация в гене RdRp (РНК-зависимой РНК-полимеразы) SARS-CoV-2 в положении 14408, которая ассоциирована с увеличением общего количества точечных мутаций в геноме коронавируса [41]. Это немаловажно, поскольку RdRp играет ключевую роль в цикле репликации и транскрипции вируса, а мутации в его гене могут способствовать нарушению корректирующей активности данного фермента [42]. Таким образом, функциональная роль этих мутаций нуждается в дальнейшем изучении, чтобы понять, влияют ли они на патогенность вируса и его устойчивость к лекарственным препаратам. Эти вопросы крайне актуальны с учетом ускоряющегося развития пандемии новой коронавирусной инфекции во всех регионах мира.

COVID-19 и онкологические заболевания:

Онкопатология характеризуется аномальной пролиферацией клеток различных локализаций, с возможностью распространения процесса на другие органы и ткани. Механизм действия наиболее часто используемых ме-

тодов лечения онкологических заболеваний имеет в своей основе уничтожение или торможение деления быстро размножающихся опухолевых клеток и предотвращение метастазирования. Однако некоторые методы лечения в онкологии подавляют и другие быстро обновляющиеся клетки, такие как лейкоциты, включая Т-и В-лимфоциты в костном мозге, и тем самым могут ослабить иммунную систему [43]. Злокачественные опухоли могут оказывать и непосредственное действие на иммунную систему, метастазируя в костный мозг [44]. Как следствие, пациенты с ослабленной иммунной системой имеют более высокий риск частых инфекций и с большей вероятностью могут заболеть COVID-19. Исследования показывают, что COVID-19 увеличивает риск осложнений и общий риск смерти пациентов с онкопатологией [19, 45–47]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с онкопатологией риск смерти от COVID-19 в три раза выше, поскольку их иммунная система может быть ослаблена как опухолевым процессом, так и его лечением [19]. В описанное ниже исследование было включено 105 онкологических больных и 536 сопоставимых по возрасту пациентов без онкопатологии, которые заболели COVID-19. Было показано, что пациенты с онкопатологией имеют относительно высокие уровни летальности, госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), вероятности использования инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и риска возникновения критических состояний по сравнению с неонкологическими пациентами при развитии COVID-19. Пациенты с гемобластомами, включая лейкозы, лимфомы и множественную миелому, имеют самый высокий уровень летальности. За ними следуют больные раком легкого и пищевода. Также было показано, что пациенты с IV стадией рака (с метастазами) и COVID-19 подвержены высокому риску смерти, госпитализации в ОРИТ, тяжелого течения заболевания и использования механической вентиляции

легких. Было обнаружено, что механическая вентиляция ухудшает исход, поскольку обладает повреждающим действием и не способна эффективно доставлять кислород в пораженные легкие. Кроме того, различные варианты противоопухолевого лечения могут оказывать влияние на течение COVID-19. Пациенты, получавшие иммунотерапию или хирургическое лечение, как правило, имеют более высокий риск смерти и развития критических состояний по сравнению с теми, кто получал химиотерапию или лучевую терапию [19].

Общенациональный анализ онкологических больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в Китае (18 из 1590 случаев COVID-19) показал, что пациенты, перенесшие химиотерапию или хирургическое вмешательство, имели более высокий риск развития тяжелых осложнений, чем пациенты, не получавшие такого лечения по поводу онкопатологии [48]. Однако результаты этого исследования основаны на группе онкологических больных небольшого размера (n=18), что могло быть лимитирующим фактором для формулировки однозначных выводов. Кроме того, ретроспективный анализ 355 пациентов, умерших после заражения SARS-CoV-2 в Италии, показал, что 36% из них страдали сахарным диабетом, 30% — ишемической болезнью сердца, 25% — прогрессирующей онкопатологией, в то время как лишь 0,8% не имели других заболеваний [49]. Аналогичный анализ Trapani и соавт., включавший 909 пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, показал, что 17% из них страдали онкологическими заболеваниями, как в фазе ремиссии, так и в периоде активного лечения [50]. Ретроспективный анализ 1878 пациентов с COVID-19, поступивших в стационар в Мадриде, показал, что 2,4% из них были больны злокачественными новообразованиями, из которых 37,7% приходилось на рак легкого. Половина этих больных раком легкого умерли (52,3%), при среднем уровне летальности 10,2% (из 1878 пациентов) [45]. Примечательно, что медиана возраста умер-

ших больных раком легкого составила 72 года, при этом медиана возраста выживших равнялась 64,5 года.

Zang и соавт. провели аналогичный анализ, в котором были изучены 28 онкологических больных, получавших ранее противоопухолевую терапию, из общего числа 1276 пациентов с COVID-19, поступивших в три стационара в городе Ухань (Китай). Они обнаружили, что рак легкого является наиболее часто встречающимся типом рака в этой группе, за ним следуют рак пищевода и рак молочной железы [46]. Из всех онкологических больных у 53,6% наблюдались тяжелые осложнения (с потребностью в госпитализации в ОРИТ или в проведении искусственной вентиляции легких), 28,6% пациентов умерли. Это очень высокий процент по сравнению с общей популяцией пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в которой уровень госпитализации составляет 0,16%, при наиболее высоких показателях у людей в возрасте 65 лет и старше (0,3%) [51]. В Китае только 4,7% случаев требовали интенсивной терапии, а 2,3% случаев заканчивались летальным исходом [46]. Количество летальных исходов от COVID-19 у онкологических больных по сравнению с пациентами без онкопатологии показано на рисунке 3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у онкологических больных представлены на рисунке 4.

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у онкологических больных: Тяжелое течение COVID-19 и смертность среди онкологических больных в значительной степени связаны с возрастом, тяжестью основного заболевания, множественными сопутствующими заболеваниями и вредными привычками, такими как курение. Mehta и соавт. провели исследование с включением 218 онкологических больных с COVID-19 и показали, что пожилой возраст в значительной степени ассоциирован с увеличением риска смерти от COVID-19 [52]. Для пациентов с тяжелым течением заболевания, включая тех, кто нуждался в искусственной вентиляции

Рисунок 3. Сравнение ассоциированной с COVID-19 летальности у пациентов с онкологической патологией и без нее (А) и исходные данные, использованные для сравнения ассоциированной с COVID-19 летальности в этих группах (В). Общее количество пациентов приведено в скобках [19, 52, 58, 99, 181, 189-193].

Рисунок 4. Факторы риска, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

легких или интенсивной терапии, была характерна высокая летальность. Данная группа авторов не обнаружила статистически значимой связи между наличием прогрессирующего онкологического заболевания с метастазами и риском смерти от COVID-19. Кроме того, пациенты, проходившие химиотерапию или лучевую терапию, не имели существенных отличий по риску COVID-ассоциированной смерти по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения на момент развития инфекции. Сопутствующие заболевания, включая кардиологические заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и хроническую патологию легких, повышали риск смерти от COVID-19 у онкологических больных. Также при сравнении выживших и умерших от COVID-19 онкологических больных выяснилось, что пациенты, которые в конечном итоге умерли, имели более низкий гемоглобин и более высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов, а также повышенные уровни маркеров воспаления, включая D-димер, лактат и лактатдегидрогеназу [52]. Кроме того, по сравнению со всеми случаями COVID-19 или с сопоставимой по половому и возрастному составу группой неонкологических пациентов с COVID-19, для больных с сопутствующими злокачественными новообразованиями во всех возрастных группах была характерна более высокая летальность. Это еще раз свидетельствует о том, что онкологические больные гораздо хуже переносят данную инфекцию, чем исходно здоровые люди [52-54].

Тяжелое течение COVID-19 у больных с раком легкого было ассоциировано с возрастом, курением в анамнезе, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), артериальной гипертензией и ХСН [55]. Пациенты без ХОБЛ или ХСН в анамнезе, а также те, кто стал меньше курить, имели более высокие шансы на выздоровление. Повышение уровня креатинина у онкологических больных было ассоциировано с тяжелым течением заболевания

(интенсивная терапия, интубация или летальный исход). Однако, у пациентов, недавно получавших химиотерапию или лечение ингибиторами тирозинкиназы, не было выявлено различий в тяжести заболевания (по таким показателям, как потребность в госпитализации, лечение в ОРИТ, интубация и летальный исход) по сравнению с другими больными раком легкого [55].

У пациентов со злокачественными новообразованиями органов грудной полости (включая немелкоклеточный рак легкого [НМРЛ], мелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, опухоли тимуса и нейроэндокринные опухоли) возраст (>65 лет), курение, лечение с применением только химиотерапии и наличие каких-либо сопутствующих заболеваний были ассоциированы с повышенным риском смерти от COVID-19 [56]. Факторами риска, связанными с наиболее низкой общей выживаемостью у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19 (n=536), являлись: пожилой возраст, прогрессирование онкологического заболевания, диагноз острого миелобластного лейкоза, индолентной неходжкинской лимфомы, агрессивной неходжкинской лимфомы или плазмоклеточного новообразования, а также тяжелое или очень тяжелое течение COVID-19. Кроме того, пациенты были подвержены более высокому риску смерти вне зависимости от того, находились ли они в дебюте заболевания или на специфической терапии, или и то, и другое. Летальность у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19 была более высокой по сравнению с больными COVID-19 в общей популяции и с пациентами с гемобластомами без COVID-19 [57]. Об аналогичных результатах сообщили Sanchez-Pina и соавт., в проведенном ими исследовании пациенты с COVID-19 и гематологическими злокачественными новообразованиями (n=39) имели значительно более высокий уровень летальности по сравнению с пациентами без онкологических заболева-

ний. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, были возраст (>70 лет) и концентрация С-реактивного белка (>10 мг/дл). Активное химиотерапевтическое лечение и вирусная нагрузка при постановке диагноза не были предикторами неблагоприятного исхода у этих пациентов [54, 58].

Кроме того, у больных раком молочной железы возраст (>70 лет) и артериальная гипертензия были значимо ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 (госпитализацией в ОРИТ или летальным исходом) [59]. В когортном исследовании, включившем 1035 онкологических больных с COVID-19 (средний возраст 66 лет), наиболее распространенными злокачественными новообразованиями оказались рак молочной железы и рак предстательной железы [47]. 13% пациентов умерли в течение четырех недель после постановки диагноза COVID-19. В данной группе пациентов с онкопатологией было выявлено большое количество факторов, ассоциированных с риском смерти от COVID-19. К таким факторам относились: возраст (риск летального исхода увеличивался с возрастом), мужской пол (умерло или было госпитализировано в ОРИТ больше мужчин, чем женщин), курение (среди умерших было больше курильщиков или бывших курильщиков), количество сопутствующих заболеваний (больше количество сопутствующих заболеваний было ассоциировано с более высоким риском смерти), тип злокачественных новообразований (пациенты с солидными опухолями умирали чаще, чем больные онкогематологическими заболеваниями) и статус онкологического заболевания. При этом, однако, раса, этническая принадлежность, ожирение и вид проводимого лечения онкологического заболевания не были ассоциированы с уровнем летальности [46, 47]. В таблице 1 показано влияние специфического лечения на тяжесть COVID-19 у онкологических больных. На рисунке 4 представлены факторы риска, связанные с тяжестью COVID-19 у онкологических больных.

Таким образом, онкологические больные более уязвимы к COVID-19 и имеют множество факторов риска, ассоциированных с тяжелым течением заболевания [60]. Кроме того, вероятно, противоопухолевое лечение не связано с тяжестью течения COVID-19, что может помочь лечению онкологических больных во время этой пандемии.

COVID-19, АПФ2, TMPRSS2 и онкологические заболевания: Сходство последовательностей между RBD-доменами SARS-CoV-2 и SARS-CoV предполагает, что SARS-CoV-2 может использовать АПФ2 для проникновения в клетки человека [61]. По данным Hoffmann и соавт., как и в случае с SARS-CoV, проникновение SARS-CoV-2 в клетки зависит от связывания спайкового белка вируса (S) с АПФ2, присутствующим на поверхности клеток [62]. АПФ2 — это цинк-зависимая металлопротеаза, которая в первую очередь регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [63]. РААС представляет собой гормональную систему, которая обеспечивает регуляцию артериального давления и баланса жидкости в организме. АПФ2 присутствует на поверхности многих типов клеток по всему организму, но уровень его экспрессии варьирует у разных людей и на различных типах клеток [64-66]. Присутствие АПФ2 в легких, куда вирус SARS-CoV-2 попадает в первую очередь, способствует проникновению вируса в клетки [62, 67]. Домен S1 спайкового белка вируса опосредует связывание с рецептором, тогда как домен S2 обеспечивает слияние мембраны вируса с мембраной клетки. Для слияния SARS-CoV-2 требуется расщепление спайкового белка эндоцитарной протеазой в сайте S1/S2 [25, 62, 68]. Множественные остатки аргинина в участке S1/S2 подвергаются действию протеолитических ферментов на поверхности клеток человека, при этом раскрываются аминокислотные последовательности спайкового белка, необходимые для слияния с мембраной клетки. Эту протеолитическую активацию обеспечивают эндосомные цистеиновые протеазы клеток, включая TMPRSS2 и катепсин

Таблица 1

Влияние специфического лечения на течение COVID-19 у онкологических больных

Исследования	Тип лечения	% исходов (С=смерть, ТТ — тяжелое течение) NS: статистически не значимо
[19]	Иммунотерапия	С: 33,33 против 5 (без онкопатологии), ТТ: 66,8 против 16 (без онкопатологии)
	Хирургическое лечение	С: 25 против 5 (без онкопатологии), ТТ: 62,5 против 16 (без онкопатологии)
	Химиотерапия	С: 12 против 5 (без онкопатологии), NS и ТТ: 41 против 16 (без онкопатологии)
	Лучевая терапия	С: 8 против 5 (без онкопатологии), NS ТТ: 23 против 16 (без онкопатологии), NS
[99]	Иммунотерапия или таргетная терапия	ТТ: 81, не-ТТ: 19
	Хирургическое лечение	ТТ: 40, не-ТТ: 60
	Химиотерапия или лучевая терапия	ТТ: 34, не-ТТ: 66
[135]	Иммунотерапия	ТТ при раке легких: 58 против 35 (лечение без иммунотерапии) ТТ при других солидных опухолях: 26 против 15 (лечение без иммунотерапии)
	Хирургическое лечение	Различия между группами NS (наличие / отсутствие хирургического лечения)
	Химиотерапия	Различия между группами NS (получавшие / не получавшие химиотерапию)
[56]	Иммунотерапия	С: 33 против 27 (без лечения), NS
	Терапия ингибиторами тирозинкиназы	С: 29 против 27 (без лечения), NS
	Химиотерапия	С: 48 против 27 (без лечения)
[194]		Лечение в течение 4 недель до появления симптомов
	Иммунотерапия	С: 1 против 6 (выжили), NS
	Хирургическое лечение	С: 3 против 0 (выжили), NS
	Химиотерапия	С: 11 против 44 (выжили)
	Лучевая терапия	С: 4 против 9 (выжили), NS
	Таргетная терапия	С: 4 против 18 (выжили)
[195]	Химиотерапия	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, недавно получавшие химиотерапевтическое лечение, имеют более высокую вероятность летального исхода во время госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,09, 95% ДИ 1,09-4,08; p=0,028)
[47]	Нецитотоксическая терапия: иммунотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия и гормональная терапия	Проводилось / не проводилось лечение в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19 С: 11 против 14, NS ТТ: 24 против 28, NS
	Хирургическое лечение	Проводилось / не проводилось в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19 С: 19 против 13, NS ТТ: 38 против 26, NS
	Химиотерапия	Проводилась / не проводилась в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19 С: 14 против 14, NS ТТ: 22 против 28, NS
[196]	Иммунотерапия, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия и таргетная терапия	Отсутствие существенного влияния на риск летального исхода у пациентов, получавших терапию в течение предшествующих 4 недель, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения
[55]	Иммунотерапия (анти-PD-1), химиотерапия и терапия ингибиторами тирозинкиназы	Отсутствие значимых различий в показателях риска С и ТТ по сравнению с пациентами, не получавшими соответствующего лечения

В и L [33, 62]. В отличие от SARS-CoV, спайковый белок SARS-CoV-2 также расщепляется и предварительно активируется во время упаковки вируса в сайте расщепления фурином в участке S1/S2, что снижает его зависимость от протеаз клетки человека при проникновении [68]. Предварительная активация спайкового белка в месте расщепления фурином и протеолитическая активация протеазами на поверхности клеток оказывают кумулятивное воздействие на развитие вирусной инфекции, что, возможно, и сделало SARS-CoV-2 более заразным по сравнению с родственными ему вирусами (SARS-CoV и вирус гриппа).

Считается, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, снижает активность АПФ2, поскольку вирусы занимают этот фермент как рецептор, ограничивая выполнение им других функций. Одной из важных функций АПФ2 является деградация белка ангиотензина II, приводящая к образованию вазодилатора ангиотензина 1-7 (Ang 1-7) [69]. Накопление ангиотензина II индуцирует воспаление, активируя моноциты, повышая уровень С-реактивного белка и способствуя генерации активных форм кислорода (АФК) [70]. Использование АПФ2 вирусом SARS-CoV-2 вызывает выраженный воспалительный ответ, который приводит к тяжелым последствиям в организме и обуславливает развитие жизнеугрожающих симптомов. Исследование на ранее здоровых детях и подростках, инфицированных SARS-CoV-2, показывает, что мультисистемный воспалительный синдром, обусловленный инфекцией, ассоциирован с развитием серьезного жизнеугрожающего состояния [71]. У пациентов со многими видами онкологической патологии была обнаружена низкая активность АПФ2 по сравнению со здоровыми людьми [72-74]. Гиперэкспрессия АПФ2 ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, инвазию, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование, что свидетельствует о его противоопухолевой роли при различных типах злокачественных новообразований [75, 76]. Кроме того, экспрессия

АПФ2 коррелирует с низкими показателями ЭМП в линиях опухолевых клеток желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также у здоровых людей и пациентов с онкопатологией [77]. Снижение экспрессии АПФ2 у онкологических больных с COVID-19 может играть существенную роль в ускорении размножения опухолевых клеток, что в итоге еще больше утяжеляет состояние пациента. Инфицирование SARS-CoV-2 клеточных линий рака легкого снижает экспрессию в них АПФ2 и повышает экспрессию цинк-содержащего транскрипционного фактора ZEB1. ZEB1 способствует индукции ЭМП в этих клетках, отрицательно регулируя активность АПФ2. Это позволяет предположить, что инфицирование SARS-CoV-2 может способствовать изменению фенотипа клеток на более мезенхимальный [77]. Зараженные клетки демонстрируют снижение зависимости от синтеза глутамина, что является важным признаком ЭМП [77]. Экспрессия АПФ2 коррелирует с опухолевой инфильтрацией и благоприятным прогнозом при раке тела матки и папиллярном раке почки [78].

При этих злокачественных опухолях промотор АПФ2 гипометилирован, причем более низкий уровень метилирования характерен для опухолей высокой степени злокачественности и серозных опухолей [78]. Гипометилирование ДНК при злокачественных опухолях представляет собой распространенное явление, связанное с активацией определенных генов при прогрессировании опухолевого процесса [79]. Снижение экспрессии АПФ2 из-за инфицирования SARS-CoV-2 может препятствовать его опухолесупрессивному и иммуноактивирующему эффектам при раке тела матки и папиллярном раке почки, что потенциально ухудшает прогноз COVID-19 у этих пациентов. Кроме того, высокая экспрессия протеазы TMPRSS2 способствует слиянию SARS-CoV-2 с клетками как при локализованном, так и при метастатическом раке предстательной железы. TMPRSS2 регулируется андрогеновым рецептором в ходе развития

предстательной железы, но его аберрантная активация приводит к возникновению рака предстательной железы [80, 81].

Андроген-депривационная терапия (АДТ) является основным методом лечения рака предстательной железы. АДТ снижает уровень TMPRSS2 у больных этим заболеванием [82]. Montopoli и соавт. сообщили в своих работах, что пациенты с раком предстательной железы, получающие АДТ, частично защищены от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [83]. Группа ученых изучила 5273 пациентов, получавших АДТ, и обнаружила, что у них был значительно более низкий риск инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, не получавшими АДТ ($n=37161$, отношение шансов (ОШ) 4,05; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,55-10,59), или пациентами с другими типами опухолей ($n=84934$, ОШ 4,86; 95% ДИ 1,88-12,56). Полученные результаты могли быть связаны с более низкой экспрессией TMPRSS2 у этих пациентов, что снижает уязвимость к SARS-CoV-2 [83]. Это также может объяснять, почему мужчины более уязвимы к COVID-19 по сравнению с женщинами и детьми [84]. Генетические варианты андрогенового рецептора могут быть причиной расовых различий показателей заболеваемости и смертности от COVID-19. АПФ2 и TMPRSS2 обильно экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника и могут способствовать развитию инфекции SARS-CoV-2 в энтероцитах тонкой кишки человека [85, 86]. Кроме того, высокая экспрессия АПФ2 в органах мужской мочеполовой системы, включая простату, и сверхэкспрессия TMPRSS2 у больных раком предстательной железы могут повысить их восприимчивость к SARS-CoV-2 [87-89]. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 в слизистой оболочке толстой кишки не повышена по сравнению с контрольными пациентами без воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Аналогичным образом, экспрессия двух генов не влияет на наличие воспаления в подвздошной или толстой кишке, что позво-

ляет предположить, что пациенты с ВЗК не подвержены повышенному риску инфицирования SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта [85].

Воспаление и иммунитет у онкологических больных с COVID-19: SARS-CoV-2 распространился практически повсеместно в мире, и общее число случаев COVID-19 продолжает расти [90]. Число случаев заболевания и летальных исходов среди пожилых людей (>65 лет) выше, и 8 из 10 человек, умерших от COVID-19 в США, были в возрасте 65 лет и старше [91, 92]. Более слабая иммунная система и наличие множественных сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов повышают риск тяжелого течения COVID-19. Пожилой возраст также является важным фактором риска многих типов онкологических заболеваний, и 25% новых случаев онкопатологии диагностируются у людей в возрасте от 65 до 74 лет. Еще 24% и 19,6% приходится на возрастные группы 55-64 и 75-84 года, соответственно [93]. Это означает, что онкопатология в большинстве случаев является возраст-ассоциированной, и риск заболеть ей увеличивается с возрастом. COVID-19 негативно влияет на уязвимых онкологических больных в большей степени, по сравнению с остальной частью населения, из-за их возраста и состояния иммуносупрессии на фоне проводимой цитотоксической терапии или собственно онкологического заболевания.

Основной путь заражения SARS-CoV-2 — воздушно-капельный [94]. Наличие АПФ2 на поверхности эпителиоцитов дыхательных путей человека облегчает проникновение SARS-CoV-2 внутрь клеток [62, 95]. Проникновение SARS-CoV-2 в респираторный эпителий приводит к репликации вируса и распространению инфекции. Хотя общая экспрессия АПФ2 в респираторном эпителии невысока, он экспрессируется большим количеством типов эпителиальных клеток дыхательных путей и альвеолярными эпителиоцитами II типа — основными защитниками от чужеродных патогенов в легких [96]. Примечательно, что

наиболее высокая экспрессия АПФ2 среди всех клеток дыхательной системы характерна для эпителиальных клеток носа [96]. Инфицирование SARS-CoV-2 приводит к интенсивной воспалительной реакции, которая фактически является реакцией иммунной системы [97]. Воспаление альвеол легких обуславливает развитие пневмонии, которая проявляется одышкой, кашлем, слабостью и лихорадкой. Патоморфологическое исследование тканей легкого двух больных раком легкого (84 и 73 года), перенесших лобэктомию и инфицированных SARS-CoV-2, выявило отек, венозное полнокровие и очаговые скопления фибрина с мононуклеарными воспалительными клетками и гигантскими многоядерными клетками в альвеолах [98]. У пациентов с онкологическими заболеваниями ($n=232$), по сравнению с пациентами без онкопатологии ($n=519$), чаще наблюдалась одышка (затруднение дыхания, $n=63$ [27%] против $n=89$ [17%], соответственно, $p=0,0022$) и продуктивный кашель (отхождение мокроты или слизи, $n=52$ [22%] против $n=83$ [16%], соответственно, $p=0,044$), но они реже жаловались на боль в горле и насморк (воспаление слизистой оболочки полости носа) при развитии COVID-19 [99]. Другие распространенные симптомы, включая лихорадку, сухой кашель и слабость, существенно не отличались по частоте возникновения у больных с онкопатологией и без нее. Кроме того, при компьютерной томографии (КТ) онкологических больных, по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований, чаще выявлялся симптом матового стекла (148 из 195 [76%] против 183 из 301 [61%], соответственно, $p=0,0007$) и очаговые тени (126 из 195 [65%] против 152 из 301 [50%], соответственно, $p=0,0027$). У онкологических больных по сравнению с другими пациентами были выше уровни провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли, ФНО ($n=89$ против $n=336$, 8,7 против 6,9 пг/мл, $p=0,004$, соответственно), интерлейкина-6, ИЛ-6 ($n=138$ против $n=350$, 12,8 против 4,9 пг/мл, $p<0,0001$, соответствен-

но), рецептора интерлейкина-2 ($n=79$ против $n=340$, 615 против 535 Ед/мл, $p=0,012$, соответственно), а также связанных с инфекцией биомаркеров, таких как прокальцитонин ($n=161$ против $n=251$, 0,3 против 0,1 нг/мл, $p=0,0041$) и С-реактивный белок ($n=91$ против $n=246$, 46,4 против 40,7 мг/л, $p=0,047$). Кроме того, у онкологических больных наблюдалось значительное снижение количества лимфоцитов, в том числе CD4+ Т-клеток ($n=37$ против $n=82$, 370 против 625,5 клеток/мкл, $p<0,0001$, соответственно) и CD8+ Т-клеток ($n=43$ против $n=82$, 206 против 305,0 клеток/мкл, $p<0,0081$, соответственно) [99]. Это вполне объяснимо, поскольку опухолевые клетки вызывают дисфункцию иммунной системы, которая характеризуется нарушением опосредованной Т-клетками цитотоксичности и торможением пролиферации Т-клеток. Снижение количества лейкоцитов может быть фактором риска повышенной восприимчивости к инфицированию SARS-CoV-2 у онкологических больных.

Исследование, проведенное Diao и соавт., показало, что у пациентов с COVID-19 количество Т-клеток было значительно снижено, а их функциональный резерв — истощен [100]. Количество CD8+ и CD4+ Т-клеток отрицательно коррелировало с выживаемостью пациентов с COVID-19. Кроме того, у более высокой доли CD8+ и CD4+ Т-клеток наблюдалась повышенная экспрессия белка 1 программируемой клеточной гибели (PD-1) и молекулы 3, содержащей домен Т клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3). Некоторые опухолевые клетки содержат большое количество PD-L1, трансмембранного белка, который действует как лиганд для PD-1. Связывание PD-L1 с PD-1 активирует передачу сигнала от рецептора PD-1 в Т-клетках, что ингибирует их пролиферацию и цитотоксическую активность [101]. Следовательно, высокая экспрессия PD-L1 у онкологических больных может сделать их более восприимчивыми к патогенам, таким как SARS-CoV-2.

Кроме того, у онкологических больных по сравнению с другими пациентами при разви-

тии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с большей вероятностью развивается полиорганное поражение [99]. У пациентов с онкопатологией наблюдались значительно более высокие уровни аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и альбумин-глобулинового соотношения [99]. Для пациентов с гемобластомами повышенный уровень С-реактивного белка и гипоксия были предикторами неблагоприятных исходов при COVID-19, тогда как концентрация гемоглобина, уровень тромбоцитов и соотношение нейтрофилы/лимфоциты не имели значимой связи с тяжестью заболевания [60]. Анализ уровня тревоги, связанной с COVID-19, у больных раком молочной железы показал, что новая коронавирусная инфекция может влиять на процесс принятия решений пациентками [102]. Vanni и соавт. проанализировали процесс принятия решений у пациенток с метастатическим раком молочной железы, делающих выбор в отношении медикаментозного лечения и операции [102]. Ученые разделили пациенток с подозрением на опухолевое поражение молочной железы (n=82) или рак молочной железы (n=78) на две группы: одна из них обратилась за медицинской помощью в период до начала пандемии COVID-19 (n=43 и n=41 для подозрения на поражение молочной железы и рак молочной железы, соответственно), а другая — после начала пандемии COVID-19 (n=39 и n=37 для подозрения на поражение молочной железы и рак молочной железы, соответственно). Частота отказов от лекарственного и хирургического лечения среди онкологических больных после начала пандемии была значительно выше, чем до этого. Данный факт позволяет предположить, что страх и тревога из-за возможности инфицирования SARS-CoV-2 могут влиять на решения онкологических больных в пользу отказа от лечения [102].

Влияние лечения COVID-19 на пациентов со злокачественными новообразованиями: Не существует специфического противовирусного лечения COVID-19, и большинство паци-

ентов с данным заболеванием выздоравливает в домашних условиях. Методы лечения или медикаментозной терапии, которые назначаются или исследуются, включают неинвазивную или инвазивную механическую вентиляцию легких для предотвращения нарушения дыхания [103], препараты, такие как кортикостероиды (например, дексаметазон) [104], противомаларийные (например, гидроксихлорохин [ГХХ]) [105] и противовирусные (например, ремдесивир, фавипиравир, лопинавир или ритонавир) [14, 106], терапию реконвалесцентной плазмой [107] и противовоспалительные антитела (например, антитела к рецептору интерлейкина-6 — тоцилизумаб) [108]. Стратегии лечения, применяемые у онкологических больных, при развитии COVID-19, приведены в таблице 2.

Разногласия вокруг ГХХ: ГХХ (гидроксихлорохин) — это одобренный FDA (Управлением по санитарному контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) препарат для лечения или профилактики малярии, а также аутоиммунных заболеваний, таких как хроническая дискоидная красная волчанка, системная красная волчанка у взрослых и ревматоидный артрит [109]. Точный механизм действия препарата неизвестен, однако очевидно, что ГХХ действует как лизосомотропный агент, повышая pH внутри лизосом и нарушая функционирование пути аутофагии / лизосомальной деградации [110]. ГХХ может подавлять иммунитет, влияя на процессинг и презентацию антигенов, а также на продукцию цитокинов [111, 112]. Кроме того, ГХХ способен ингибировать репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [113]. Некоторые наблюдательные исследования не выявили преимуществ использования ГХХ для лечения COVID-19, тогда как другие показали улучшение исходов. Исследование, проведенное Luo и соавт., показало, что использование ГХХ у пациентов с COVID-19 и раком легкого (n=35) не снижало риск неблагоприятных исходов, включая потребность в госпитализации в ОПИТ, интубацию и летальный исход.

Таблица 2

Стратегии лечения, применявшиеся для терапии COVID-19 у онкологических больных

Исследования	Тип опухоли	Стратегии лечения
[45]	Рак легкого	ГХХ + азитромицин (n=8), ГХХ + лопинавир/ритонавир (n=2), ГХХ + азитромицин + лопинавир/ритонавир (n=1), ГХХ (n=1)
[85]	Рак молочной железы	Левофлоксацин, пиперацillin + тазобактам в сочетании с комбинированной противовирусной терапией (дарунавир/кобицистат). Добавление к этой схеме ГХХ (n=1)
[197]	Различные онкологические заболевания	Ремдесивир (n=1), азитромицин (n=138), тоцилизумаб (n=6), ГХХ (n=150), плазма крови реконвалесцентов (n=9), системные кортикостероиды (n=117)
[47]	Солитарные опухоли и онкогематологические заболевания	ГХХ (n=89), азитромицин (n=93), ГХХ + азитромицин (n=181)
[198]	Хронический лимфолейкоз	ГХХ (n=108), ремдесивир (n=14), лопинавир/ритонавир (n=34), тоцилизумаб (n=43), внутривенный иммуноглобулин (n=14), кортикостероиды (n=95), азитромицин (n=53), плазма крови реконвалесцентов (n=10)
[199]	Онкологические заболевания у детей	Антибиотики широкого спектра действия (n=5), ГХХ (n=5), лопинавир/ритонавир (n=1), кислородная поддержка
[200]	Различные онкологические заболевания	Антибиотики (n=138), ГХХ (n=107), лопинавир/ритонавир (n=84), кортикостероиды (n=41), ремдесивир (n=15), тоцилизумаб (n=9)
[201]	Рак предстательной железы	В исследование были включены пациенты, получавшие антиандрогенную терапию для лечения рака (n=22), и пациенты, не получавшие такой терапии (n=36). Использование антиандрогенной терапии определялось как применение гормонов, снижающих уровень тестостерона, таких как аналоги или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которые вводились в течение предшествующих трех месяцев и / или документированная концентрация тестостерона 50 нг/дл в течение шести месяцев до постановки диагноза COVID-19.
ИИ: NCT04446429	Рак предстательной железы и доброкачественная гиперплазия предстательной железы	В этом клиническом исследовании изучалась защитная роль антиандрогенных препаратов дутастерида и проксалутамида в сочетании с ивермектином и азитромицином для лечения COVID-19.

n=количество пациентов, ИИ: идентификатор исследования (идентификатор на вебсайте ClinicalTrials.gov)

Хотя для больных раком легкого характерно более тяжелое течение COVID-19, большинство пациентов (65%) выздоровели [55]. Другое исследование, направленное на изучение эффекта применения ГХХ и азитромицина у онкологических больных с тяжелым течением COVID-19, показало, что комбинированное лечение этими препаратами увеличивает летальность [47]. 89 онкологических больных получали ГХХ, из которых 11 (12%) умерли, 18 (20%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 14 (16%) нуждались в искусственной вентиляции легких. При лечении только азитромицином (n=93), умерло 12 (13%) человек, 15 (16%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 14 (15%) нуждались в искусственной

вентиляции легких. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию ГХХ и азитромицином (n=181), 45 (25%) — умерло, 53 (29%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 51 (28%) нуждался в искусственной вентиляции легких, по сравнению с группой пациентов, не получавших такого лечения (n=486), в которой умер только 41 (8%) человек, 39 (8%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 29 (6%) нуждались в искусственной вентиляции легких.

Результаты исследования показали, что как по отдельности, так и в комбинации эти препараты не улучшают клинические исходы и могут быть токсичными для уязвимых онкологических больных [47]. Однако, следует

отметить, что в данном исследовании препараты назначались пациентам с более тяжелым течением COVID-19, по сравнению с контрольной группой, что вызывает сомнения относительно выводов о возможной токсичности такого лечения для пациентов. Тем не менее, применение ГХХ, азитромицина или их комбинации у онкологических больных не облегчает течение коронавирусной инфекции. Обсервационное исследование 2186 онкологических больных с COVID-19 показало, что пациенты, получавшие ГХХ в комбинации с азитромицином ($n=203$, 23%), или азитромицин с высокими дозами кортикостероидов ($n=24$, 3%), или тоцилизумаб ($n=18$, 2%), или тоцилизумаб с азитромицином ($n=18$, 2%), имели повышенный риск 30-дневной летальности от всех причин по сравнению с сопоставимыми или не сопоставимыми между собой положительными контрольными группами (лечение без ГХХ) и отрицательными контрольными группами (не получавшими лечения). Однако лечение только ГХХ ($n=179$, 21%) не было ассоциировано с повышенным риском по сравнению с положительным или отрицательным контролем. У большинства пациентов в этом исследовании были солидные опухоли ($n=1781$, 81%), наиболее частой из которых являлся рак молочной железы ($n=455$, 21%), следующими по частоте были опухоли предстательной железы ($n=368$, 17%) и желудочно-кишечного тракта ($n=290$, 13%) [114]. Аналогичные результаты были получены и в другом обсервационном исследовании, включившем 1376 пациентов с COVID-19, в котором изучалось влияние ГХХ на риск необходимости интубации или летального исхода [115]. Из 1376 пациентов 811 (109 были онкологическими больными, 13,4%) получали ГХХ (600 мг дважды в 1-й день, затем 400 мг в сутки в течение 5 дней) со средним сроком наблюдения 22,5 дня. Пациенты, получавшие ГХХ, находились в тяжелом состоянии и не имели значимых различий по потребности в интубации и частоте летальных исходов (отношение рисков 1,04; 95% ДИ 0,82-1,32) по

сравнению с теми, кто не получал ГХХ [115]. Кроме того, было проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование с включением 1438 пациентов с COVID-19 из 25 больниц Нью-Йорка и пригородов для определения клинических преимуществ ГХХ в сочетании с азитромицином или без него. В этом исследовании не было обнаружено существенных различий в летальности пациентов, получавших эти препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного из этих препаратов [116]. Из 1438 пациентов с COVID-19 735 получали ГХХ и азитромицин, 271 — только ГХХ, 211 — только азитромицин, остальные 221 — не получали ни один из этих препаратов. После корректировки на демографические данные, различия больниц, сопутствующие заболевания и тяжесть течения не было выявлено значимых различий в показателях летальности между пациентами, получавшими ГХХ + азитромицин (скорректированное отношение рисков 1,35 [95% ДИ 0,76-2,40]), только ГХХ (скорректированное отношение рисков 1,08 [95% ДИ 0,63-1,85]) или только азитромицин (скорректированное отношение рисков 0,56 [95% ДИ 0,26-1,21]) по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного из этих препаратов. Более того, у пациентов, получавших ГХХ + азитромицин, вероятность остановки сердца была выше, чем у пациентов из других групп [116]. Эти результаты подтверждаются данными многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, включившего 4716 пациентов с COVID-19, из которых 1561 получали ГХХ и 3155 получали стандартную медицинскую помощь. В группе ГХХ летальный исход в течение 28 дней развился у 26,8% пациентов, в то время как в группе стандартного лечения — у 25% пациентов. Различия между двумя группами не были статистически значимыми ($p=0,18$), соотношение вероятности неблагоприятного исхода (лечение ГХХ / стандартное лечение) составило 1,09 (95% ДИ 0,96-1,23). Кроме того, для группы пациентов, получавших ГХХ, была характерна более длительная

госпитализация, по сравнению с группой стандартного лечения (в течение 28 дней выписано $n=941$, 60,3% против $n=1982$, 62,8%, соответственно) [95% ДИ 0,85-0,99] (Идентификатор исследования ClinicalTrials.gov: NCT04381936) [117]. Общество клинических исследований по профилактике и раннему лечению острого повреждения легких (PETAL) Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) Национального института здоровья (NIH) провело клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности применения ГХХ у госпитализированных пациентов с COVID-19 (NCT04332991). Исследование получило название «Клинические исходы COVID-19 среди стационарных пациентов с симптомным заболеванием, получавших ГХХ» или «Исследование ORCHID». В него планировалось включить более 500 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19. Исследование показало, что применение ГХХ не дает дополнительных клинических преимуществ по сравнению с плацебо при лечении COVID-19. Национальный институт здоровья прекратил это исследование, придя к выводу, что лечение ГХХ не вредит и не приносит пользы госпитализированным пациентам с COVID-19. К моменту прекращения в него было включено более 470 пациентов [118].

Другое исследование, напротив, показало, что комбинированное лечение ГХХ и азитромицином значительно улучшает исход COVID-19 у больных раком легкого (1 умерший из 8 пациентов, ОШ 0,04, ДИ 0,01-0,57, $p=0,018$), что позволяет предполагать о возможной предпочтительности данного варианта терапии [45]. Возраст умершего был 72 года, при этом средний возраст выживших составил 64,5 года ($p=0,12$). Другие отчеты о результатах исследований подтверждают это аналогичными данными о снижении летальности у пациентов с COVID-19, получавших только ГХХ (162/1202, 13,5% [95% ДИ: 11,6%-15,5%]) или ГХХ в комбинации с азитромицином (157/783, 20,1% [95% ДИ: 17,3-23,0%]) по сравнению с теми, кто не получал

ГХХ (108/409, 26,4% [95% ДИ: 22,2-31,0%]) или получал только азитромицин (33/147, 22,4% [95% ДИ: 16,0%-30,1%]). Риск смерти в группе ГХХ и группе ГХХ + азитромицин снижался на 66% и 71%, соответственно [105]. Во Франции продолжается исследование, изучающее применение ГХХ и азитромицина при лечении COVID-19 у онкологических больных. В первый день лечения пациенты получают ГХХ (800 мг) + азитромицин (500 мг), затем в течение четырех дней — ГХХ 400 мг/сут + азитромицин 250 мг/сут (NCT04341207). Таким образом, большинство исследований показали, что ГХХ не снижает риск заражения SARS-CoV-2 или риск смерти среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Поэтому Национальный институт здоровья не рекомендует использовать хлорохин (ХХ) или ГХХ отдельно или в комбинации с азитромицином для лечения COVID-19 у госпитализированных и негоспитализированных пациентов, за исключением клинических исследований [119].

Ингибиторы интерлейкинов (ИЛ): Одним из отличительных признаков инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является патологическое воспаление, которое ассоциировано с тяжелым течением заболевания и риском смерти пациентов [120]. У пациентов с COVID-19 повышено содержание в сыворотке провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1, интерферон (ИФН) γ , IP10 и MCP1. Более высокие концентрации GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и фактора некроза опухоли α обнаруживаются у пациентов с COVID-19, которым требуется госпитализация в ОРИТ. Это позволяет предполагать, что цитокиновый шторм, при котором организм начинает атаковать собственные клетки, ассоциирован с тяжестью заболевания [15]. Исследования методов лечения, направленных на предотвращение цитокинового шторма, проводятся по всему миру, и в некоторых из них была показана клиническая эффективность такой терапии [121, 122]. Ингибиторы ИЛ-6, включая тоцилизумаб и сарилумаб, которые блокируют рецептор ИЛ-6, используются в качестве экспериментальных

методов лечения COVID-19. Тоцилизумаб продемонстрировал существенное положительное влияние на течение COVID-19, осложненного развитием цитокинового шторма [121], тогда как испытания сарилумаба еще не завершены (NCT04315298 и NCT04327388). Ретроспективное когортное исследование Guaraldi и соавт. установило, что внутривенное или подкожное лечение тоцилизумабом может снизить риск инвазивной искусственной вентиляции легких и летального исхода у пациентов с COVID-19. Однако этот эффект не наблюдался у пациентов с онкопатологией, заболевших COVID-19. В исследовании сравнивалось влияние тоцилизумаба ($n=2$) и отсутствия лечения тоцилизумабом ($n=8$) на онкологических больных. Авторы не обнаружили каких-либо значимых клинических различий в данных группах ($p=0,38$). Обе группы получали стандартное лечение, включавшее кислородотерапию, гидроксихлорохин, азитромицин, антиретровирусные препараты и низкомолекулярный гепарин. Авторы не уточнили, какой тип стандартного лечения был назначен каждому из онкологических больных [123].

Аналогичное исследование, сравнившее влияние тоцилизумаба на проявления COVID-19 у двух онкологических больных, не продемонстрировало улучшения состояния пациентов по сравнению с пациентами, не получавшими тоцилизумаб [124]. Michot и соавт., напротив, сообщили об успешном лечении 42-летнего мужчины с COVID-19, у которого незадолго до этого был диагностирован метастатический саркоматоидный светлоклеточный рак почки. Сначала ему назначили лопинавир-ритонавир (400-100 мг) перорально на 7-й день заболевания (когда он поступил в стационар с симптомами COVID-19), сроком на 5 дней. Его состояние не улучшилось, и на 8-й день он получил две дозы тоцилизумаба по 8 мг/кг с интервалом 8 часов. После этого состояние пациента начало улучшаться, у него нормализовалась температура тела, на 19-й день частично регрессировали легочные

инфильтраты, концентрация С-реактивного белка снизилась с 225 мг/л до 33 мг/л за 4 дня. Количество циркулирующих субпопуляций лимфоцитов и CD4+CD25+ клеток после лечения тоцилизумабом не изменилось. Пациент клинически полностью выздоровел от COVID-19 [108]. Следует еще раз отметить, что очень небольшой размер выборки ставит под сомнение выводы, сделанные по результатам вышеописанных исследований. Для оценки эффективности терапии COVID-19 у онкологических больных ингибиторами ИЛ-6 необходимо проведение когортного исследования. Ингибиторы ИЛ-6 также изучались в качестве таргетной терапии злокачественных новообразований. Однако отсутствие эффекта от такой терапии из-за адаптивности опухолевых клеток и возможности активации путей, регулируемых ИЛ-6, другими факторами роста, заставляет усомниться в возможностях данного вида лечения. Кроме того, ингибиторы интерлейкинов защищают от COVID-19 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как астма, также как противовоспалительные препараты способствуют обезболиванию при онкопатологии [125, 126]. У пациентов с COVID-19 на фоне тяжелой эозинофильной астмы, получавших лечение моноклональными антителами против ИЛ-5, включая реслизумаб и бенрализумаб, симптомы COVID-19 были менее выражены [127, 128]. Renner и соавт. описали 41-летнего пациента с диагнозом COVID-19, который в течение девяти лет страдал тяжелой эозинофильной астмой. Пациент проходил лечение моноклональными антителами против ИЛ-5, включая реслизумаб и бенрализумаб, в течение последних четырех лет. При этом у него не развилось тяжелого обострения астмы из-за COVID-19, и через неделю симптомы были полностью купированы. Примечательно, что этому пациенту ранее всегда требовались пероральные кортикостероиды при вирусных инфекциях, пока не было начато лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R [127]. Об аналогичных результатах в отношении COVID-19

у пациентов (N=2) с тяжелой эозинофильной астмой, получавших лечение бенрализумабом, сообщили Ismael García-Moguel и соавт. После постановки диагноза COVID-19 одному пациенту назначили системные кортикостероиды, а другому — азитромицин, ГХХ и амоксициллин/клавулановую кислоту. Оба пациента хорошо отреагировали на терапию и выздоровели от COVID-19. Примечательно, что, поскольку SARS-CoV-2 является респираторным вирусом, было бы логично ожидать более тяжелого течения заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой. Однако, пациенты, получавшие лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R по поводу астмы, напротив, хорошо отвечали на терапию COVID-19. Вышеописанные данные позволяют предполагать, что лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R может иметь некоторый защитный эффект от COVID-19, однако нельзя исключить, что благоприятное течение заболевания было связано с другими препаратами, которые пациенты получали в связи с развитием COVID-19. Несмотря на это, приведенные данные свидетельствуют в пользу продолжения использования антител к ИЛ-5/ИЛ-5R у пациентов с астмой во время пандемии COVID-19 [128].

Противовирусные препараты из группы ингибиторов протеаз: Еще одним методом лечения COVID-19 является применение комбинации ингибиторов протеаз лопинавира и ритонавира, одобренных для лечения ВИЧ-инфекции [129, 130]. Однако, по результатам одного из исследований (n=199), эта комбинация не приносит существенной пользы пациентам с COVID-19. в данном исследовании пять онкологических больных получали лечение лопинавиром и ритонавиром в дозах 400 мг и 100 мг, соответственно, два раза в день в течение 14 дней в дополнение к стандартному лечению. Контрольную группу составил пациент, получавший стандартную терапию (n=1). Лечение не дало клинического улучшения, не снизило вирусную нагрузку или летальность [130]. При этом комбинация лопинавира-ритонавира с интерфероном-

бета-1b и противовирусным препаратом рибавирином значительно снижала вирусную нагрузку SARS-CoV-2 и уменьшала медиану времени от начала лечения до получения отрицательного результата теста (мазок из носоглотки) с 12 до 7 дней по сравнению с лечением лопинавиром-ритонавиром [131].

Исследование Zhang и соавт. показало, что онкологические больные, которые получали противоопухолевую терапию, с меньшей вероятностью отвечали на терапию COVID-19 и имели более высокий риск развития осложнений [46]. В этом ретроспективном когортном исследовании, включившем 28 онкологических больных, инфицированных SARS-CoV-2, 20 пациентам (71,4%) было назначено по крайней мере одно противовирусное средство, включая арбидол (n=14, 200 мг перорально, три раза в день), комбинацию лопинавира и ритонавира (n=10, 400 мг и 100 мг перорально, два раза в день), ганцикловир (n=9, 500 мг внутривенно капельно, два раза в день) и рибавирин (n=1, 500 мг внутривенно капельно, два раза в день), 9 пациентам (32,1%) назначались комбинации противовирусных препаратов, 15 пациентам — системные кортикостероиды (n=15, 53,6%), 10 пациентам — лечение иммуноглобулинами. Системное лечение кортикостероидами чаще назначалось пациентам с тяжелыми осложнениями, под которыми понимали поступление в отделение интенсивной терапии или использование искусственной вентиляции легких. 8 пациентов (28,6%) умерли во время лечения, а 10 пациентов (35,7%) были выписаны из стационара без симптомов COVID-19 с медианой продолжительности госпитализации 19 дней (межквартильный размах — 16,0-28,5). Тяжесть заболевания была ассоциирована со стадией опухолевого процесса и противоопухолевым лечением. Из пациентов, которые получали противоопухолевое лечение в течение 14 дней, включая химиотерапию (n=3), лучевую терапию (n=1), таргетную терапию (n=2) и иммунотерапию (n=1), у 5 из 6 (83,3%) развились тяжелые ослож-

нения. В группе пациентов, не получавших такого лечения, они отмечались лишь у 10 из 22 (44,4%) (отношение рисков — 4,079, 95% ДИ 1,086-15,322, $p = 0,037$). Кроме того, у 7 из 10 (70%) пациентов с IV стадией онкологического заболевания, лечившихся от COVID-19, развились тяжелые осложнения, по сравнению с 8 из 18 (44,4%) пациентов с другой стадией заболевания. Также было отмечено, что у 11 из 13 (84,6%) пациентов с наличием очагов уплотнения по данным компьютерной томографии развились тяжелые осложнения, по сравнению с 4 из 15 (26,7%) пациентов без очагов уплотнения (отношение рисков — 5,000, 95% ДИ 1,576-15,861, $p=0,006$) [46]. Суммируя результаты этих исследований, мы можем заключить, что онкологические больные, инфицированные SARS-CoV-2, хорошо отвечают на одни виды лечения и не отвечают на другие. Однако на эти различия могут оказывать критическое влияние некоторые факторы, включая тип опухоли, стадию опухолевого процесса, противоопухолевое лечение, позднюю госпитализацию, возраст, сопутствующие заболевания и наличие очагов уплотнения легочной ткани.

Кортикостероиды: Вполне вероятно, что при лечении COVID-19 у онкологических больных необходимо принимать особые меры предосторожности, поскольку они подвержены более высокому риску развитию осложнений, которые могут привести к смерти. Аналогичным образом некоторые методы лечения COVID-19 могут быть эффективны в общей популяции, но требуют особой осторожности при их применении у онкологических больных. Например, лечение дексаметазоном рекомендовано Национальным институтом здоровья, поскольку применение данного препарата показало многообещающие результаты в отношении снижения 28-дневной летальности у пациентов с тяжелым течением заболевания, включая тех, кто получал инвазивную искусственную вентиляцию легких или кислородную поддержку [132]. Дексаметазон рекомендован и онкологическим

больным для уменьшения воспаления и подавления иммунного ответа [133]. Исследование Cook и соавт. показало, что добавление к терапии дексаметазона у онкологических больных истощает популяцию CD4+ и CD+ T-клеток и активирует иммуносупрессорные регуляторные T-клетки. Снижение численности популяции CD4+ и CD+ T-клеток также наблюдается у пациентов с COVID-19 [134]. Кроме того, T-клетки пациентов с COVID-19 имеют гораздо более высокую экспрессию PD-1, что ассоциировано с истощением пула T-клеток и их апоптозом [100]. Поэтому для онкологических больных, особенно тех, кто получает противоопухолевую терапию, лечение COVID-19 препаратами, обладающими иммуносупрессивным действием, может увеличить риск тяжелых осложнений и оппортунистических инфекций. Кроме того, онкологические больные, получавшие лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, могут иметь более тяжелые осложнения на фоне лечения COVID-19 [135]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа предотвращают передачу сигналов T-клеткам и гиперактивируют их для борьбы с онкологическим заболеванием. К сожалению, гиперактивация иммунной системы ассоциирована с цитокиновым штормом, который часто наблюдается у пациентов с COVID-19, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [136]. Следовательно, нельзя исключить синергизм между ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и COVID-19 у онкологических больных, и к выбору лекарственных препаратов необходимо подходить с особой осторожностью. Эту гипотезу поддерживают Robilotti и соавт., которые обнаружили, что лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа было ассоциировано с госпитализацией и тяжелой дыхательной недостаточностью при развитии COVID-19 у онкологических больных [135].

АДТ: АДТ или связанные с ней методы лечения рака предстательной железы, по-видимо-

му, играют защитную роль против SARS-CoV-2. Для пациентов с раком предстательной железы, которые получали АДТ, было характерно значительное (в 4 раза) снижение риска заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами, не получавшими АДТ [83]. С учетом этих данных проводятся клинические исследования применения АДТ при COVID-19 (NCT04446429). Кроме того, также исследуется применение при COVID-19 препаратов, действующих на экспрессию TMPRSS2, таких как нафамостат (NCT04473053) и бромгексин (NCT04355026).

Ведение онкологических больных во время пандемии COVID-19: Рассмотренные выше данные показывают, что пациенты, находящиеся на противоопухолевом лечении, подвергаются более высокому риску развития осложнений COVID-19, которые могут привести к смерти. Онкологическим больным часто требуется посещение клиники для наблюдения за их состоянием, что может увеличить риск внутрибольничных инфекций в период пандемии COVID-19 и делает этих пациентов с ослабленным иммунитетом более уязвимыми для инфекции.

Основные рекомендации: Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в США рекомендуют соблюдение некоторых мер защиты от COVID-19 онкологическим больным, которые считаются группой высокого риска, и работникам, оказывающим им медицинскую помощь. Основные рекомендации совпадают с теми, которые даются широкой публике. Они включают наблюдение за температурой тела для выявления лихорадки (38°C или выше), знание признаков и симптомов инфекции, частое мытье рук, избегание прикосновений к лицу, использование защитных масок, максимально возможное ограничение контактов с другими людьми и соблюдение дистанции не менее 6 футов (2 м) [137]. Онкологическим больным рекомендуется получить необходимые им лекарственные препараты с запасом, если им нужно оставаться дома в течение длительного времени, и по-

звонить своему лечащему врачу за несколько дней до приема, чтобы убедиться в том, что доктор может их принять [138]. Кроме того, онкологическим больным рекомендуется свести к минимуму посещения клиник, чтобы уменьшить риск инфицирования, и предлагается рассмотреть возможность отсрочки лечения, если их заболевание хорошо отвечает на текущую терапию [139]. Пациенты должны связаться со своими врачами для получения советов и рекомендаций относительно лечения их заболевания во время пандемии. Врачам следует обсудить преимущества и риски текущей терапии со своими пациентами во время пандемии COVID-19. Как уже обсуждалось выше, исследования показывают, что онкологические больные, которые получали противоопухолевое лечение и заболели COVID-19, имели более тяжелые исходы по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [19, 99, 135]. Для пациентов, получающих различные виды противоопухолевого лечения, характерна различная тяжесть течения COVID-19. Важно, чтобы пациенты и те, кто обеспечивает уход за ними, знали факторы риска, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19. Врачи должны быть в курсе исследований вопросов лечения COVID-19, чтобы принимать более обоснованные решения относительно рекомендаций по лечению и ведению пациентов. Эффективное общение между медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними, является ключом к перестройке системы здравоохранения и сопоставлению преимуществ лечения с «ценой социальных контактов» во время пандемии.

Трудности лечения: Из-за высокой контагиозности COVID-19 его распространение среди населения происходит очень быстро. Это приводит к переполнению больниц и повышенной нагрузке на медицинских работников [140]. Весьма вероятно, что онкологические больные, которым недавно поставлен диагноз, и те, которые уже находятся на противоопухолевой терапии, могут не полу-

чить медицинскую помощь вовремя. Кроме того, стресс из-за риска заражения во время вспышки этого инфекционного заболевания может серьезно повлиять на решение онкологических больных обратиться в клинику для дальнейшего наблюдения и лечения. Риск несвоевременного получения лечения, психологический стресс и дистресс, связанный с онкологическим заболеванием, неопределенность и социальная изоляция без возможности узнать срок окончания пандемии могут негативно сказаться на психическом и физическом благополучии онкологических больных [141-143]. В то же время онкологам и другим медицинским работникам приходится принимать нелегкое решение о госпитализации онкологических больных, сопряженное с возможностью заражения этой уязвимой группы COVID-19. Нехватка медицинского персонала и нехватка ресурсов из-за возросшей потребности в них еще больше усугубляют проблемы, с которыми онкологи сталкиваются в период пандемии. Поэтому многие учреждения здравоохранения изменили рекомендации по онкологической помощи [144, 145]. Рекомендуемой стандартной стратегией является расстановка приоритетов, при которой анализируется и сопоставляется риск госпитализации и польза терапевтического вмешательства [146, 147]. Факторы, которые могут повлиять на анализ соотношения риска и пользы, включают состояние здоровья пациента, статус онкологического процесса, тяжесть заболевания, факторы риска, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, и предпочтения пациента. Кроме того, некоторые виды противоопухолевой терапии обладают высокой иммуносупрессивной активностью [43, 148]. Поэтому решения, касающиеся отсрочки или начала лечения, должны быть тщательно взвешены. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), при принятии решения о переносе или изменении системной противоопухолевой терапии следует учитывать индивидуальную оценку риска и пользы, которая включает в себя общие

цели лечения, риски прогрессирования заболевания, переносимость лечения пациентом и общее состояние пациента [149].

Еще одна проблема, с которой столкнутся врачи, — это этические соображения и рациональность медицинской помощи с учетом определения групп пациентов, которые, вероятно, получат наибольшую пользу от лечения [150]. Например, в переполненных больницах, если пациент с COVID-19 имеет позднюю стадию хронического заболевания или прогрессирующие нарушения, такие как сердечная или легочная недостаточность, и нуждается в аппарате жизнеобеспечения, в частности, ИВЛ, его шансы на выживание невелики. Концепция распределения ограниченных ресурсов во время пандемии не является новой. Во время Второй мировой войны большая часть производимого в США пенициллина использовалась для солдат, и его было недостаточно для лечения всех пациентов [151]. Поступали сообщения о внедрении этических норм для распределения дефицитных ресурсов здравоохранения в некоторых странах, поскольку количество госпитализированных пациентов с COVID-19, нуждающихся в ИВЛ, превысило количество соответствующих аппаратов [152, 153]. Чтобы справиться с подобными этическими дилеммами, когда врачам приходится выбирать между пациентами и учитывать соображения безопасности при оказании помощи инфицированным пациентам, крайне важно проводить совместное обсуждение этих вопросов онкологами, специалистами по медицинской этике и медицинскими работниками, оказывающими паллиативную помощь.

Кроме того, рекомендуется расширить использование телемедицины в онкологической помощи. Телемедицина подразумевает использование средств коммуникации для оказания медицинской помощи [154]. Например, онкологический больной и онколог могут обмениваться любыми данными пациента и обсуждать их с помощью мобильных телефонов или с использованием компьютеров

через интернет. Посредством телемедицины онколог может вести пациентов или давать рекомендации, что позволяет свести к минимуму визиты пациентов в клинику во время пандемии. Это может повысить доступность и качество помощи, снизить затраты и защитить онкологических пациентов от риска инфекций. Кроме того, основным способом принятия решений, связанных с лечением онкологических больных, в период пандемии COVID-19 должно быть междисциплинарное обсуждение вопросов их ведения комиссией, в состав которой входят врачи различных специальностей [155]. Этим комиссиям следует рассмотреть возможность сотрудничества с зарубежными коллегами для улучшения качества помощи пациентам и преодоления проблем, возникающих во время пандемии.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO): ESMO выпустило руководство по ведению онкологических больных во время пандемии COVID-19 [144]. Согласно руководству ESMO, решение о начале или продолжении противоопухолевого лечения должно приниматься и обсуждаться врачом и пациентом, после надлежащего объяснения пациенту соотношения риска и пользы. Руководству больниц следует подумать о приоритетном подходе при оказании онкологической помощи. Высокий уровень приоритета следует отдавать пациентам, чье состояние является жизнеугрожающим, клинически нестабильным, и/или для которых предполагается максимальная польза от планируемого вмешательства (например, повышение общей выживаемости и/или качества жизни). Для пациентов со средним уровнем приоритета срочное лечение не требуется, но задержка вмешательства более чем на шесть недель потенциально может повлиять на общий исход и/или результат лечения. Пациенты с низким уровнем приоритета находятся в стабильном состоянии, и вмешательство для них не принесет существенной пользы (в виде повышения общей выживаемости и/или качества жизни). У этих

пациентов лечение может быть отложено на время пандемии. Предположим, планируется местное лечение (хирургическое или лучевое) опухоли на ранней стадии. В этом случае врачам рекомендуется выжидательный подход ("wait and see"), который означает, что опухоль, не вызывающая никаких симптомов или проблем, тщательно контролируется, но не лечится. Также можно провести анализ ожидаемых позитивных и негативных результатов лечения (сравнение проводимых мероприятий и их последствий), с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний и возможных последствий различных вариантов хирургических вмешательств. Кроме того, при наличии соответствующей возможности, следует рассмотреть замену противоопухолевого или паллиативного лечения препаратами для внутривенного введения аналогичными средствами для перорального приема [144].

Хотя такие изменения в стандартах лечения онкологических больных уместны и необходимы, весьма вероятно, что это приведет к увеличению заболеваемости или даже смертности пациентов с онкопатологией.

Перепрофилирование противоопухолевых препаратов для лечения COVID-19: Разработка лекарств и вакцин — это медленный, сложный и дорогостоящий процесс [156]. Альтернативный подход заключается в выявлении существующих препаратов, которые можно использовать для новых терапевтических целей, например для лечения COVID-19. Это называется перепрофилированием или репозиционированием препаратов, и около 30% одобренных для применения в 2017 году препаратов являются перепрофилированными [157, 158]. Если этот подход будет успешным, то он будет очень полезен, тем более с учетом существующей срочной необходимости в препаратах для лечения COVID-19. В настоящее время проводится ряд клинических исследований применения перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 [159-162]. Между симптомами онкологических заболеваний и COVID-19 есть

некоторое сходство, поэтому использование противоопухолевых препаратов для лечения COVID-19 может помочь пациентам. Например, некоторые случаи тяжелого течения COVID-19 ассоциированы с развитием состояния, аналогичного острому респираторному дистресс-синдрому [163]. Оно возникает вследствие чрезмерного высвобождения провоспалительных цитокинов, выделяемых иммунными клетками, из-за повреждения легких, вызванного SARS-CoV-2 [164]. Этот цитокиновый шторм является одной из самых распространенных причин смерти, ассоциированных с COVID-19 [165]. Он вызывает обширное повреждение тканей и затем, в процессе их восстановления, развитие фиброза, который может привести к стойкой дисфункции органов. Некоторые противоопухолевые препараты, одобренные для применения в клинической практике, подавляют воспаление и, следовательно, могут помочь пациентам с тяжелым течением COVID-19. Одним из примеров таких препаратов является ингибитор Янус-киназы руксолитиниб, используемый для лечения миелофиброза, опухолевого поражения костного мозга, при котором нарушается нормальная продукция клеток крови [166]. Руксолитиниб подавляет активацию широкого спектра провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая ФНО α , ИФН γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, TGF β , VEGF, FGF, PDGF, GM-CSF и G-CSF [167]. Руксолитиниб назначали пациентам с тяжелым течением COVID-19 ($n=14$), имевшим высокий риск чрезмерной воспалительной реакции, состояние которых ухудшалось на фоне стандартного лечения. Медиана продолжительности лечения составила 9 дней, а медиана кумулятивной дозы — 135 мг. Пациенты, получавшие руксолитиниб, хорошо ответили на лечение, у них значительно уменьшилась выраженность воспаления и снизился уровень ассоциированных с ним лабораторных показателей, включая С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 и ферритин; кроме того, уменьшилась выраженность лимфопении. Из 14 пациен-

тов 10 выздоровели; 4 пациента, у которых не наблюдалось хорошего ответа на лечение, имели серьезные сопутствующие заболевания [168].

Другой противоопухолевый препарат, акалабрутиниб, который ингибирует передачу сигналов Брутон-тирозинкиназы (БТК), также оказался эффективным в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 [169]. Акалабрутиниб используется для лечения неходжкинской лимфомы, известной как лимфома из клеток мантии [170]. В ответ на определенные вирусные патогены, такие как SARS-CoV-2, Toll-подобные рецепторы, присутствующие на поверхности макрофагов, активируют БТК, обеспечивая врожденный иммунный ответ [169, 171]. БТК активирует сигнальный путь NF- κ B (ядерного фактора κ B), который запускает продукцию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов [172]. Ингибиторы БТК демонстрируют способность уменьшать выраженность чрезмерного воспаления и, следовательно, могут рассматриваться как одна из стратегий лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лечение акалабрутинибом пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($n=19$), получавших кислородную поддержку ($n=11$) или механическую вентиляцию легких ($n=8$), значительно повысило оксигенацию и снизило количество интубаций. Перед лечением 18 из 19 (95%) пациентов имели значительно повышенный уровень СРБ ($n=15$: СРБ >10 мг/дл, $n=4$: СРБ $=3-10$ мг/дл), ферритина сыворотки крови ($n=16$, ферритин >500 нг/мл, $n=3$: ферритин <500 нг/мл), фибриногена (>400 мг/дл, $n=10$), D-димера ($>0,5$ г/мл: $n=15$), ИЛ-6 (>15 пг/мл) и низкое абсолютное количество лимфоцитов ($n=15$: <1000 клеток/л и $n=3$: >1000 клеток/л). Акалабрутиниб вводили по 100 мг перорально через зонд для энтерального питания 2 раза в день в течение 10 дней пациентам, получавшим кислородную поддержку, и 14 дней пациентам на ИВЛ. В итоге 8 пациентов, получавших кислородную поддержку ($n=11$), 8 пациентов (75%) перестали нуждаться в дополнительном кислороде

и были выписаны, а у остальных 3 пациентов потребность в кислороде снизилась. В когорте пациентов, получавших ИВЛ, 4 пациента (50%) были успешно экстубированы, и 2 из них были выписаны. Три пациента оставались интубированными с колебаниями потребности в кислороде, и один умер после отмены поддержки. В обеих группах у тех, кто хорошо отвечал на терапию, уровни СРБ и ИЛ-6 либо снижались, либо возвращались к нормальным значениям, а показатели абсолютного количества лимфоцитов значительно повышались или приходили к норме. *Ex vivo* анализ образцов цельной крови этих пациентов ($n=3$) показал увеличение фосфорилирования БТК (Y223) в CD14+ моноцитах по сравнению со здоровыми людьми ($n=5$). Кроме того, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($n=4$) по сравнению со здоровыми людьми ($n=5$) увеличивался процент ИЛ-6+ CD14+ моноцитов, что свидетельствует об активации передачи сигналов БТК в моноцитах пациентов при развитии инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [169].

Интерферон-альфа-2b, антипролиферативное средство, обладающее также противовирусными свойствами, является еще одним препаратом, который способен оказывать положительное влияние на выздоровление пациентов с COVID-19 [173]. Интерферон-альфа-2b используется для лечения ассоциированной со СПИДом саркомы Капоши, волосатоклеточного лейкоза и меланомы [174]. Интерферон-альфа-2b связывается с рецепторами интерферона 1-го типа, включая IFNAR1 и IFNAR2c, и вызывает их димеризацию. Димеризованные рецепторы активируют два тирозиновых рецептора Янус-киназы (JAK), Jak1 и Tyk2, которые трансфосфорилируют себя и рецепторы. Фосфорилированные рецепторы связывают и активируют трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции (STAT) 1 и 2. Активированные факторы STAT димеризируют и активируют множество белков с иммуномодулирующей и противовирусной активностью [175]. Терапия интерфероном-альфа-2b снижает вирусную нагрузку и уровень ИЛ-6 и СРБ

у пациентов с COVID-19. Лечение пациентов ($n=77$) только интерфероном-альфа-2b или интерфероном-альфа-2b в комбинации с противовирусным препаратом широкого спектра действия арбидолом приводило к элиминации вируса в среднем через 20,3 и 21,1 дня, соответственно, по сравнению со средним значением 27,9 дня в группе, получавшей только арбидол. Уровни циркулирующих ИЛ-6 и СРБ в группе лечения арбидолом были выше, чем у пациентов, получавших только интерферон или интерферон в комбинации с арбидолом. Это говорит о том, что интерферон-альфа-2b может оказывать положительные эффекты при COVID-19, снижая вирусную нагрузку и уменьшая выраженность клинических проявлений. Следует отметить, что у пациентов в данном исследовании не было респираторного дистресс-синдрома, который требовал бы длительной кислородной поддержки или интубации, что свидетельствует о средней степени тяжести COVID-19 [175]. Кроме того, показано, что интерферон-альфа-2b в сочетании с арбидолом ускоряет разрешение пневмонии и значительно улучшает картину легких при компьютерной томографии у пациентов с легким течением COVID-19 [176]. Проводятся клинические исследования применения интерферона-альфа-2b в сочетании с ринтатолимодом для лечения COVID-19 легкой или средней степени тяжести у онкологических больных (NCT04379518).

Другой противовирусный препарат ремдесивир, пролекарство, превращающееся в аналог нуклеотидов, который ингибирует вирусные РНК-полимеразы, показал многообещающие результаты использования при COVID-19 в большом количестве исследований [177-181]. Ремдесивир не является противоопухолевым препаратом и также не был одобрен FDA для лечения или профилактики каких-либо заболеваний до пандемии COVID-19. Тем не менее, важно упомянуть ремдесивир в данном обзоре, поскольку FDA выдало разрешение на экстренное использование ремдесивира для лечения всех

госпитализированных пациентов с COVID-19 [182]. Применение ремдесивира у пациентов с COVID-19 значительно улучшает клинический исход [177]. Из 53 пациентов, получавших ремдесивир, у 68% потребность в кислороде снизилась в течение периода наблюдения, медиана которого составила 18 дней. У всех пациентов ($n=12$), получавших низкопоточный дополнительный кислород или неинвазивную кислородную поддержку, наблюдалось улучшение состояния. Более того, на момент завершения исследования, 47% пациентов были выписаны (24% пациентов получали инвазивную ИВЛ, а 89% — неинвазивную кислородную поддержку). После завершения лечения 13% пациентов умерли, летальность была высокой у пожилых пациентов (> 70 лет) и у тех, кто находился на инвазивной ИВЛ [177]. Beigel и соавт. сообщили об аналогичных результатах в своем клиническом исследовании внутривенного применения ремдесивира у взрослых пациентов ($n=538$), госпитализированных с COVID-19 [181]. Лечение ремдесивиром значительно сократило время выздоровления у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Среднее время выздоровления пациентов, получавших ремдесивир, составило 11 дней, а летальность — 7% к 14 дням после включения в исследование [181]. Кроме того, клиническое исследование, проведенное Gilead Sciences, показало, что у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, клиническое выздоровление наступало быстрее, а риск смерти снизился на 62% по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение [178]. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования, посвященные изучению эффектов ремдесивира при лечении COVID-19 [183, 184].

В заключение следует отметить, что применяемые на момент написания данной публикации в клинической практике подходы к лечению включают профилактику инфекции и обеспечение поддерживающей

терапии, такой как кислородная поддержка и искусственная вентиляция легких, а также некоторые экспериментальные препараты. Противоопухолевые препараты могут быть использованы для лечения воспаления, дисфункции иммунной системы и подавления размножения вирусов; они являются безопасными и эффективными. Поэтому перепрофилирование лекарств, применяющихся при онкопатологии, может быть разумным выбором при лечении COVID-19 — заболевания, которое быстро распространяется и создает хаос во всем мире. В таблице 3 приведены противоопухолевые препараты, которые используются при COVID-19 в качестве экспериментального лечения.

Выводы и дальнейшие перспективы: Пандемия COVID-19 представляет собой угрозу для здоровья людей во всем мире. Как уже было отмечено выше, не существует общепризнанных утвержденных методов лечения COVID-19. Поэтому широкомасштабные исследования могли бы помочь найти молекулы препаратов, которые позволят эффективно бороться с развитием пандемии. До сих пор остается неизвестным, почему определенные пациенты по-разному реагируют на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. По сравнению со здоровыми людьми в общей популяции пациенты с сопутствующей патологией, такой как онкологические заболевания, более подвержены тяжелому течению COVID-19. Поэтому онкологические больные должны быть особенно осторожны, а медицинские учреждения должны совершенствовать планы мероприятий, направленных на смягчение неблагоприятных последствий пандемии COVID-19 для уязвимых групп населения, к которым относятся пациенты со злокачественными новообразованиями. Следует рассматривать возможность рекомендовать отсрочку химиотерапии или хирургического вмешательства, интенсивное лечение, усиление мер личной защиты, использование средств телекоммуникации и особые стратегии лечения онкологических пациентов

Таблица 3

**Переопрофилированные противоопухолевые препараты
в клинических исследованиях по лечению COVID-19**

Противоопухолевые препараты	Онкологические заболевания, являющиеся зарегистрированным показанием	Механизм действия	Клинические исследования применения при COVID-19
Дювелизид	Хронический лимфолейкоз и мелкоклеточная лимфома	Ингибитор дельта- и гамма-изоформ фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [202]	Доза: 25 мг 2 раза в день в течение 10 дней. ИИ: NCT04372602
Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота)	Нейробластома	Точный механизм неизвестен. Индуцирует апоптоз и остановку клеточного цикла [203-208]	Доза: 0,5 мг/кг/сут в 2 приема внутрь в течение одного месяца. ИИ: NCT04361422
Децитабин	Миелодиспластический синдром	Препарат, гипометилирующий ДНК. Является ингибитором ДНК-метилтрансфераз [209]	Доза: 10 мг/м ² поверхности тела внутривенно в течение 5 дней. ИИ: NCT04482621
Дексаметазон	Дексаметазон используется в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения лейкозов и лимфом	Противовоспалительное и иммуносупрессивное. Ингибирует экспрессию медиаторов воспаления [210]	Доза: 20 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг внутривенно ежедневно в течение 4 дней. ИИ: NCT04325061
Этопозид	Многочисленные онкологические заболевания, включая рак яичка и легкого, лимфомы, лейкозы, нейробластома и рак яичников	Образует стабильный комплекс с ДНК и ферментом топоизомеразой II. Предотвращает репарацию топоизомеразой II и индуцирует разрывы двухцепочечной ДНК [211]	Доза: 150 мг/м ² поверхности тела в сутки внутривенно в 1-й и 4-й день. Если у пациента наблюдается положительный эффект, но развиваются симптомы цитокинового шторма, лечение продолжают на 8-й, 11-й, 18-й и 25-й дни. ИИ: NCT04394416
Иматиниба мезилат	Острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, гастроинтестинальные стромальные опухоли и миелодиспластический синдром	Ингибитор тирозинкиназы. Ингибирует bcr-abl тирозинкиназу [212]	Доза: 400 мг в день, перорально в течение 14 дней. ИИ: NCT04394416
Интерлейкин 2 (ИЛ-2)	Метастатическая почечно-клеточная карцинома и меланома	Активирует CD8+ Т- и NK-клетки [213]	Доза: подкожные инъекции 1 раз в день в течение 10 дней. ИИ: NCT04357444
Нинтеданиб	Немелкоклеточный рак легкого	Связывается с АТФ-связывающим «карманом» рецепторов фактора роста фибробластов, фактора роста тромбоцитов и фактора роста эндотелия сосудов, что приводит к блокированию аутофосфорилирования этих рецепторов и нижестоящих сигнальных каскадов	Доза: по 1 капсуле (150 мг) 2 раза в день, с интервалом около 12 часов, в течение 8 недель. ИИ: NCT04338802
Леналидомид	Миелодиспластический синдром, множественная миелома и лимфома мантийной зоны	Подавляет пролиферацию клеток, ангиогенез и стимулирует иммунный ответ. Ингибирует циклооксигеназу-2 (COX-2). Способствует убиквитинированию транскрипционных факторов IKZF1 и IKZF3 [214, 215]	Доза: по 1 капсуле (5 мг) в сутки перорально в 1-й, 3-й и 5-й дни в комбинации с профилактической дозой низкомолекулярного гепарина. ИИ: NCT04361643
Преднизолон	Острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы	Ингибирует NF-κB и другие провоспалительные транскрипционные факторы [216]	Доза: перорально 0,75 мг/кг/сут в течение 5 дней, затем 20 мг/сут еще 5 дней. ИИ: NCT04344288

Тамоксифен	Рак молочной железы	Связывается с рецептором эстрогенов и блокирует пролиферативные эффекты, ассоциированные с его активацией [217]	Доза: 20 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней. ИИ: NCT04389580
Занубрутиниб	Лимфома мантийной зоны	Связывает и ингибирует активность тирозинкиназы Брутона (BTK) [218]	Доза: 320 мг (4 x 80 мг) в капсулах перорально один раз в день до 28 дней. ИИ: NCT04382586
Метотрексат	Различные виды опухолей, включая рак молочной железы, распространенные формы опухолей головы и шеи, легкого, желудка и системы крови	Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе нуклеотидов, используемых в синтезе нуклеиновых кислот, в том числе дигидрофолатредуктазу, что приводит к истощению запаса нуклеотидов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот [219]	Доза повышается поэтапно: Фаза 1: 20 мг в неделю в течение 4 недель. Фаза 2: 30 мг в неделю в течение 4 недель. Фаза 3: 40 мг в неделю в течение 4 недель. ИИ: NCT04352465
Проксалутамид	Рак предстательной железы	Антагонист рецепторов андрогенов [220]	Доза: 200 мг в сочетании со стандартным лечением или в сочетании с 200 мкг/кг ивермектина и 500 мг азитромицина один раз в день. ИИ: NCT04446429
Дутастерид	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Препарат ингибирует фермент 5 α -редуктазу, который превращает тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ) и снижает его уровень [221]	Доза: 0,5 мг в сочетании со стандартным лечением или в сочетании с 200 мкг/кг ивермектина и 500 мг азитромицина один раз в день. ИИ: NCT04446429
Ремдесивир	Не является противоопухолевым препаратом	Пролекарство, активное вещество представляет собой аналог нуклеотида, который ингибирует вирусные РНК-полимеразы [222]	Доза: 100-200 мг в сочетании со стандартным лечением или без него (ИИ: NCT04292899 и NCT04292730) или в сочетании с другими препаратами, включая тоцилизумаб (ИИ: NCT04409262), ГХХ (ИИ: NCT04345419), барицитиниб (ИИ: NCT04401579)

ИИ: идентификатор исследования (идентификатор на вебсайте ClinicalTrials.gov)

с COVID-19. Несмотря на все успехи современной медицины, пандемия новой коронавирусной инфекции распространилась по всему миру, и в будущем может появиться много других межвидовых инфекций. Следовательно, также важно наблюдать за другими вирусами, чтобы повысить нашу готовность к возможным новым эпидемиям.

Благодарности: Авторы хотели бы поблагодарить Джеффри Паттерсона из Медицинского центра Университета Небраски, Омаха, Небраска, за помощь в редактировании.

Рисунки были подготовлены с использованием инструментов EazyDraw и BioRender.com.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Лаборатория доктора Чаллагундла полностью или частично поддерживается грантом NIH/NCI 1K22CA197074; грантами Buffet Pilot & Pediatric Cancer Research в UNMC, LB506 (NE state DHHS); Фондом исследований лейкозов, LB506 (NE state DHHS) и стартап-грантами Кафедры биохимии и молекулярной биологии.

С.Н.Б. заявил о получении финансирования в рамках 5P30-CA036727-33.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. **2020**;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. **2020**;382(10):929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191

3. Cohen J, Normile D. *New SARS-like virus in China triggers alarm*. Science. **2020**;367(6475):234-235. DOI: 10.1126/science.367.6475.234
4. Rothan HA, Byraredy SN. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. J Autoimmun. **2020**;109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Singu S, Acharya A, Challagundla K, Byraredy SN. *Impact of Social Determinants of Health on the Emerging COVID-19 Pandemic in the United States*. Front Public Health. **2020**;8:406. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00406
6. Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. *Progress in Exosome Isolation Techniques*. Theranostics. **2017**;7(3):789-804. DOI: 10.7150/thno.18133
7. Liu J, Liao X, Qian S, et al. *Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020*. Emerg Infect Dis. **2020**;26(6):1320-1323. DOI: 10.3201/eid2606.200239
8. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet. **2020**;395(10223):514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
9. Li Q, Guan X, Wu P, et al. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med. **2020**;382(13):1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
10. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. *Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care*. Sci Rep. **2020**;10(1):12732. DOI: 10.1038/s41598-020-69286-3
11. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. *Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage*. Science. **1984**;224(4653):1121-1124. DOI: 10.1126/science.6719137
12. Cholanteril G, Podboy A, Aivaliotis VI, et al. *High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California*. Gastroenterology. **2020**;159(2):775-777. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.008
13. Liu F, Zhang Q, Huang C, et al. *CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients*. Theranostics. **2020**;10(12):5613-5622. DOI: 10.7150/thno.45985
14. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. *CT Scans of Patients with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia*. Theranostics. **2020**;10(10):4606-4613. DOI: 10.7150/thno.45016
15. Huang C, Wang Y, Li X, 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
16. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julán A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. Lancet Child Adolesc Health. **2020**;4(9):653-661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
17. Cao J, Zheng Y, Luo Z, et al. *Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease*. Theranostics. **2020**;10(21):9663-9673. DOI: 10.7150/thno.47980
18. Tersalvi G, Veronese G, Winterton D. *Emerging evidence of myocardial injury in COVID-19: A path through the smoke*. Theranostics. **2020**;10(21):9888-9889. DOI: 10.7150/thno.50788
19. Dai M, Liu D, Liu M, et al. *Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak*. Cancer Discov. **2020**;10(6):783-791. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
20. Li Y, Han X, Alwalid O, et al. *Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: A retrospective study*. Diabetes Res Clin Pract. **2020**;166:108299. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108299
21. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. *COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives*. Nat Rev Cardiol. **2020**;17(9):543-558. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
22. *What's New in the Guidelines*. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>.

23. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect. **2020**;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
24. Wang H, Li X, Li T, et al. *The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **2020**;39(9):1629-1635. DOI: 10.1007/s10096-020-03899-4
25. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell. **2020**;181(2):281-292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
26. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. *Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus*. J Virol. **2020**;94(7):e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
27. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, et al. *The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients*. Sci Immunol. **2020**;5(48):eabc8413. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc8413
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. *A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells*. Mol Cell. **2020**;78(4):779-784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022
29. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. Science. **2020**;367(6483):1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
30. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nat Med. **2020**;26(4):450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
31. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, et al. *Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner*. PLoS Pathog. **2014**;10(11):e1004502. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004502
32. Milewska A, Nowak P, Owczarek K, et al. *Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell*. J Virol. **2018**;92(3):e01933-17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
33. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. *Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site*. iScience. **2020**;23(6):101212. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101212
34. Bagdonaite I, Wandall HH. *Global aspects of viral glycosylation*. Glycobiology. **2018**;28(7):443-467. DOI: 10.1093/glycob/cwy021
35. Cook JD, Lee JE. *The secret life of viral entry glycoproteins: moonlighting in immune evasion*. PLoS Pathog. **2013**;9(5):e1003258. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003258
36. Tse LV, Hamilton AM, Friling T, Whittaker GR. *A novel activation mechanism of avian influenza virus H9N2 by furin*. J Virol. **2014**;88(3):1673-1683. DOI: 10.1128/JVI.02648-13
37. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. *Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2*. Infect Genet Evol. **2020**;83:104351. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104351
38. Graham RL, Sparks JS, Eckerle LD, et al. *SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis*. Virus Res. **2008**;133(1):88-100. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.017
39. Forni D, Cagliani R, Mozzi A, et al. *Extensive Positive Selection Drives the Evolution of Nonstructural Proteins in Lineage C Betacoronaviruses*. J Virol. **2016**;90(7):3627-3639. DOI: 10.1128/JVI.02988-15
40. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, et al. *COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis*. J Med Virol. **2020**;92(6):584-588. DOI: 10.1002/jmv.25719
41. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, et al. *Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant*. J Transl Med. **2020**;18(1):179. DOI: 10.1186/s12967-020-02344-6
42. Wang C, Liu Z, Chen Z, et al. *The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis*. J Med Virol. **2020**;92(6):667-674. DOI: 10.1002/jmv.25762
43. Kang DH, Weaver MT, Park NJ, et al. *Significant impairment in immune recovery after cancer treatment*. Nurs Res. **2009**;58(2):105-114. DOI: 10.1097/NNR.0b013e31818fcedd

44. Wu MY, Li CJ, Yiang GT, et al. *Molecular Regulation of Bone Metastasis Pathogenesis*. Cell Physiol Biochem. **2018**;46(4):1423-1438. DOI: 10.1159/000489184
45. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, et al. *Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate?* Lung Cancer. **2020**;146:19-22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034
46. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. *Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China*. Ann Oncol. **2020**;31(7):894-901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
47. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. *Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study*. Lancet. **2020**;395(10241):1907-1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
48. Liang W, Guan W, Chen R, et al. *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. Lancet Oncol. **2020**;21(3):335-337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
49. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. *Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy*. JAMA. **2020**;323(18):1775-1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
50. Trapani D, Marra A, Curigliano G. *The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region*. Eur J Cancer. **2020**;132:199-206. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.017
51. Park JR, Bagatell R, London WB, et al. *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma*. Pediatr Blood Cancer. **2013**;60(6):985-993. DOI: 10.1002/pbc.24433
52. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. *Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System*. Cancer Discov. **2020**;10(7):935-941. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
53. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, et al. *COVID-19 mortality in cancer patients in a Madrid hospital during the first 3 weeks of the epidemic*. Med Clin (Engl Ed). **2020**;155(5):202-204. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.05.012
54. Rugge M, Zorzi M, Guzzinati S. *SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer*. Nat Cancer. **2020**;1(8):784-788. DOI: 10.1038/s43018-020-0104-9
55. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. *COVID-19 in patients with lung cancer*. Ann Oncol. **2020**;31(10):1386-1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007
56. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. *COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study*. Lancet Oncol. **2020**;21(7):914-922. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30314-4
57. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study*. Lancet Haematol. **2020**;7(10):e737-e745. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
58. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. *Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies*. Eur J Haematol. **2020**;105(5):597-607. DOI: 10.1111/ejh.13493
59. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, et al. *COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area*. Breast Cancer Res. **2020**;22(1):55. DOI: 10.1186/s13058-020-01293-8
60. Aries JA, Davies JK, Auer RL, et al. *Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients*. Br J Haematol. **2020**;190(2):e64-e67. DOI: 10.1111/bjh.16852
61. Lan J, Ge J, Yu J, et al. *Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor*. Nature. **2020**;581(7807):215-220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
62. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell. **2020**;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
63. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. *ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system*. Trends Endocrinol Metab. **2004**;15(4):166-169. DOI: 10.1016/j.tem.2004.03.001

64. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.* J Pathol. **2004**;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570
65. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. *ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome.* J Microbiol Immunol Infect. **2020**;53(3):425-435. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.04.015
66. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. *Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation.* Aging Cell. **2020**;19(7):e13168. DOI: 10.1111/accel.13168
67. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.* Nature. **2020**;579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
68. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. *Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.* Proc Natl Acad Sci U S A. **2020**;117(21):11727-11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
69. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, et al. *Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism.* Hypertension. **2014**;64(6):1368-1375. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743
70. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. *Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging.* EMBO Mol Med. **2010**;2(7):247-257. DOI: 10.1002/emmm.201000080
71. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents.* N Engl J Med. **2020**;383(4):334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
72. Zong H, Yin B, Zhou H, et al. *Loss of angiotensin-converting enzyme 2 promotes growth of gallbladder cancer.* Tumour Biol. **2015**;36(7):5171-5177. DOI: 10.1007/s13277-015-3171-2
73. Yu C, Tang W, Wang Y, et al. *Downregulation of ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry.* Cancer Lett. **2016**;376(2):268-277. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.006
74. Zhou L, Zhang R, Yao W, et al. *Decreased expression of angiotensin-converting enzyme 2 in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with tumor progression.* Tohoku J Exp Med. **2009**;217(2):123-131. DOI: 10.1620/tjem.217.123
75. Xu J, Fan J, Wu F, et al. *The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer.* Front Physiol. **2017**;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276
76. Qian YR, Guo Y, Wan HY, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates the metastasis of non-small cell lung cancer through inhibition of epithelial-mesenchymal transition.* Oncol Rep. **2013**;29(6):2408-2414. DOI: 10.3892/or.2013.2370
77. Stewart CA, Gay CM, Ramkumar K, et al. *SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models.* bioRxiv. **2020**;Version 1: Preprint. 2020 May 29
78. Yang J, Li H, Hu S, Zhou Y. *ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19.* Aging (Albany NY). **2020**;12(8):6518-6535. DOI: 10.18632/aging.103100
79. Ehrlich M. *DNA hypomethylation in cancer cells.* Epigenomics. **2009**;1(2):239-259. DOI: 10.2217/epi.09.33
80. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. *The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis.* Cancer Discov. **2014**;4(11):1310-1325. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010
81. Wang Q, Li W, Liu XS, et al. *A hierarchical network of transcription factors governs androgen receptor-dependent prostate cancer growth.* Mol Cell. **2007**;27(3):380-392. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.041
82. Shaw GL, Whitaker H, Corcoran M, et al. *The Early Effects of Rapid Androgen Deprivation on Human Prostate Cancer.* Eur Urol. **2016**;70(2):214-218. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.042

83. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. *Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532)*. Ann Oncol. **2020**;31(8):1040-1045. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
84. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>
85. Burgueño JF, Reich A, Hazime H, et al. *Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD*. Inflamm Bowel Dis. **2020**;26(6):797-808. DOI: 10.1093/ibd/izaa085
86. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. *TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes*. Sci Immunol. **2020**;5(47):eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
87. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. *Focus on the Crosstalk between COVID-19 and Urogenital Systems*. J Urol. **2020**;204(1):7-8. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068
88. Vaarala MH, Porvari K, Kyllönen A, et al. *The TMPRSS2 gene encoding transmembrane serine protease is overexpressed in a majority of prostate cancer patients: detection of mutated TMPRSS2 form in a case of aggressive disease*. Int J Cancer. **2001**;94(5):705-710. DOI: 10.1002/ijc.1526
89. Bahmad HF, Abou-Kheir W. *Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis. **2020**;23(4):561-563. DOI: 10.1038/s41391-020-0262-y
90. <https://covid19.who.int>
91. Spitz R, Hero B, Simon T, Berthold F. *Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4S neuroblastoma*. Clin Cancer Res. **2006**;12(11 Pt 1):3368-3373. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2495
92. Xu PP, Tian RH, Luo S, et al. *Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study*. Theranostics. **2020**;10(14):6372-6383. DOI: 10.7150/thno.46833
93. Spitz R, Hero B, Westermann F, et al. *Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations*. Genes Chromosomes Cancer. **2002**;34(3):299-305. DOI: 10.1002/gcc.10070
94. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview>
95. Datta PK, Liu F, Fischer T, et al. *SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy*. Theranostics. **2020**;10(16):7448-7464. DOI: 10.7150/thno.48076
96. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. *SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes*. Nat Med. **2020**;26(5):681-687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
97. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. *Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools*. Virol Sin. **2020**;35(3):266-271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4
98. Tian S, Hu W, Niu L, et al. *Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer*. J Thorac Oncol. **2020**;15(5):700-704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
99. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study*. Lancet Oncol. **2020**;21(7):893-903. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30309-0
100. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. *Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Front Immunol. **2020**;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
101. McDermott DF, Atkins MB. *PD-1 as a potential target in cancer therapy*. Cancer Med. **2013**;2(5):662-673. DOI: 10.1002/cam4.106
102. Vanni G, Materazzo M, Pellicciaro M, et al. *Breast Cancer and COVID-19: The Effect of Fear on Patients' Decision-making Process*. In Vivo. **2020**;34(3 Suppl):1651-1659. DOI: 10.21873/invivo.11957
103. Ñamendys-Silva SA. *Respiratory support for patients with COVID-19 infection*. Lancet Respir Med. **2020**;8(4):e18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30110-7

104. Ledford H. *Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives*. Nature. **2020**;582(7813):469. DOI: 10.1038/d41586-020-01824-5
105. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. *Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19*. Int J Infect Dis. **2020**;97:396-403. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.099
106. Rosa SGV, Santos WC. *Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment*. Rev Panam Salud Publica. **2020**;44:e40. DOI: 10.26633/RPSP.2020.40
107. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. *Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review*. Cochrane Database Syst Rev. **2020**;7(7):CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub2
108. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. *Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report*. Ann Oncol. **2020**;31(7):961-964. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300
109. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. *Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus*. J Virol. **2020**;94(7):e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
110. Fox RI. *Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug*. Semin Arthritis Rheum. **1993**;23(2 Suppl 1):82-91. DOI: 10.1016/s0049-0172(10)80012-5
111. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. *Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond*. EMBO Mol Med. **2020**;12(8):e12476. DOI: 10.15252/emmm.202012476
112. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, et al. *Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders*. Blood. 2011;118(12):3263-3272. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329060
113. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. *A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option*. J Med Virol. **2020**;92(6):556-563. DOI: 10.1002/jmv.25729
114. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. *Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study*. Cancer Discov. **2020**;10(10):1514-1527. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941
115. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(25):2411-2418. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
116. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. *Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State*. JAMA. **2020**;323(24):2493-2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
117. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. *Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;383(21):2030-2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
118. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
119. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
120. Merad M, Martin JC. *Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages*. Nat Rev Immunol. **2020**;20(6):355-362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
121. Xu X, Han M, Li T, et al. *Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2020**;117(20):10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
122. Liu J, Wan M, Lyon CJ, Hu TY. *Nanomedicine therapies modulating Macrophage Dysfunction: a potential strategy to attenuate Cytokine Storms in severe infections*. Theranostics. **2020**;10(21):9591-9600. DOI: 10.7150/thno.47982
123. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Rheumatol. **2020**;2(8):e474-e484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9

124. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. *Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study*. Eur J Intern Med. **2020**;76:43-49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021
125. Magee DJ, Jhanji S, Poulogiannis G, et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence*. Br J Anaesth. **2019**;123(2):e412-e423. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.028
126. Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and cancer*. Nature. **2002**;420(6917):860-867. DOI: 10.1038/nature01322
127. Renner A, Marth K, Patocka K, Pohl W. *COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab - a case study*. J Asthma. **2021**;58(9):1270-1272. DOI: 10.1080/02770903.2020.1781165
128. García-Moguel I, Díaz Campos R, Alonso Charterina S, et al. *COVID-19, severe asthma, and biologics*. Ann Allergy Asthma Immunol. **2020**;125(3):357-359.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2020.06.012
129. Kaplan SS, Hicks CB. *Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection*. Expert Opin Pharmacother. **2005**;6(9):1573-1585. DOI: 10.1517/14656566.6.9.1573
130. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
131. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. *Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet. **2020**;395(10238):1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
132. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report*. N Engl J Med. **2020**: Published on July 17, 2020.
133. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*. Int J Oral Sci. **2020**;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
134. Cook AM, McDonnell AM, Lake RA, Nowak AK. *Dexamethasone co-medication in cancer patients undergoing chemotherapy causes substantial immunomodulatory effects with implications for chemo-immunotherapy strategies*. Oncoimmunology. **2015**;5(3):e1066062. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1066062
135. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, et al. *The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer*. Cancer Cell. **2020**;37(6):738-741. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.018
136. Ceschi A, Nosedà R, Palin K, Verhamme K. *Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database*. Front Pharmacol. **2020**;11:557. DOI: 10.3389/fphar.2020.00557
137. Lu R, Zhao X, Li J, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet. **2020**;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
138. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. *Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong*. J Clin Microbiol. **2006**;44(6):2063-2071. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
139. Kumar D, Dey T. *Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: A perspective*. J Glob Health. **2020**;10(1):010367. DOI: 10.7189/jogh.10.010367
140. Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, et al. *Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan*. JAMA Netw Open. **2020**;3(8):e2017271. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17271
141. Rajkumar RP. *COVID-19 and mental health: A review of the existing literature*. Asian J Psychiatr. **2020**;52:102066. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102066
142. Ochoa Arnedo C, Sánchez N, Sumalla EC, Casellas-Grau A. *Stress and Growth in Cancer: Mechanisms and Psychotherapeutic Interventions to Facilitate a Constructive Balance*. Front Psychol. **2019**;10:177. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00177

143. Tsamakidis K, Triantafyllis AS, Tsiptsios D, et al. *COVID-19 related stress exacerbates common physical and mental pathologies and affects treatment (Review)*. Exp Ther Med. **2020**;20(1):159-162. DOI: 10.3892/etm.2020.8671
144. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
145. Richards M, Anderson M, Carter P, et al. *The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care*. Nat Cancer. **2020**;1(6):565-567. DOI: 10.1038/s43018-020-0074-y
146. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. *Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium*. Breast Cancer Res Treat. **2020**;181(3):487-497. DOI: 10.1007/s10549-020-05644-z
147. Shinder BM, Patel HV, Sterling J, et al. *Urologic oncology surgery during COVID-19: a rapid review of current triage guidance documents*. Urol Oncol. **2020**;38(7):609-614. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.017
148. Verma R, Foster RE, Horgan K, et al. *Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer*. Breast Cancer Res. **2016**;18(1):10. DOI: 10.1186/s13058-015-0669-x
149. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancer-treatment-supportive-care>
150. Payne K. *Ethical issues related to pandemic flu planning and response*. AACN Adv Crit Care. **2007**;18(4):356-360. DOI: 10.1097/01.AACN.0000298627.07535.76
151. Adams DP. *Wartime bureaucracy and penicillin allocation: the Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, 1942-44*. J Hist Med Allied Sci. **1989**;44(2):196-217. DOI: 10.1093/jhmas/44.2.196
152. Rosenbaum L. *Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line*. N Engl J Med. **2020**;382(20):1873-1875. DOI: 10.1056/NEJMp2005492
153. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. *Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China*. JAMA Netw Open. **2020**;3(4):e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
154. Monaghesh E, Hajizadeh A. *The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence*. BMC Public Health. **2020**;20(1):1193. DOI: 10.1186/s12889-020-09301-4
155. Lesslie M, Parikh JR. *Implementing a Multidisciplinary Tumor Board in the Community Practice Setting*. Diagnostics (Basel). **2017**;7(4):55. DOI: 10.3390/diagnostics7040055
156. Wein W. *Drug development: successes, problems and pitfalls-the industry perspective*. ESMO Open. **2016**;1(1):e000033. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000033
157. Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. *Changing Trends in Computational Drug Repositioning*. Pharmaceuticals (Basel). **2018**;11(2):57. DOI: 10.3390/ph11020057
158. Kale VP, Habib H, Chitren R, et al. *Old drugs, new uses: Drug repurposing in hematological malignancies*. Semin Cancer Biol. **2021**;68:242-248. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.005
159. Zhou Y, Hou Y, Shen J, et al. *Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2*. Cell Discov. **2020**;6:14. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3
160. Fan HH, Wang LQ, Liu WL, et al. *Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model*. Chin Med J (Engl). **2020**;133(9):1051-1056. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797
161. Li G, De Clercq E. *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Nat Rev Drug Discov. **2020**;19(3):149-150. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
162. Liu X, Liu C, Liu G, et al. *COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination*. Theranostics. **2020**;10(17):7821-7835. DOI: 10.7150/thno.47987
163. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. *Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study*. Am J Respir Crit Care Med. **2020**;201(11):1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC

164. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. *SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease*. Cytokine Growth Factor Rev. **2020**;54:62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
165. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. *The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far*. Front Immunol. **2020**;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446
166. Mascarenhas J, Hoffman R. *Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis*. Clin Cancer Res. **2012**;18(11):3008-3014. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145
167. Lussana F, Rambaldi A. *Inflammation and myeloproliferative neoplasms*. J Autoimmun. **2017**;85:58-63. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.010
168. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. *The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation*. Leukemia. **2020**;34(7):1805-1815. DOI: 10.1038/s41375-020-0891-0
169. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. *Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19*. Sci Immunol. **2020**;5(48):eabd0110. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd0110
170. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/acalabrutinib-fda-mantle-cell-lymphoma>
171. Lee KG, Xu S, Kang ZH, et al. *Bruton's tyrosine kinase phosphorylates Toll-like receptor 3 to initiate antiviral response*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2012**;109(15):5791-5796. DOI: 10.1073/pnas.1119238109
172. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, et al. *Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity*. Front Immunol. **2017**;8:1454. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01454
173. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. *Interferon- α 2b Treatment for COVID-19*. Front Immunol. **2020**;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
174. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. *Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E*. Nature. **1992**;357(6377):420-422. DOI: 10.1038/357420a0
175. Asmana Ningrum R. *Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment*. Scientifica (Cairo). **2014**;2014:970315. DOI: 10.1155/2014/970315
176. Xu P, Huang J, Fan Z, et al. *Arbidol/IFN- α 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study*. Microbes Infect. **2020**;22(4-5):200-205. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.012
177. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(24):2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
178. Morton JJ, Bird G, Refaeli Y, Jimeno A. *Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap*. Cancer Res. **2016**;76(21):6153-6158. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260
179. Jiang Y, Chen D, Cai D, et al. *Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis*. J Med Virol. **2021**;93(2):1171-1174. DOI: 10.1002/jmv.26443
180. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. *Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2*. Nature. **2020**;585(7824):273-276. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
181. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report*. N Engl J Med. **2020**;383(19):1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
182. Szabo G, Momen-Heravi F. *Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. **2017**;14(8):455-466. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.71
183. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. *A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19*. Drug Des Devel Ther. **2020**;14:3215-3222. DOI: 10.2147/DDDT.S261154
184. Neogi U, Hill KJ, Ambikan AT, et al. *Feasibility of Known RNA Polymerase Inhibitors as Anti-SARS-CoV-2 Drugs*. Pathogens. **2020**;9(5):320. DOI: 10.3390/pathogens9050320
185. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
186. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6
187. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. *Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China*. Cell Host Microbe. **2020**;27(3):325-328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001

188. Zhou H, Chen X, Hu T, et al. *A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein*. *Curr Biol*. **2020**;30(11):2196-2203.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2020.05.023
189. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. *Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City*. *Ann Oncol*. **2020**;31(8):1088-1089. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
190. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. *Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. *BMJ*. **2020**;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
191. Meng Y, Lu W, Guo E, et al. *Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis*. *J Hematol Oncol*. **2020**;13(1):75. DOI: 10.1186/s13045-020-00907-0
192. Rogado J, Obispo B, Pangua C, et al. *Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid*. *Clin Transl Oncol*. **2020**;22(12):2364-2368. DOI: 10.1007/s12094-020-02381-z
193. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. *Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US*. *JAMA Intern Med*. **2020**;180(11):1436-1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596
194. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. *Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study*. *Lancet Oncol*. **2020**;21(7):904-913. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7
195. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. *COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study*. *Lancet Oncol*. **2020**;21(10):1309-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3
196. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. *COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study*. *Lancet*. **2020**;395(10241):1919-1926. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
197. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. *Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer*. *Nat Med*. **2020**;26(8):1218-1223. DOI: 10.1038/s41591-020-0979-0
198. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. *Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience*. *Blood*. **2020**;136(10):1134-1143. DOI: 10.1182/blood.2020006965
199. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, et al. *Clinical Characteristics and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italian Pediatric Oncology Patients: A Study From the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica*. *J Pediatric Infect Dis Soc*. **2020**;9(5):530-534. DOI: 10.1093/jpids/piaa088
200. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, et al. *Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe*. *Cancers (Basel)*. **2020**;12(7):1841. DOI: 10.3390/cancers12071841
201. Patel VG, Zhong X, Liaw B, et al. *Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19?* *Ann Oncol*. **2020**;31(10):1419-1420. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.023
202. Flinn IW, O'Brien S, Kahl B, et al. *Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ , γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies*. *Blood*. **2018**;131(8):877-887. DOI: 10.1182/blood-2017-05-786566
203. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. *13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes*. *J Invest Dermatol*. **2006**;126(10):2178-2189. DOI: 10.1038/sj.jid.5700289
204. Gunda V, Pathania AS, Chava S, et al. *Amino Acids Regulate Cisplatin Insensitivity in Neuroblastoma*. *Cancers (Basel)*. **2020**;12(9):2576. DOI: 10.3390/cancers12092576
205. Mahapatra S, Challagundla KB. *Cancer, Neuroblastoma*. *StatPearls*. Treasure Island (FL). **2020**

206. Chava S, Reynolds CP, Pathania AS, et al. *miR-15a-5p, miR-15b-5p, and miR-16-5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma*. Mol Oncol. **2020**;14(1):180-196. DOI: 10.1002/1878-0261.12588
207. Challagundla KB, Wise PM, Neviani P, et al. *Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy*. J Natl Cancer Inst. **2015**;107(7):djv135. DOI: 10.1093/jnci/djv135
208. Mudgapalli N, Shaw BP, Chava S, Challagundla KB. *The Transcribed-Ultra Conserved Regions: Novel Non-Coding RNA Players in Neuroblastoma Progression*. Noncoding RNA. **2019**;5(2):39. DOI: 10.3390/ncrna5020039
209. Yan P, Frankhouser D, Murphy M, et al. *Genome-wide methylation profiling in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia*. Blood. **2012**;120(12):2466-2474. DOI: 10.1182/blood-2012-05-429175
210. Abraham SM, Lawrence T, Kleiman A, et al. *Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1*. J Exp Med. **2006**;203(8):1883-1889. DOI: 10.1084/jem.20060336
211. Montecucco A, Zanetta F, Biamonti G. *Molecular mechanisms of etoposide*. EXCLI J. **2015**;14:95-108. DOI: 10.17179/excli2015-561
212. Iqbal N, Iqbal N. *Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer*. Chemother Res Pract. **2014**;2014:357027. DOI: 10.1155/2014/357027
213. Jiang T, Zhou C, Ren S. *Role of IL-2 in cancer immunotherapy*. Oncoimmunology. **2016**;5(6):e1163462. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1163462
214. Fink EC, Ebert BL. *The novel mechanism of lenalidomide activity*. Blood. **2015**;126(21):2366-2369. DOI: 10.1182/blood-2015-07-567958
215. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. *Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies*. J Hematol Oncol. **2009**;2:36. DOI: 10.1186/1756-8722-2-36
216. Yamamoto Y, Gaynor RB. *Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer*. J Clin Invest. **2001**;107(2):135-142. DOI: 10.1172/JCI11914
217. Fritsch M, Jordan VC. *Long-term Tamoxifen Therapy for the Treatment of Breast Cancer*. Cancer Control. **1994**;1(4):356-366.
218. Tam CS. *Zanubrutinib: a novel BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Clin Adv Hematol Oncol. **2019**;17(1):32-34.
219. Tian H, Cronstein BN. *Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis*. Bull NYU Hosp Jt Dis. **2007**;65(3):168-173.
220. Dellis AE, Papatsoris AG. *Perspectives on the current and emerging chemical androgen receptor antagonists for the treatment of prostate cancer*. Expert Opin Pharmacother. **2019**;20(2):163-172. DOI: 10.1080/14656566.2018.1548611
221. Miller J, Tarter TH. *Combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of symptomatic enlarged prostate*. Clin Interv Aging. **2009**;4:251-258. DOI: 10.2147/cia.s4102
222. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. *Probable Molecular Mechanism of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: Need to Know More*. Arch Med Res. **2020**;51(6):585-586. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.001

Перевод поступил в редакцию: 21.11.2021