

# Противоопухолевый ингибитор протеинтирозинкиназ иматиниб как потенциальный корректор пневмофиброза COVID-19

И. Н. Михайлова<sup>1</sup>, Е. М. Трещалина<sup>1</sup>, И. Ж. Шубина<sup>1</sup>, И. В. Манина<sup>2</sup>, М. В. Киселевский<sup>1</sup>, А. Н. Лукашев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии»; Россия, 123104 Москва, Малая Бронная ул., 20, стр. 1;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Малая Пироговская ул., 20, стр. 1

**Контакты:** Ирина Николаевна Михайлова [irmikhaylova@gmail.com](mailto:irmikhaylova@gmail.com)

Иматиниб мезилат — известный противоопухолевый таргетный ингибитор протеиновых тирозинкиназ, эффективный при различной онкологической патологии с экспрессией *Bcr/Abl*, особенно при гемобластозах. На фоне пандемии коронавируса COVID-19 интерес к иматинибу возрос в связи с тем, что онкологические пациенты относятся к одной из групп риска заболевания COVID-19. Более того, определяющий применение иматиниба при онкологических заболеваниях таргетный механизм действия может быть перспективен для коррекции наиболее опасного осложнения — COVID-19-ассоциированного пневмофиброза. COVID-19-ассоциированный интерстициальный пневмофиброз возникает аутоиммунно вследствие системного воспаления с развитием атипичной (идиопатической) пневмонии под действием острого респираторного дистресс-синдрома с тирозинкиназным механизмом активации сигнальных путей и клеточного ответа. Экспериментальные и клинические данные, выявившие антифибротическое и дозозависимое антитромботическое действие иматиниба, свидетельствуют о целесообразности применения этого противоопухолевого препарата для коррекции COVID-19-ассоциированной пневмонии — причины высокой смертности пациентов с COVID-19.

В обзоре приведены данные литературы 2001–2020 гг., посвященные патогенетическим и клиническим особенностям развития пневмофиброза, проанализированы данные об особенностях течения пневмонии COVID-19 у взрослых. Приведенная последовательность событий показывает, что прогрессирование процесса со снижением сатурации кислорода в периферической крови усиливает локальное тромбообразование в легких. В результате возникает плохо управляемая гипоксия, которая в тяжелых случаях является причиной летального исхода. Воздействие на процесс развития пневмофиброза с помощью известных антифибротических и тромболитических препаратов позволяет лишь частично контролировать процесс, в том числе у онкологических пациентов. Ориентировочная антифибротическая доза иматиниба 400 мг/сут считается терапевтической для онкологической патологии. Зарегистрированный во многих странах противоопухолевый препарат не требует длительных регистрационных исследований по новому показанию, а известные побочные эффекты и противопоказания к применению позволяют быстро подготовить его клиническую апробацию.

**Ключевые слова:** противоопухолевый препарат, иматиниб мезилат, протеинтирозинкиназа, пневмофиброз, COVID-19

**Для цитирования:** Михайлова И. Н., Трещалина Е. М., Шубина И. Ж. и др. Противоопухолевый ингибитор протеинтирозинкиназ иматиниб как потенциальный корректор пневмофиброза COVID-19. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(4):20–8.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28



## Antitumor protein kinase inhibitor imatinib may be regarded as a potential correcting agent for COVID-19 associated pulmonary fibrosis

I. N. Mikhaylova<sup>1</sup>, E. M. Treshalina<sup>1</sup>, I. Zh. Shubina<sup>1</sup>, I. V. Manina<sup>2</sup>, M. V. Kiselevsky<sup>1</sup>, A. N. Lukashev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Allergology and Clinical Immunology; Build. 1, 20 Malaya Bronnaya St., Moscow 123104, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector-borne Diseases named after E. I. Marcinkovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Imatinib mesilate is a well-known antitumor target inhibitor of protein tyrosine kinase, which is effective in different cancer types expressing *Bcr/Abl* and, in particular, in hemoblastosis. A higher interest to imatinib during the COVID-19 epidemic is explained by the fact that cancer patients are one of the COVID-19 risk groups. Moreover, imatinib target mechanism of action, which is effective in cancer, can have a high potential against the most severe COVID-19 complication such as the disease associated pulmonary fibrosis. COVID-19 associated interstitial pulmonary fibrosis develops as an autoimmune process caused by systemic inflammation with atypical (idiopathic) pneumonia resulting

from acute respiratory distress syndrome with the tyrosine kinase mechanism of signaling pathway activation and cellular response. Experimental and clinical results showing antifibrotic and dose-related antithrombotic imatinib effect demonstrate perspective use of this antitumor agent to correct COVID-19 associated pneumonia causing a high death rate of patients with COVID-19.

The review presents literature data of 2001–2020 discussing pathologic genetic and clinical characteristics of the fibrosis which exacerbates COVID-19 pneumonia in adults. The sequence of the disease processes demonstrates that disease progression with the decreasing oxygen saturation in the peripheral blood intensifies local thrombosis in the lungs. As a result, hypoxia is developing, which is difficult to control and can cause lethal outcome in severe cases. Yet, the conventional antifibrotic and thrombolytic agents can only partially control the process of pneumofibrosis including that of cancer patients. The approximate antifibrotic dose of imatinib 400 mg/day is therapeutic for oncopathology. The antitumor drug registered in many countries and well described side effects and contraindications needs no long-term registration studies for a new indication, therefore, it may be easily prepared for clinical testing.

**Key words:** antitumor drug, imatinib mesylate, tyrosine protein kinase, pneumofibrosis, COVID-19

**For citation:** Mikhaylova I.N., Treshalina H.M., Shubina I.Zh. et al. Antitumor proteinkinase inhibitor imatinib may be regarded as a potential correcting agent for COVID-19 associated pulmonary fibrosis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(4):20–8. (In Russ.).

## Введение

### Экспериментальные данные

Среди ингибиторов тирозинкиназы c-Abl известен протектор эндотелиальных клеток иматиниб мезилат, который используется для лечения злокачественных гемобластозов и некоторых солидных опухолей с экспрессией Vcr/Abl. Ингибирующий злокачественную пролиферацию клеток иматиниб параллельно нормализует секрецию иммунокомпетентными клетками интерлейкинов (ИЛ), как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) [1].

Регуляторная роль иматиниба в развитии патофизиологических событий острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) выявлена экспериментально *in vivo* на мышинной модели аутоиммунного пневмофиброза, индуцированного эндотоксином. Показано, что в условиях гипоксии иматиниб в высоких дозах блокирует сосудистую архитектуру легких, т. е. нарушает нормальную анатомию бронхов, сосудов и перегородок, что проявляется в виде потери естественного хода и сгущения расширенных бронхиол или сосудов, а при низких дозах усиливает гипервентиляцию [2]. Роль Abl-киназ при этом феномене получила объяснение в исследованиях на культуре эндотелиальных клеток пневмоцитов человека. Оказалось, что в зависимости от концентрации иматиниб уменьшает эндотоксининдуцированную проницаемость клеток, восстанавливает соединения VE-кадгерина и уменьшает воспаление, подавляя экспрессию молекулы VCAM-1 и секрецию воспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6. В противном случае иматиниб снижает экспрессию VE-кадгерина, нарушает межклеточные соединения и повышает уровень ИЛ-8 в эндотелиальных клетках, подверженных патологическому циклическому растяжению подобно мезенхимальным стромальным клеткам. Снижение регуляции экспрессии c-Abl с помощью малых интерферирующих РНК ослабляет эндотоксининдуцированную экспрессию VCAM-1, в то время как специфическое снижение экспрессии Arg снижает экспрессию VE-кадгерина. Аналогичные

свойства иматиниба и других ингибиторов тирозинкиназы рецепторов малых молекул тромбоцитарного фактора роста (PDGF) продемонстрированы на животных моделях радиационноиндуцированного легочного фиброза [3]. Авторы показали, что ингибиторы тирозинкиназы рецепторов малых молекул PDGF (RTKI) могут резко ослабить радиационноиндуцированный легочный фиброз, если введение препарата начинается в момент облучения во время острого воспаления с присутствующими, но ограниченными эффектами против острого воспаления. Иматиниб даже при введении после того, как острое воспаление спало, ослаблял радиационноиндуцированный фиброз легких у мышей.

Показана также возможность экспериментальной коррекции фиброгенеза, развившегося при индуцированной асбестом пневмонии [4].

Возможность иматиниба останавливать развитие фиброза косвенно показана на примере активности в модели экспериментального серповидного гломерулонефрита. Препарат ингибировал рецепторы макрофагального гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и PDGF (PDGFR), а также сигналинг и пролиферацию фибробластов и продукцию цитокинов. Отмечено снижение PDGFR-сигналов в фибробластоподобных синовиоцитах и уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), продукта мононуклеарных клеток. Таким образом, механизмы прямого влияния иматиниба на развитие фиброза и его противовоспалительное действие достаточно хорошо охарактеризованы.

Вторым механизмом, по которому иматиниб может снижать тяжесть как острого поражения легких, так и поздних осложнений, является способность эффективно подавлять продукцию ФНО- $\alpha$  и передачу сигналов NF- $\kappa$ B в макрофагах и моноцитах, стимулированных эндотоксином [5]. Активация макрофагов рассматривается как один из важных патогенетических путей запуска идиопатического легочного фиброза COVID-19 [6–8].

Противовоспалительные эффекты иматиниба были продемонстрированы на мышинной модели астмы

[9] и на трансфицированных Vsg/Abl гемопоэтических клеточных линиях [10]. Выявлены также дозозависимый протекторный и противовоспалительный эффекты иматиниба при аутоиммунном повреждении легких у мышей [2]. Блокирование острого воспаления показано при аллергическом васкулите с эозинофильной инфильтрацией [11] и аутоиммунном артрите [12]. На модели индуцированного коллагеном артрита иматиниб продемонстрировал способность в микромолярной концентрации блокировать сигнальные пути активации тучных  $c\text{-Kit}^+$ -клеток и высвобождение ФНО- $\alpha$ , цитокиновую продукцию и пролиферацию клеток. Иматиниб снижает PDGFR-сигналы в фибробластоподобных синовиоцитах [12].

### Обоснование применения иматиниба при пневмофиброзе COVID-19

#### Патогенетические особенности

Как известно, входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019-nCoV) в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). В соответствии с современными представлениями этот рецептор экспрессирован на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов. Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Однако его морфологические особенности практически неизвестны. Есть данные о возможности специфического поражения сосудов (эндотелия), миокарда и почек. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно. Высказываются предположения о значении «цитокинового шторма» при тяжелом поражении легких и других органов и, как следствие, о повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов. Также обсуждается роль трансмембранного гликопротеина CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [13]. SARS-CoV-2 может связываться с рецептором CD147 на поверхности клеток. Это белок из семейства иммуноглобулинов. Судя по всему, у него несколько

функций, например, он запускает работу металлопротеиназ — белков, перестраивающих внеклеточное вещество в тканях. Кодирующая область CD147 содержит 269 аминокислотных остатков, которые образуют 2 сильно гликозилированных иммуноглобулинподобных домена типа C2 в N-концевой внеклеточной части, 24 аминокислотных остатка, расположенных в трансмембранной области, и 39 аминокислотных остатков в C-концевой внутриклеточной части [14]. В 3'-области гена *CD147* также имеются сайты связывания для фактора транскрипции, индуцируемого при гипоксии [15].

Было показано, что в основе патогенеза осложненный COVID-19 лежит интенсивная активация большого числа провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), в том числе ИЛ-1, -2, -6, -7. Помимо ряда ИЛ в процессе участвует хемокин, белок 10 (CXCL10), секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на продукцию интерферона  $\gamma$ . Определенную роль в реализации конечного эффекта играет ГМ-КСФ, а также представитель большой семьи хемотаксических цитокинов — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1). Последний стимулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и повышает экспрессию P2-интегрина на поверхности моноцитов, что сопровождается их адгезией к экстрацеллюлярным матриксным белкам. Не остаются в стороне ФНО- $\alpha$  и макрофагальный воспалительный протеин 1 $\alpha$ , обуславливающие развитие «цитокинового шторма», который, в свою очередь, приводит к коагулопатии или тромбозу. Тромбоз часто сопровождает онкологические заболевания и является следствием нарушения системы свертывания крови с развитием тромбоэмболии и пневмосклероза. Аналогичный процесс наблюдается при развитии индуцируемого COVID-19 пневмофиброза [16–18].

Фиброз — достаточно частое осложнение COVID-19, причем частота развития зависит от тяжести и длительности основного заболевания. При длительности пневмонии более 3 нед фиброз развивался у 61 % пациентов [19]. Развитие фиброза при пневмонии COVID-19 в результате ОРДС включает, по-видимому, следующие патогенетические механизмы: 1) раннюю активацию иммунной системы с индукцией высокоактивного интерферона; 2) выключение иммунного ответа и прогрессирующее повреждение ткани-мишени; 3) гиперовоспалительную реакцию с чрезмерной активацией макрофагов и клеток эндотелия со сдвигом равновесия в сторону коагуляции без восстановления [20, 21]; 4) микротромбоз капилляров легких; 5) интерстициальную и экссудативную пневмонию; 6) организацию фиброза, в основном в альвеолярной перегородке, и гиперплазию пневмоцитов 2-го типа [22].

В основе патогенеза ОРДС лежит эндотелиальная дисфункция, последовательность событий которой описывается диффузным повреждением альвеол

за счет микрососудистого тромбоза, развитием прогрессирующей гипоксии на фоне пневмофиброза и летальным снижением жизненной емкости легкого, особенно при двустороннем процессе. Помимо повреждения эндотелия в течение воспалительной фазы ОРДС происходит дисрегуляция матриксных металлопротеиназ с неконтролируемой эпителио- и фибропролиферацией. Включаются регулируемые трансформирующим ростовым фактором  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) канонические профибротические пути, представляющие собой сосудистую дисфункцию, как ключевой компонент перехода от ОРДС к фиброзу с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитокинами, такими как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [23]. В клеточном ответе на окислительный стресс задействованы тирозинкиназы c-Abl и Arg, которые активируются в ответ на ОРДС, участвуют в регуляции эндотелиального клеточного барьера и запуске апоптоза [24]. Данные о предыдущих коронавирусных инфекциях, таких как тяжелый ОРДС и ближневосточный респираторный синдром, а также новые данные о COVID-19, возбудителем которой является SARS-CoV-2, предполагают, что существенные фиброзные последствия могут встречаться после различных коронавирусных инфекций. Среди факторов риска развития тяжелого COVID-19 одно из первых мест занимает атипичный идиопатический (аутоиммунный) пневмофиброз [25].

В настоящее время в качестве паллиативной помощи при этом осложнении используются ингибиторы протеинкиназ с плейотропным механизмом действия, предполагающим влияние на несколько мишеней и запускающим различные биохимические процессы, в том числе дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени. Среди них противоопухолевые мультитаргетные ингибиторы нинтеданиб и пирфенидон с подтвержденной эффективностью при поражении легочной ткани, в том числе при идиопатическом пневмофиброзе. Причиной эффективности, в частности нинтеданиба, служит его плейотропный эффект, заключающийся в мультитаргетном ингибировании функциональной активности не только ангиокиназы, но и других комплексов. Препарат блокирует рецепторы VEGF (VEGFR1–3), PDGFR $\alpha$ , - $\beta$  и фактора роста фибробластов (FGFR1–3), через которые реализуется его киназная активность [26].

Таким образом, в патогенезе COVID-19 есть 2 компонента, которые реализуются на разных стадиях заболевания, но имеют в своей основе некоторые общие механизмы.

Первый – микротромбоз в легочных капиллярах. Именно тромбирование венозных капилляров легких, названное «развивающаяся приобретенная коагулопатия COVID-19», является основной причиной тяжелых осложнений и повышает риск летального исхода у пациентов, особенно находящихся на искусственной вентиляции легких [27]. Соответственно этой страте-

гии Национальное и Международное общества по изучению тромбозов и гемостаза выпустили оперативные и своевременные ответы для распознавания и лечения коагулопатии, связанной с COVID-19. Предупреждение или снижение интенсивности COVID-19-ассоциированного пневмофиброза с серьезной опасностью летального исхода – главная задача лечения, частично решаемая применением антифибротических и антитромботических киназных ингибиторов [25]. Отсутствие радикального подхода к лечению послужило отправной точкой для анализа различных стратегий антикоагуляции у пациентов с COVID-19 для формирования предложений по конкретным факторам риска коагулопатии COVID-19 и специализированным испытаниям.

Вторым патогенетическим механизмом со сходным действием является фиброз легких – намного менее изученное осложнение, которое развивается на поздних стадиях пневмонии у многих пациентов. Возможности борьбы с микротромбозом достаточно хорошо отработаны, но снижение фиброза все еще остается актуальной задачей.

Возможный эффект иматиниба при пневмонии, опосредованной COVID-19, – контроль разрушения эндотелиального барьера, индуцированного тромбином или гистамином и VEGF, что было подтверждено результатами исследования на модели мышинного сепсиса [28, 29]. В эксперименте показана также способность иматиниба снижать проницаемость эндотелия, индуцированную воспалительными агентами (VEGF, тромбином и гистамином) [30].

Потенциальный эффект иматиниба на развитие системных осложнений связан с возможностью коррекции цитокиновых реакций в виде уменьшения продукции ИЛ-6 (возможно, основного фактора патогенеза «цитокинового шторма» при COVID-19) и ИЛ-8, а также снижения активации NF- $\kappa$ B в лимфомоноцитах, что наблюдалось на фоне лечения иматинибом пациентов с Ph<sup>+</sup>-хроническим миелоидным лейкозом [31]. Нормализация секреции иммунокомпетентными клетками провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8 и противовоспалительных ИЛ-4, -10 под действием иматиниба позволила применять его для лечения не только аллергического васкулита с эозинофильной инфильтрацией, но и аутоиммунных артритов и фиброзов легких [32]. Под действием препарата существенно уменьшается продукция ИЛ-6 с купированием развития отека легкого [33]. При этом очень важно, что иматиниб, в отличие от классических средств борьбы с «цитокиновым штормом» при COVID-19 (блокаторы ИЛ-6, дексаметазон), не является выраженным иммуносупрессантом. Напротив, иматиниб в низких дозах способен снижать микобактериальную нагрузку, имитируя врожденный иммунный ответ по типу «экстренного гемопоэза». При этом стволовые клетки и мультипотентные предшественники пролиферируют и дифференцируются в зрелые миелоидные клетки,

которые мигрируют на периферию. Подтверждением этого служит увеличение числа нейтрофилов на фоне снижения бактериальной нагрузки *Francisella* spp. (туляремиальная палочка), чувствительной к интерферонам и резистентной к антибактериальным антибиотикам [34]. Серьезную роль в развитии COVID-19-ассоциированного пневмофиброза играет локальное нарушение тромбогенеза в капиллярах легкого, выявленное в период распространения COVID-19 [18, 35–40].

Таким образом, обнаруженные в эксперименте особенности патогенеза COVID-19-ассоциированного идиопатического пневмофиброза свидетельствуют об иммуновоспалительном процессе, запускаемом активацией аутоиммунных, васкулярных, биохимических и гемостимулирующих факторов, в том числе конкретных факторов риска коагулопатии COVID-19. Снижение аутовоспаления и фибротической прогрессии с контролем тромбопоэза соответствует принципу патогенетической терапии и имеет доказательную базу в современных публикациях, показавших искомые эффекты *in vitro* и *in vivo*. Препараты, ингибирующие тирозинкиназы, продемонстрировали антифибротический и противовоспалительный эффекты на животных моделях легочного фиброза, а один из них – нинтеданиб – показал положительные результаты в 2 исследованиях III фазы у пациентов с идиопатическим пневмофиброзом.

Суммируя доказательства участия специфических ингибиторов тирозинкиназы в патогенезе идиопатического пневмофиброза, мы принимаем сформулированную ранее стратегию разработки ингибиторов тирозинкиназы в качестве одного из подходов к лечению [41]. Таким образом, иматиниб может оказаться именно тем «нормализатором воспаления», который позволит предотвратить развитие тяжелых системных повреждений при COVID-19 без серьезных побочных эффектов.

### Клинические данные

Как известно, острые воспалительные изменения инициируют фиброз при различных заболеваниях, но наиболее значимы для прогноза жизни при сердечно-сосудистых заболеваниях и гипертонической болезни. При многих фиброзных осложнениях стойкий воспалительный стимулятор имеет решающее значение для блокирования программы активации заживления. Следовательно, восстановление выключения или удаление воспалительного стимулятора способно остановить прогрессирование фиброза и запустить ремоделирование тканей с восстановлением прежде всего нормальной сосудистой архитектоники. Если эти процессы носят аутоиммунный характер и не имеют нозологической специфичности, они протекают практически идентично, а их коррекция достигается препаратами, направленными на одно или несколько патогенетических звеньев, определяющих прогрессирование фиброза различного происхождения.

Примерами служат клинические наблюдения (II фаза) применения противоопухолевого препарата иматиниба мезилата у пациентов ( $n = 30$ ) со склеродермией, осложненной идиопатическим (аутоиммунным) пневмофиброзом. Показано, что после ежедневного приема препарата в суточной дозе 400 мг у 11 % пациентов констатировали улучшение жизненной функции легких [42]. В другом исследовании у пациентов ( $n = 30$ ) с активным пневмофиброзом, не отвечающим на циклофосфамид, 6-месячный курс иматиниба в суточной дозе 200 мг стабилизировал процесс [43]. Переносимость иматиниба в ежедневной дозе 400 мг при лечении легочных осложнений кожной системной склеродермии доказана в открытом 1-годичном клиническом исследовании II фазы ( $n = 24$ ) [44].

Наиболее уязвимыми для развития COVID-19-ассоциированной пневмонии считаются онкологические пациенты, которые подвергаются высокому риску инфицирования и имеют более высокую вероятность тяжелого заболевания и смертности после постановки диагноза COVID-19.

Первое исследование данных пациентов ( $n = 184$ ) с описанием клинических особенностей, результатов и факторов риска смертности у пациентов с раком и диагнозом COVID-19 было проведено недавно в Китае [45]. В данном исследовании тяжелая пневмония имела место у 25 % пациентов, госпитальная летальность составила 20 %, что значительно выше 1 % летальности неонкологических пациентов с COVID-19 в общей китайской популяции и 8 % в Ухане. Помимо количественных показателей были установлены факторы риска смерти у пациентов со злокачественными новообразованиями, которым был поставлен диагноз COVID-19. Такими факторами оказались мужской пол и проведение химиотерапии в течение 4 нед до появления симптомов пневмонии.

Второе исследование данных пациентов ( $n = 205$ ; средний возраст 63 года; 53 % женщин) с лабораторно подтвержденным тяжелым пневмофиброзом COVID-19 на фоне ОРДС и патогистологической верификацией злокачественной опухоли проведено 13–18 марта 2020 г. в 9 больницах провинции Хубэй (Китай). У 183 (89 %) пациентов имелись солидные опухоли, в том числе 20 % – рак молочной железы, 14 % – рак толстой кишки, 12 % – рак легкого, у 11 % – гематологические злокачественные новообразования. Средняя продолжительность наблюдения составила 68 дней (межквартильный диапазон 59–78 дней). У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями прогноз был хуже, чем у пациентов с солидными опухолями: 41 % против 31 % (*log-rank-тест*  $p = 0,0009$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что проведение химиотерапии пациентам ( $n = 182$ ) в течение 4 нед до появления симптомов пневмофиброза и мужской пол были факторами риска смерти при поступлении в стационар ( $p = 0,026$

и  $p = 0,0033$  соответственно). Все онкологические пациенты с COVID-19 имели высокий уровень летальности [45, 46].

Наиболее многочисленное исследование, включившее 2665 пациентов с COVID-19 и злокачественной патологией, позволило не только согласиться с основным выводом 2 первых протоколов о том, что наличие онкологического заболевания в анамнезе является независимым фактором риска смертности от COVID-19, но и с помощью эпидемиологического анализа определить некоторые прогностически значимые маркеры, в частности маркеры коагулопатии. Для доказательства вывода были просчитаны сравнительные показатели смертности в 2 группах: 1-я – сочетание онкологического заболевания с COVID-19; 2-я – неонкологические пациенты с диагнозом COVID-19. Смертность в этих группах составила 29,4 и 10,2 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). Клинические результаты у пациентов с гематологическими заболеваниями были хуже, чем у пациентов с солидными опухолями, а смертность в 2 раза выше (50 % против 26,1 %). У онкологических пациентов был более высокий риск смертности, чем у сопоставимых неонкологических пациентов (отношение шансов 2,98; 95 % доверительный интервал 1,76–5,06). Маркеры отрицательного прогноза у онкологических больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, были те же, что и в общей популяции: повышение уровней ферритина, С-реактивного белка, прокальцитонина, рецепторов ИЛ-2, -6, скорости оседания эритроцитов, протромбинового времени. Авторы обращают внимание онкологов на различия между некоторыми лабораторными показателями в сравниваемых группах, что может свидетельствовать о специфических иммунных и воспалительных реакциях у онкологических пациентов с COVID-19 [46].

Несмотря на четкие выводы, сделанные на основании анализа результатов достаточно представительных групп пациентов, необходимо проанализировать возможные риски (например, действие на тромбопоэз) нового показателя для назначения иматиниба онкологическим пациентам с COVID-19. Это сравнительно более высокая смертность из-за вышеприведенных факторов риска, что требует критической оценки более длительного лечения, включая возможность продолжения специфической противоопухолевой терапии, детального анализа дополнительных факторов риска, в том числе развития лекарственной устойчивости при длительном применении иматиниба в минимальных терапевтических дозах.

Кроме этого, серьезная опасность может существовать в разнонаправленном дозозависимом побочном действии иматиниба на тромбопоэз (от тромбоцитопении до тромбоцитемии), такая же опасность существует и для фиброгенеза [47]. Для открытой дискуссии на заданную тему появились обобщенные данные о всевозможных рисках лечения пациентов с COVID-19,

в том числе с онкологической патологией. В лекционном материале И.В. Поддубной и соавт. приведены рекомендации для таких состояний, а также подходы к рациональному выбору схем продолженного противоопухолевого лечения на фоне иматиниба с учетом лекарственного взаимодействия, в котором информация изложена подробно, в чрезвычайно цельной и информативной форме [48].

### Заключение

Атипичная COVID-19-ассоциированная пневмония с формированием интерстициального пневмофиброза возникает аутоиммунно под действием ОРДС с тирозинкиназным механизмом активации сигнальных путей и клеточного ответа. Прогрессирование процесса приводит к снижению сатурации кислорода в периферической крови с усилением локального тромбообразования в легких с возникновением плохо управляемой гипоксии, которая в тяжелых случаях считается причиной летального исхода. Однако результаты исследований Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) продемонстрировали развивающуюся коагулопатию при COVID-19 [27, 49–51].

В условиях «цитокинового шторма» с активацией макрофагального звена иммунитета и коагулопатии доказанными средствами патогенетической профилактики и терапии идиопатического легочного фиброза COVID-19 являются ингибиторы специфических тирозинкиназ [52].

Показательно, что экстренно развернутые клинические исследования с изучением фиброзных последствий COVID-19 используют в качестве средств лечения ингибиторы адресных тирозинкиназ. Среди них руксолитиниб (Ruxolitinib) (NCT04362137 2020-001662-11 RUXCOVID,  $n = 402$ ; NCT04377620 RUXCOVID-DEVENT,  $n = 500$ ; NCT04390217,  $n = 120$ ); барицитиниб (Baricitinib) (CT04320277,  $n = 60$ ; NCT04393051 BARICVID-19,  $n = 126$ ); барицитиниб + равулицумаб (Baricitinib + Ravulizumab) ( $n = 1167$ ); тофациитиниб (Tofacitinib) (NCT04415151 I-TOMIC,  $n = 60$ ); тофациитиниб + гидроксихлорохин (Tofacitinib + Hydroxychloroquine) (NCT04390061 2020-002035-30,  $n = 116$ ). В рамках 3 протоколов NCT04357613 (IMAGE-19), NCT04394416 ( $n = 204$ ) и EudraCT: 2020-001236-10 ( $n = 304$ ) изучается ингибитор протеинтирозинкиназ противоопухолевый цитостатик иматиниб. Протоколы NCT04357613 и NCT04356495, включающие пожилых пациентов, зарегистрированы на сайте клинических исследований Национального института здоровья США (<https://clinicaltrials.gov>). В исследовании NCT04346147 иматиниб сравнивают с гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром и барицитинибом.

Воздействие на пневмофиброз с помощью известных антифибротических и тромболитических препаратов позволяет лишь частично контролировать

процесс, в том числе у онкологических пациентов. Возможность апробации известного противоопухолевого таргетного ингибитора протеинтирозинкиназы иматиниба мезилата для коррекции COVID-19-ассоциированного пневмофиброза обоснована экспериментальными и клиническими данными о наличии

антифибротического эффекта и дозозависимого тромболитического действия у этого препарата. Имеющаяся в обзоре тематическая литература позволяет оценить степень риска развития серьезных осложнений на фоне нового лечения и избежать их или уменьшить влияние на общий терапевтический процесс.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cobbaut M., Derua R., Döppler H. et al. Differential regulation of PKD isoforms in oxidative stress conditions through phosphorylation of a conserved tyr in the P+1 loop. *Sci Rep* 2017;7(1):887. DOI: 10.1038/s41598-017-00800-w.
- Letsiou E., Rizzo A.N., Sammani S. et al. Differential and opposing effects of imatinib on LPS- and ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(3):L259–69. DOI: 10.1152/ajplung.00323.2014.
- Li M., Abdollahi A., Gröne H.J. et al. Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat Oncol* 2009;6(4):1–9. DOI: 10.1186/1748-717X-4-66.
- Vuorinen K., Gao F., Oury T.D. et al. Imatinib mesylate inhibits fibrogenesis in asbestos-induced interstitial pneumonia. *Exp Lung Res* 2007;33(7):357–73. DOI: 10.1080/01902140701634827.
- Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF $\alpha$  production *in vitro* and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13622–7. DOI: 10.1073/PNAS.0501758102.
- McGonagle D., Sharif K., O'Regan A.Ch. The Role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30630-9.
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* 2019;10:55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
- Berlin A.A., Lukacs N.W. Treatment of cockroach allergen asthma model with imatinib attenuates airway responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):35–9. DOI: 10.1164/rccm.200403-385OC.
- Baron F., Turhan A.G., Giron-Michel J. et al. Leukemic target susceptibility to natural killer cytotoxicity: relationship with BCR-ABL expression. *Blood* 2002;99:2107–13. DOI: 10.1182/blood.v99.6.2107.
- Nakamura Y., Yamashita M., Yamauchi K., Sawai T. Effects of imatinib mesylate on pulmonary allergic vasculitis in a murine model. *Int J Rheumatic Dis* 2013;16:455–62. DOI: 10.1111/1756-185X.12075.
- Paniagua R.T., Sharpe O., Ho P.P. et al. Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:2633–42. DOI: 10.1172/JCI28546.
- Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В. и др. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение* 2018;(4):22–30. [Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V. et al. CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Sibirskoye meditsinskoye obozrenie = Siberian Medical Review* 2018;(4):22–30. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30.
- Liang L., Major T., Bocan T. Characterization of the promoter of human extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN). *Gene* 2002;282(1): 75–86. DOI: 10.1016/S0378-1119(01)00847-2.
- Yang H., Zou W., Chen B. Overexpression of CD147 in ovarian cancer is initiated by the hypoxic microenvironment. *Cell Biol Int* 2013;37(10):1139–42. DOI: 10.1002/cbin.10131.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506. DOI: 10.1016/S0140-736(20)30183-5.
- Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol* 2020 [ahead of print]. DOI: 10.1038/s41577-020-0305-6.
- Magro C.J., Mulvey J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- Thille A.W., Esteban A., Fernández-Segoviano P. et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013;1:395–401. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70053-5.
- Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):355–62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Cardinal-Fernández P., Lorente J.A., Ballén-Barragán A., Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:844–50. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.
- Pittet J.F., Griffiths M.J., Geiser T. et al. TGF- $\beta$  is a critical mediator of acute lung injury. *J Clin Invest* 2001;107:1537–44. DOI: 10.1172/JCI11963.
- Cao Ch., Leng Yu., Li Ch., Kufe D. Functional interaction between the c-Abl and Arg protein-tyrosine kinases in the oxidative stress response. *J Biol Chem* 2003;11;278(15):12961–7. DOI: 10.1074/jbc.M300058200.
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020(8):807–15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
- Cordeiro C.R., Campos P., Carvalho L. et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)* 2016;22(2):112–22. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.01.003.
- Marchandot B., Trimaille A., Curtiaud A. et al. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(4):799–808. DOI: 10.1007/s11239-020-02231-3.
- Aman J., Peters M.J., Weenink C. et al. Reversal of vascular leak with imatinib. *Am*

- J Respir Crit Care Med 2013;188:1171–3. DOI: 10.1164/rccm.201301-0136LE.
29. Aman J., van Bezu J., Damanafshan A. et al. Effective treatment of edema and endothelial barrier dysfunction with imatinib. *Circulation* 2012;126:2728–38. DOI: 10.1161/circulationaha.112.134304.
  30. Chislock E.M., Pendergast A.M. Abl family kinases regulate endothelial barrier function *in vitro* and in mice. *PLoS One* 2013;8:e85231. DOI: 10.1371/journal.pone.0085231.
  31. Ciarcia R., Vitiello M.T., Galdiero M. et al. Imatinib treatment inhibit IL-6, IL-8, NF-κB and AP-1 production and modulate intracellular calcium in CML patients. *J Cell Physiol* 2012;227:2798–803. DOI: 10.1002/jcp.23029.
  32. Шляхтиченко Т.Ю. Цитокиновый статус в патогенезе и лечении хронической миелоидной лейкемии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2015;(3):112–9. [Shlyakhtychenko T.Yu. The cytokine status in pathogenesis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2015;(3):112–9. (In Russ.)].
  33. Rhee C.K., Lee S.H., Yoon H.K. et al. Effect of nilotinib on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. *Respiration* 2011;82:273–87. DOI: 10.1159/000327719.
  34. Napier R.J., Norris B.A., Swimm A. et al. Low doses of imatinib induce myelopoiesis and enhance host anti-microbial immunity. *PLoS Pathogens* 2015;11(3):e1004770. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004770.
  35. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  36. Poissy L., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020;142(2):184–6. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047430.
  37. Zhang Y., Meng Xiao M., Zhang Sh. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
  38. Fogarty H., Townsend L., Cheallaigh C.N. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189(6): 1044–9. DOI: 10.1111/bjh.16749.
  39. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task – Authors’ reply. *Lancet* 2020;395(10238):e100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31185-5.
  40. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(1):122–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
  41. Grimminger F., Andreas Günther A., Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45(5):1426–33. DOI: 10.1183/09031936.00149614.
  42. Gomer R.H., Lupher M.L.Jr. Investigational approaches to therapies for idiopathic pulmonary Fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(6):737–45. DOI: 10.1517/13543784.2010.484018.
  43. Fraticelli P., Gabrielli B., Pomponio G. et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(4):R144. DOI: 10.1186/ar4606.
  44. Spiera R.F., Gordon J.K., Mersten J.N. et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1003–9. DOI: 10.1136/ard.2010.1439741003.
  45. Yang K., Sheng Yu., Huang Ch. 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. Published online May 29, 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7).
  46. Meng Yi., 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;13:75. DOI: 10.1186/s13045-020-00907-0.
  47. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04356495. Treatments to Decrease the Risk of Hospitalization or Death in Elderly Outpatients With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) (COVERAGE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356495>.
  48. Поддубная И.В., Сычев Д.А., Абузарова Г.Р. и др. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Учебный модуль. Версия 2 от 30.04.2020. Современная онкология 2020;22(2):56–73. [Poddubnaya I.V., Sychev D.A., Abuzarova G.R. et al. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. Training module. Version 2 from 30.04.2020. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2020;22(2):56–73. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200138.
  49. Marchandot B., Sattler L., Jesel L., Matsushita K. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med* 2020;9:1651–5. DOI: 10.3390/jcm9061651.
  50. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf> (accessed on 28 April 2020).
  51. Casini A., Alberio L., Angelillo-Scherrer A. et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19—a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20247. DOI: 10.4414/smw.2020.20247.
  52. Cordeiro C.R., Campos P., Carvalho L. et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* 2016;22(2):112–22. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.01.003

#### Вклад авторов

И.Н. Михайлова: разработка концепции статьи, сбор и интерпретация данных, написание текста рукописи;  
 Е.М. Трещалина: разработка дизайна статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;  
 И.Ж. Шубина: интерпретация данных и подготовка текста статьи;  
 И.В. Манина: сбор и интерпретация данных;  
 М.В. Киселевский: разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация данных;  
 А.Н. Лукашев: разработка дизайна статьи, сбор и интерпретация данных, внесение принципиальных изменений.

**Authors' contributions**

I.N. Mikhaylova: development of the concept of the article, data collection and interpretation, article writing;  
H.M. Treshalina: development of the article design, collection, data analysis and interpretation, article writing;  
I.Zh. Shubina: data interpretation, preparation of the article text;  
I.V. Manina: data collection and interpretation;  
M.V. Kiselevsky: development of the article design, data analysis and interpretation;  
A.N. Lukashev: development of the article design, data collection and interpretation, introduction of fundamental changes.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.Н. Михайлова / I.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-7659-6045>  
Е.М. Трещалина / H.M. Treshalina: <https://orcid.org/0000-0002-3878-3958>  
И.Ж. Шубина / I.Zh. Shubina: <https://orcid.org/0000-0002-9374-3158>  
М.В. Киселевский / M.V. Kiselevsky: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>  
А.Н. Лукашев / A.N. Lukashev: <https://orcid.org/0000-0001-7365-0352>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.