

Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19

Р.В. Орлова^{1,2}, Е.А. Каледина¹, А.М. Малкова¹, Н.В. Жукова^{1,2✉}, drnvz@yandex.ru, П.А. Наймушина¹, Н.П. Беляк^{1,2}, А.Е. Жукова², А.С. Сарматова^{1,2}, Н.А. Карасева², И.В. Егорова², К.Н. Тесленко², А.В. Тарасов^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9

² Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56

Резюме

Пандемия COVID-19 повлияла на все сферы медицинской деятельности и поставила перед клиницистами ряд серьезных проблем. Одним из важных вопросов для врачей-онкологов является понимание особенностей протекания инфекции SARS-CoV-2 у больных со злокачественными новообразованиями. Согласно большинству источников, онкологические пациенты более уязвимы для COVID-19 по сравнению с общей популяцией. У пациентов, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований, заболеваемость составляет 1–4%. Наиболее высок риск развития COVID-19 у пациентов с гематологическими неоплазиями и раком легких, у данных групп пациентов также отмечается более тяжелое течение заболевания. В настоящей статье освещено влияние опухолевого процесса на иммунную систему, разобран патогенез новой коронавирусной инфекции с точки зрения воздействия на иммунитет. Также в обзоре проанализированы накопленные на сегодняшний день данные о влиянии различных типов лечения онкологических заболеваний (химиотерапии, таргетной, лучевой и иммунотерапии) на тяжесть течения инфекции COVID-19. Данные о влиянии химиотерапии на тяжесть течения и смертность от COVID-19 неоднозначны. Тогда как в одних исследованиях были получены результаты, свидетельствующие о том, что проведение химиотерапии не влияет на прогноз заболевания новой коронавирусной инфекцией, в других была выявлена значимая взаимосвязь этих двух событий. С другой стороны, анализ влияния противоопухолевого лечения показал, что таргетная, лучевая и иммунотерапия, вероятнее всего, не утяжеляют течение COVID-19 и не способствуют развитию осложнений. Однако необходимо подчеркнуть, что имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для однозначных выводов.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, SARS-CoV-2, COVID-19, иммунотерапия, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Орлова Р.В., Каледина Е.А., Малкова А.М., Жукова Н.В., Наймушина П.А., Беляк Н.П., Жукова А.Е., Сарматова А.С., Карасева Н.А., Егорова И.В., Тесленко К.Н., Тарасов А.В. Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(9):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-108-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic

Rashida V. Orlova^{1,2}, Ekaterina A. Kaledina¹, Anna M. Malkova¹, Natalia V. Zhukova^{1,2✉}, drnvz@yandex.ru, Polina A. Naymushina¹, Natalia P. Belyak^{1,2}, Anna E. Jukova², Aleksandra S. Sarmatova^{1,2}, Nina A. Karaseva², Inna V. Egorova², Ksenia N. Teslenko², Artem V. Tarasov^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected all medical fields and brought up a lot of serious problems. The features of the COVID-19 infection in patients with cancer are important to understand. According to many articles, patients with cancer are more vulnerable to COVID-19 infection. Patients undergoing anticancer treatment have 1–4% morbidity rate. Patients with hematological diseases and lung cancer are at higher risk of SARS-CoV-2 infection and also have more severe symptoms and complications. In this article we discuss the effect of the tumors on the immune system and comprehend the pathogenesis of the coronavirus disease according to its impact on the immunity. Moreover, in the review we analyze available data about the influence of the different types of cancer therapy (chemotherapy, target therapy, radiotherapy and immunotherapy) on the severity of the COVID-19 infection. Evidence on the effect of chemotherapy on severity and mortality from COVID-19 is contradictory. Whereas there are some authors concluding that chemotherapy treatment is not affecting the severity of COVID-19 disease, there are also some works where the connection between these facts was established. At the same time target therapy, radio- and immunotherapy most likely do not worsen the SARS-CoV-2 infection and are not associated with the development of complications. But it's important to say that the amount of data available for today is insufficient to make a unambiguous conclusion.

Keywords: cancer, SARS-CoV-2, COVID-19, immunotherapy, chemotherapy, radiation therapy

For citation: Orlova R.V., Kaledina E.A., Malkova A.M., Zhukova N.V., Naymushina P.A., Beliak N.P., Jukova A.E., Sarmatova A.S., Karaseva N.A., Egorova I.V., Teslenko K.N., Tarasov A.V. Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(9):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-108-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) относится к семейству коронавирусов и является причиной развития болезни, вызванной коронавирусной инфекцией (COVID), характеризующейся высоким риском развития острого тяжелого респираторного синдрома. Известно, что первые случаи заболевания были выявлены в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй в Китае. Спустя несколько месяцев, 11 марта 2020 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19 [1, 2].

Согласно большинству источников, онкологические пациенты более уязвимы для COVID-19 по сравнению с общей популяцией; у пациентов, получающих лечение, заболеваемость составляет 1–4%. Наиболее высок риск развития COVID у пациентов с гематологическими неоплазиями и раком легких [3]. При этом у данных групп пациентов отмечается более тяжелое течение коронавирусной инфекции [4, 5].

Достаточно большое количество данных накоплено касательно смертности от COVID-19 среди онкологических пациентов. В 2020 г. был опубликован метаанализ 32 международных исследований, включавший 46 499 пациентов с COVID-19 (из них у 1 776 были злокачественные новообразования). Смертность по всем причинам была выше среди онкобольных (относительный риск, ОР 1,66, 95%-ный доверительный интервал, ДИ 1,33–2,07). Риск перевода в отделение интенсивной терапии среди таких пациентов был также выше (ОР 1,56, 95% ДИ 1,31–1,87) [6]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в Великобритании: у пациентов, которым был диагностирован рак в течение года до COVID-19, риск смерти был выше в 1,8 раза, у пациентов с гематологическими новообразованиями – в 4 раза выше [7]. Однако согласно другим исследованиям, частота возникновения тяжелого состояния и смертность от COVID-19 были сопоставимы между онкологическими пациентами и общей популяцией [8]. Возможно, более высокая смертность обусловлена другими прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19, которые имеют место быть у онкологических пациентов (плохо контролируемая коморбидность – сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, возраст, ослабленное общее состояние), а не самим онкологическим заболеванием [9, 10].

Однако даже с учетом возраста, расы, пола и коморбидности у пациентов с онкологическими заболеваниями смертность выше (ОР 2,10, 95% ДИ 1,44–2,87) по сравнению с общей популяцией [11].

В совокупности в настоящее время имеется больше данных о повышенном риске тяжелого течения и смертно-

сти от COVID-19 у пациентов с диагностированным онкологическим заболеванием. Более высокая частота осложнений и тяжелого течения у онкологических пациентов может быть объяснена несколькими причинами, каждая из которых будет подробно рассмотрена в данном обзоре.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Появление опухоли свидетельствует о локальном снижении противоопухолевого иммунного ответа, и с течением времени снижение иммунных функций может наблюдаться уже во всем организме из-за поражения костного мозга метастазами и иммуносупрессивных свойств опухоли [12]. Одним из механизмов снижения функциональной активности иммунитета является способность опухолевых клеток индуцировать дифференциацию макрофагов (МФ) в МФ 2-го типа и Т-хелперов – в Т-регуляторные лимфоциты, синтезирующие противовоспалительные цитокины: IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF β), аргиназа 1 (ARG1) [13–15]. Кроме того, при гемобластозах наблюдается дисфункциональность плазматических клеток, лимфоцитов и лейкоцитов [16].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Для элиминации вируса и процессов восстановления поврежденных тканей требуются серьезные ресурсы иммунной системы. При адекватном иммунном ответе происходит локальная активация макрофагов, моноцитов с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, а также активация Т- и В-лимфоцитов, способствующих цитотоксическим реакциям и выработке антител против антигенов вируса. В случае сбалансированности участвующих иммунных процессов происходит элиминация вируса и разрешение воспаления. Оказалось, что SARS-CoV-2 способен подавлять врожденные механизмы противовирусного ответа. Исследования на атипичной пневмонии показывают, что множественные вирусные структурные и неструктурные белки препятствуют действию интерферона на различных этапах сигнальных путей [17–21].

Одной из особенностей коронавирусной инфекции является лимфопения и снижение активности лимфоцитов, что имеет важнейшую роль при онкологических заболеваниях. Массивная выработка провоспалительных цитокинов-хемоаттрактантов приводит к усилению инфильтрации легочной ткани лимфоцитами, что может объяснять снижение уровня лимфоцитов в периферической крови и увеличенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам, что наблюдается примерно у 80% пациентов с COVID-19 [22].

Существует гипотеза, что лимфоциты концентрируются в очаге воспаления и во время восстановления возвращаются в общий кровоток [23]. Описанная у многих пациентов лимфопения характеризуется в основном понижением CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов [24–26].

У пациентов с COVID-19, помимо лимфопении, также наблюдается повышенное истощение Т-клеток, снижение функционального разнообразия, что коррелирует с прогрессированием заболевания [27].

Одним из механизмов снижения уровня лимфоцитов может быть прямое воздействие вируса на клетки. Согласно различным исследованиям вирусы были обнаружены в Т-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках [28–32].

Несмотря на относительно хорошо изученный патогенез течения онкологических заболеваний и коронавирусной инфекции, вопрос о влиянии различных видов терапии остается открытым и одной из важных составляющих.

ТИПЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И COVID-19

Химиотерапия и таргетная терапия

Неотъемлемой частью системного лечения практически каждой нозологии в онкологии является химиотерапия (ХТ). Многие пациенты принимают химио- или лучевую терапию, оказывающую иммуносупрессивное действие за счет подавления активности костного мозга и усиления дифференциации миелоидных клеток в клетки-супрессоры [33].

Данные о влиянии химиотерапии на тяжесть течения и смертность от COVID-19 неоднозначны. Так, согласно проведенным исследованиям, если пациент получал ХТ за некоторое время до возникновения COVID-19, у него выше риск тяжелого течения и смерти от данного инфекционного заболевания. В частности, речь идет о популяционном исследовании, проведенном в Британии. В нем пациенты были разделены на группы в зависимости от риска развития нейтропении 3–4-й степени: <10% (включая гормонотерапию и иммунотерапию), 10–50% и >50%. Проведение ХТ за 12 мес. до COVID-19 статистически значимо увеличило риск смерти среди таких пациентов, в особенности у получавших схемы химиотерапии с большим риском развития тяжелой нейтропении [34]. Результаты другого метаанализа также продемонстрировали, что проведение химиотерапии за 30 дней до развития COVID-19 повышает риск смерти (4 исследования, $n = 1996$; ОР 1,85, 95% ДИ 1,26–2,71), но не влияет на тяжесть течения инфекционного заболевания [35].

Однако несколько других когортных исследований, включавших онкологических больных, говорят о том, что проведение химиотерапии в течение 4 нед. до диагностирования COVID-19 не влияет на течение заболевания и смертность [9, 10, 36]. Влияние лечения таргетными препаратами на течение новой коронавирусной инфекции на данный момент оценено в небольшом количестве исследований. Выборка пациентов невелика, поэтому интерпретировать полученные результаты на общую

популяцию может быть преждевременно. У пациентов, принимающих таргетную терапию, наблюдаются противоречивые результаты. С одной стороны, моноклональные антитела или малые молекулы, ингибирующие VEGF, IL-6, IL-1 β , могут предотвратить развитие цитокинового шторма, с другой – прием анти-VEGF-препаратов сопровождался развитием гипертонии [37]. В одном из первых проспективных когортных исследований (J. Lee et al.), посвященных влиянию разных видов лечения рака на течение COVID-19, таргетную терапию (ингибиторы EGFR-TKI – epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста), получали четверо пациентов. По сравнению с пациентами, которые не получали таргетную терапию, пациенты, находящиеся на данном виде лечения, не подвергались дополнительному риску смерти после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания ($n = 72$; ОР 0,83 [0,45–1,54]; $p = 0,559$) [36].

В исследовании J. Jee et al. было показано, что получение таргетной терапии в течение 35 дней было связано с тенденцией к увеличению риска пребывания в отделении интенсивной терапии или смерти после постановки диагноза COVID-19 (ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,3; $P = 0,02$) [38].

В исследовании с самым большим количеством пациентов ($n = 93$), получавших таргетную терапию, доступном на настоящий момент, было продемонстрировано, что она не ассоциирована с тяжестью течения инфекции COVID-19 ($p = 0,08$) [39].

Таким образом, в исследованиях не отмечается тенденция к выявлению связи между таргетной терапией и более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. К такому же выводу приходят авторы единственного на настоящий момент метаанализа влияния различных типов лечения рака на течение и исход COVID-19 [35]. Также не рекомендуется прерывать терапию таргетными препаратами в случае постановки диагноза COVID-19 согласно рекомендациям ESMO [40].

Более того, некоторые эксперты предлагают исследовать эффективность различных таргетных препаратов против SARS-CoV-2. Так, в обзоре E. Weisberg et al. обсуждаются возможные механизмы действия отдельных групп препаратов (ингибиторов циклин-зависимых киназ, EGFR-ингибиторы, ERK/MAPK и mTOR-ингибиторы и т. д.) на разные этапы патогенеза COVID-19 [41].

Иммунотерапия

Ингибиторы контрольных точек способствуют активации адаптивного иммунного ответа, в т. ч. и противовирусного, однако прием ИКТ может также инициировать аутоиммунное воспаление легких и развитие цитокинового шторма [42–44]. Влияние иммунотерапии (ИТ) на течение и смертность от COVID-19 было оценено в нескольких исследованиях. В целом результаты противоречивы, но большинство из них подтверждают безопасность назначения чекпойнт-ингибиторов во время пандемии [36, 42, 44]. Одним из наиболее крупных исследований на эту тему является упомянутый выше метаанализ из 16 исследований. Согласно результатам, проведе-

ние ИТ за последние 30 дней до постановки диагноза новой коронавирусной инфекции не увеличивало риск возникновения тяжелого течения и смерти от COVID-19. Ограничивающими моментами этого анализа являются возможные вмешивающиеся факторы (например, возраст, пол, коморбидность и др.) и количество пациентов (2 исследования, $n = 486$; ОР 1,02, 95% ДИ 0,1–10,4) [35].

В прошлом году были опубликованы первые результаты международного когортного исследования, в которое было включено 200 пациентов со злокачественными образованиями легких и плевры, у которых был диагностирован COVID-19. Из них 34 (23%) пациента получали ИТ, а 20 (14%) – химиотерапию. Из системной терапии риск смерти от новой коронавирусной инфекции увеличивало только проведение ХТ (ОР 2,65, 95% ДИ 1,09–6,11) [45].

Противоположным по результатам является ретроспективное исследование, включившее выборку из 423 онкологических пациентов с COVID-19, получавших чекпоинт-ингибиторы. Было выявлено, что у таких пациентов в 3 раза выше риск госпитализации (ОР 2,84, 95% ДИ 1,24–6,72) и развития тяжелого респираторного синдрома (ОР 2,74, 95% ДИ 1,37–5,46), в то время как проведение ХТ не влияло на упомянутые параметры. Однако данное исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь ретроспективный характер, и тот факт, что чаще всего ИТ назначается пациентам с раком легкого, у которых выше риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции вне зависимости от назначения иммунотерапии [46].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, European Society for Medical Oncology), во время пандемии предпочтительно назначение дозировок чекпоинт-ингибитором с наибольшим межцикловым периодом (например, ниволумаб в дозировке 480 мг и циклом 28 дней или пембролизумаб 400 мг каждые 6 нед.) для минимизации контактов с медицинскими работниками и снижения частоты посещения медицинских организаций с целью снижения риска возникновения COVID-19 [40].

Лучевая терапия

По причине пандемии структура оказания специализированной медицинской помощи изменилась, в частности, было отложено большое количество плановых хирургических вмешательств, что не могло не отразиться и на онкологических больных, поскольку для лечения злокачественных новообразований многих локализаций хирургический метод имеет немаловажное значение, особенно при ранних и местнораспространенных стадиях. В связи с этим многими мультидисциплинарными сообще-

ствами были выпущены рекомендации, согласно которым в случае если радиотерапия или сочетание радиотерапии с химиотерапией демонстрируют столь же эффективные результаты лечения как хирургический метод, предпочтение должно отдаваться нехирургическому лечению [47]. Учитывая это, необходимы научные данные, которые смогут пролить свет на то, как влияет лучевая терапия (ЛТ) на течение новой коронавирусной инфекции.

Исследований, касающихся влияния лучевой терапии на течение COVID-19, на сегодняшний день очень мало. Предположительно, проведение данного типа лечения не ухудшает течение новой коронавирусной инфекции и не повышает смертность от всех причин. Об этом пишут, к примеру, L.Y. Lee et al. в журнале *Lancet*, подчеркивая при этом, что количество пациентов, включенных в исследование, недостаточно для однозначных выводов [36].

В китайском исследовании M. Dai et al. также отмечается, что лучевая терапия не продемонстрировала статистически значимого повышения риска серьезных событий, связанных с коронавирусной инфекцией. Однако у исследования достаточно нестандартный дизайн (по сравнению с другими на схожую тему): группы пациентов, проходивших разные типы противоопухолевого лечения, сравнивались с пациентами вообще без онкологических заболеваний [16].

Опасения вызывает возможность развития ЛТ-индуцированной лимфоцитопении (RTIL, radiotherapy induced lymphopenia), это особенно связано с облучением больших полей организма. Лимфоцитопения является плохим прогностическим признаком COVID-19 [48]. Стереотаксическая лучевая терапия, по некоторым данным, ассоциирована с меньшей вероятностью возникновения такого побочного эффекта, поэтому ее использование более безопасно касательно возможных рисков развития COVID-19 [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно некоторым проведенным исследованиям, у онкологических пациентов более вероятно развитие осложнений и выше риск смерти от новой коронавирусной инфекции. Анализ литературы показал, что такие способы лечения, как иммунотерапия, таргетная и лучевая терапия, не оказывают значимого влияния на течение и прогноз COVID-19. В отношении проведения химиотерапии однозначный вывод не представляется возможным, хотя складывается впечатление о ее негативном влиянии, учитывая развитие иммуносупрессии. 

Поступила / Received 10.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2021

Принята в печать / Accepted 11.06.2021

Список литературы / References

1. Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.
2. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
3. Bertuzzi A.F., Marrari A., Gennaro N., Cariboni U., Ciccarelli M., Giordano L. et al. Low Incidence of SARS-CoV-2 in Patients with Solid Tumours on Active Treatment: An Observational Study at a Tertiary Cancer Centre in Lombardy, Italy. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2352. <https://doi.org/10.3390/cancers12092352>.
4. Wang Q., Berger N.A., Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):220–227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178>.
5. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).

6. Giannakoulis V.G., Papoutsis E., Siempos I.I. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:799–808. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00225>.
7. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
8. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
9. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
10. Mehta V., Goel S., Kabarriti R., Cole D., Goldfinger M., Acuna-Villaorduna A. et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020;10(7):935–941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>.
11. Lunski M.J., Burton J., Tawagi K., Maslov D., Simenson V., Barr D. et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer*. 2021;127(2):266–274. <https://doi.org/10.1002/cncr.33243>.
12. Derosa L., Melenotte C., Griscelli F., Gachot B., Marabelle A., Kroemer G., Zitvogel L. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer*. 2020;1:946–964. Available at: https://www.nature.com/articles/s43018-020-00122-3?error=cookies_not_supported&code=66955eff-548b-4bb7-8885-e78f30bb5078.
13. Murdoch C., Muthana M., Coffelt S.B., Lewis C.E. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:618–631. <https://doi.org/10.1038/nrc2444>.
14. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G. et al. "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF-κB. *J Exp Med*. 2008;205(6):1261–1268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080108>.
15. Oh H., Grinberg-Bleyer Y., Liao W., Maloney D., Wang P., Wu Z., Ghosh S. An NF-κB transcription-factor-dependent lineage-specific transcriptional program promotes regulatory T cell identity and function. *Immunity*. 2017;47(3):450–465. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.010>.
16. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>.
17. Siu K.L., Chan C.P., Kok K.H., Chiu-Yat Woo P., Jin D.Y. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cell Mol Immunol*. 2014;11:141–149. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.61>.
18. Versteeg G.A., Bredenbeek P.J., van den Worm S.H., Spaan W.J. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology*. 2007;361(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.viro.2007.01.020>.
19. Sun L., Xing Y., Chen X., Zheng Y., Yang Y., Nichols D.B. et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One*. 2012;7(2):e30802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030802>.
20. Narayanan K., Huang C., Lokugamage K., Kamitani W., Ikegami T., Tseng C.T.K., Makino S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol*. 2008;82(9):4471–4479. <https://doi.org/10.1128/JVI.02472-07>.
21. Frieman M., Ratia K., Johnston R.E., Mesecar A.D., Baric R.S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-κB signaling. *J Virol*. 2009;83(13):6689–6705. <https://doi.org/10.1128/JVI.02220-08>.
22. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
23. Xie J., Fan H.W., Li T.S., Qiu Z.F., Han Y. Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients. *Chinese Academy of Medical Science*. 2006;28(2):253–255. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16733915/>.
24. Li T., Qiu Z., Zhang L., Han Y., He W., Liu Z. et al. Significant Changes of Peripheral T Lymphocyte Subsets in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(4):648–651. <https://doi.org/10.1086/381535>.
25. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003;326:1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
26. Cui W., Fan Y., Wu W., Zhang F., Wang J.Y., Ni A.P. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(6):857–859. <https://doi.org/10.1086/378587>.
27. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>.
28. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
29. Cheung C.Y., Poon L.L., Ng I.H., Luk W., Sia S.F., Wu M.H. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*. 2005;79(12):7819–7826. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005>.
30. Yilla M., Harcourt B.H., Hickman C.J., McGrew M., Tamin A., Goldsmith C.S. et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Research*. 2005;107(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.09.004>.
31. Tseng C.T.K., Perrone L.A., Zhu H., Makino S., Peters C.J. Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *J Immunol*. 2005;174(12):7977–7985. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7977>.
32. Law H.K., Cheung C.Y., Ng H.Y., Sia S.F., Chan Y.O., Luk W. et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7):2366–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>.
33. Tavakkoli M., Wilkins C.R., Mones J.V., Mauro M.J. A novel paradigm between leukocytosis, G-CSF secretion, neutrophil-to-lymphocyte ratio, myeloid-derived suppressor cells, and prognosis in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2019;9:295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00295>.
34. Clift A.K., Coupland C.A., Keogh R.H., Diaz-Ordaz K., Williamson E., Harrison E.M. et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>.
35. Yekedüz E., Utkan G., Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer*. 2020;141:92–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.028>.
36. Lee L.Y., Cazier J.B., Starkey T., Turnbull C.D., Team U.C.C.M.P., Kerr R. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anti-cancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1919–1926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9).
37. Tini G., Sarocchi M., Tocci G., Arboscello E., Ghigliotti G., Novo G. et al. Arterial hypertension in cancer: the elephant in the room. *Int J Cardiol*. 2019;281:133–139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.082>.
38. Jee J., Foote M., Lumish M., Stonestrom A., Willis B., Narendra V. et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3538–3546. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307>.
39. Pinato D., Zambelli A., Aguilar-Company J., Bower M., Sng C., Salazar R. et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>.
40. Curigliano G., Banerjee S., Cervantes A., Garassino M., Garrido P., Girard N. et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320–1335. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.010>.
41. Weisberg E., Parent A., Yang P., Sattler M., Liu Q., Liu Q. et al. Repurposing of Kinase Inhibitors for Treatment of COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37:167. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02851-7>.
42. Luo J., Rizvi H., Egger J.V., Preeshagul I.R., Wolchok J.D., Hellmann M.D. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1121–1128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>.
43. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.
44. Luo J., Rizvi H., Egger J.V., Preeshagul I.R., Wolchok J.D., Hellmann M.D. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1121–1128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>.
45. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.C., Trama A., Torri V., Agustoni F. 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-0142\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S1473-0142(20)30314-4).
46. Robiloti E.V., Babady N.E., Mead P.A., Rolling T., Perez-Johnston R., Bernardes M. et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*. 2020;26:1218–1223. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>.
47. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. *Radiat Oncol*. 2020;15:140. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01579-3>.
48. Joseph N., Choudhury A. Lymphocytopenia and Radiotherapy Treatment Volumes in the Time of COVID-19. *Clin Oncol*. 2020;32(7):420–422. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.04.011>.
49. Wild A., Herman J., Dholakia A., Moningi S., Lu Y., Rosati L. et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2016;94(3):571–579. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.026>.

Информация об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, онколог, заведующая кафедрой онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-4447-9458; orlova_rashida@mail.ru

Каледина Екатерина Александровна, ординатор кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0002-9628-7098; kate199595@mail.ru

Малкова Анна Михайловна, аспирант кафедры онкологии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0002-6008-1354; anya.malkova.95@mail.ru

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, онколог, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; заведующая химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0002-0619-2205; drnvz@yandex.ru

Наймушина Полина Андреевна, студент 5-го курса медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0003-1830-9287; polina.naymushina1@gmail.com

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, онколог, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-0402-6067; drnpb@mail.ru

Жукова Анна Егоровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0001-7351-7084; a.galatonova@yandex.ru

Сарматова Александра Сергеевна, онколог, аспирант кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; sashademchenkova@gmail.com

Карасева Нина Алексеевна, к.м.н., онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; nkaraseva06@mail.ru

Егорова Инна Валерьевна, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; inna_egorova@mail.ru

Тесленко Ксения Николаевна, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; teslenkoksenia@mail.ru

Тарасов Артем Владиславович, онколог, аспирант кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0002-8056-162X; md.tarasov@yandex.ru

Information about the authors:

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Head of Chair for Oncology, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia; Science Consultant, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-4447-9458; orlova_rashida@mail.ru

Ekaterina A. Kaledina, Resident Physician, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-9628-7098; kate199595@mail.ru

Anna M. Malkova, Second Year Postgraduate Student, Junior Research Associate, the Mosaic of Autoimmunity Laboratory, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-6008-1354; anya.malkova.95@mail.ru

Natalia V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Oncology, Oncologist, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0002-0619-2205; drnvz@yandex.ru

Polina A. Naymushina, Fifth-Year Student of Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0003-1830-9287; polina.naymushina1@gmail.com

Natalia P. Belyak, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Oncology, Oncologist, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-0402-6067; drnpb@mail.ru

Anna E. Jukova, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0001-7351-7084; a.galatonova@yandex.ru

Aleksandra S. Sarmatova, First Year Postgraduate Student, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; sashademchenkova@gmail.com

Nina A. Karaseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; nkaraseva06@mail.ru

Inna V. Egorova, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; inna_egorova@mail.ru

Ksenia N. Teslenko, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; teslenkoksenia@mail.ru

Artem V. Tarasov, First Year Postgraduate Student, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0002-8056-162X; md.tarasov@yandex.ru