



COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Е. С. ДРОБЫШЕВА¹, А. Я. КРАВЧЕНКО¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Обзор 60 источников литературы посвящен ключевым аспектам, касающимся коморбидности COVID-19 и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Содержит сведения, что у больных ХОБЛ повышена экспрессия рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 в легких, это может способствовать большей предрасположенности к COVID-19. При ХОБЛ выявлены признаки дисфункции эндотелиальных клеток и склонность к тромбообразованию, что может быть риском неблагоприятных исходов COVID-19. Данные когортных исследований не подтверждают, что пациенты с ХОБЛ в большей степени подвержены заражению SARS-CoV-2, но, по-видимому, клинические исходы COVID-19 у них хуже, включая потребность в искусственной вентиляции легких и летальность. Пока не получены клинические доказательства роли ингаляционных глюкокортикостероидов, используемых при ХОБЛ, в развитии и течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Кравченко А. Я. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Е. С. ДРОБЫШЕВА¹, А. Я. КРАВЧЕНКО¹

¹Voronezh State Medical University Named After N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The article reviews 60 publications and addresses key aspects of concurrent COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It presents data stating that COPD patients have higher expression of the receptor of angiotensin-converting enzyme 2 in the lungs and this may contribute to a greater susceptibility to COVID-19. In COPD, signs of endothelial cell dysfunction and tendency to thrombus formation have been identified which can present the risk of unfavorable outcomes of COVID-19. Cohort study data do not confirm that COPD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, but their clinical outcomes of COVID-19 appear to be worse including the need for mechanical ventilation and lethality. There is no clinical evidence about the role of inhaled glucocorticosteroids used to manage COPD in the development and course of COVID-19.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Kravchenko A.Ya. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 6-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич
E-mail: ovses@yandex.ru

Correspondence:

Evgeny S. Ovsyannikov
Email: ovses@yandex.ru

Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) может вызывать у человека как бессимптомные и легкие, так и тяжелые случаи COVID-19, характеризующиеся высокой лихорадкой, кашлем, одышкой, развитием пневмонии и острой дыхательной недостаточности, ассоциирующиеся с высокой летальностью. Особенно тяжелой формой COVID-19 является высокий уровень системного воспаления, так называемый цитокиновый шторм [23, 44].

Острая дыхательная недостаточность у больных COVID-19 характеризуется тяжелой гипоксемией при достаточно хорошей эластичности легких. Это свидетельствует о том, что повреждение сосудов и/или нарушение их проходимости являются ключевыми причинами дыхательной недостаточности, при этом повышение проницаемости микрососудов

обуславливает появление экссудата, типичного для пневмонии при COVID-19. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются аномальные уровни маркеров прокоагуляции, включая высокий уровень D-димера и низкое количество тромбоцитов, что указывает на возможность развития тромбоза в сосудах малого круга кровообращения – фактора, способствующего дыхательной недостаточности [24, 44]. Результаты патологоанатомических исследований подтверждают, что типичные признаки тяжелой формы COVID-19 включают повреждение эндотелия и тромботическую микроангиопатию [17, 24]. При тяжелой форме COVID-19, помимо дыхательной системы, часто имеет место поражение других органов, включая почки и нервную систему. Это позволяет предположить, что эндотелиальная дисфункция и нарушение

микроциркуляции являются центральными патофизиологическими механизмами при COVID-19 [7, 17, 44, 55, 56].

Клинические исходы, включая выживаемость, при COVID-19 менее благоприятны у пожилых лиц и пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, что легло в основу профилактической стратегии с выделением групп высокого риска, которым следует ограничить социальные контакты для предотвращения заражения. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) включены в эти группы в связи с предрасположенностью к вирус-индуцированным обострениям, изначально нарушенной функцией легких и высокой распространенностью сопутствующих заболеваний [33, 49, 55].

В настоящем обзоре рассмотрены три аспекта, касающиеся взаимодействия COVID-19 и ХОБЛ: существуют ли механизмы, благодаря которым пациенты с ХОБЛ более восприимчивы к SARS-CoV-2; каковы клинические исходы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ; обеспечивают ли ингаляционные кортикостероиды (ИКС), применяемые у больных с ХОБЛ, защиту их от COVID-19.

Механизмы, повышающие восприимчивость к SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки – это последовательный процесс, включающий прикрепление к клеточной мембране и эндоцитоз. Он опосредуется белком шипа вируса (S(spike)-protein), который состоит из субъединицы S1, отвечающей за связывание с соответствующим рецептором, и субъединицы S2, ответственной за слияние с клеточной мембраной. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) в качестве рецептора для прикрепления к клетке. Считается, что мутации S-белка SARS-CoV-2 обеспечивают большее сродство к АПФ2, тем самым повышая способность вируса проникать в клетки. Вторая фаза проникновения SARS-CoV-2 – это слияние мембран вируса и клетки-хозяина, во время которого S-белок подвергается протеолитическому расщеплению на границе S1/S2, осуществляется последующий вход SARS-CoV-2 в клетку. Во время этого процесса вирус использует протеазы хозяина, включая фурилы, трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease 2) и катепсины [33, 39, 59]. АПФ2 – трансмембранная пептидаза, которая гидролизует ангиотензин II с образованием ангиотензина 1-7. Известно, что ангиотензин II действует непосредственно на клетки гладких мышц сосудов через рецептор ангиотензина типа 1 (AT1), вызывая их сокращение и, таким образом, повышая тонус сосудов. Длительно сохраняющееся высокое давление в сосудах малого круга кровообращения вызывает гидростатический отек вследствие пропотевания жидкой части крови через

стенку капилляров, кроме того, сам ангиотензин II увеличивает проницаемость микрососудов [4, 5, 53].

АПФ2 экспрессируется в тканях всего организма, в том числе в легких, где его экспрессия имеет место в трахее, эпителии крупных и мелких дыхательных путей, альвеоцитах 2-го типа и эндотелии. АПФ2 выполняет гомеостатическую функцию в легких, ограничивая эффекты ангиотензина II на сосудистый тонус и проницаемость капилляров и увеличивая синтез ангиотензина 1-7, который обладает вазодилатирующими свойствами. Ангиотензин II также вызывает выработку провоспалительных цитокинов. В эксперименте снижение активности АПФ2 приводило к повышению уровня цитокинов в легких и увеличению количества нейтрофилов в сочетании с повышением проницаемости сосудов и развитию отека легких у мышей, подвергшихся воздействию эндотоксина [35]. Следовательно, дисфункция АПФ2 может усиливать воспалительные реакции и вызывать сужение и повреждение сосудов.

Исследования *in vitro* подтвердили, что недостаточная экспрессия АПФ2 предотвращает заражение SARS-CoV-2. Кроме того, ранее было доказано, что степень инфицирования эпителиальных клеток SARS-CoV связана с уровнем экспрессии АПФ2. Результаты компьютерного моделирования показали, что генетические варианты структуры АПФ2, возможно, могут изменять взаимодействие с SARS-CoV-2, тем самым повышая восприимчивость к инфекции [14, 33]. Однако остается неясным, насколько в реальности изменение экспрессии АПФ2 либо полиморфизм кодирующих его генов вызывает повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 у людей или способствует развитию тяжелой формы COVID-19. Роль АПФ2 в патологическом процессе, вероятно, является частью сложной и многофакторной последовательности патофизиологических механизмов [15]. Во время заражения SARS-CoV-2 активность АПФ2 на клеточной поверхности может снижаться, как было показано на примере коронавируса SARS-CoV. Интересно, что именно SARS-CoV, в отличие от распространенного в человеческой популяции коронавируса HCoV NL63 (Human coronavirus NL63), вызывает уменьшение количества свободных рецепторов АПФ2 и усиление повреждения легких в экспериментальных моделях у мышей с одновременным повышением уровня ангиотензина II. Важно отметить, что введение антагониста рецептора AT1 ослабляет эти эффекты. В совокупности эти наблюдения указывают на снижение активности АПФ2 при повреждении легких при COVID-19 [26].

Результаты недавних исследований продемонстрировали повышенную экспрессию АПФ2 в эпителии бронхов и в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля, при этом имела место обратная корреляция между уровнем экспрессии АПФ2 и функцией легких. Так,

Leung J. M. et al. на примере образцов, полученных при щеточной биопсии бронхов, показали повышенную экспрессию гена АПФ2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группами контроля, в которые вошли как никогда не курившие лица, так и бывшие курильщики и курящие в настоящее время. При этом у курящих выявлены более высокие уровни экспрессии гена АПФ2. Кроме того, с использованием иммуногистохимического анализа авторами показана повышенная экспрессия АПФ2 в эпителии мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ по сравнению с никогда не курившими, но не с курящими лицами [38]. В исследовании Cai G. и et al. дано описание повышенной экспрессии гена АПФ2 в образцах щеточной биопсии бронхов у пациентов с ХОБЛ по сравнению с бывшими курильщиками, но не с курящими лицами [18]. Smith J. C. et al. также выявили, что экспрессия АПФ2 во всей дыхательной системе значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими [52]. Radzikowska U. et al. наблюдали повышенную экспрессию гена АПФ2 в эпителии бронхов у курящих по сравнению с никогда не курившими, при этом достоверных различий между больными ХОБЛ и контрольной группой не было [47].

Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенную экспрессию АПФ2 по сравнению с никогда не курившими лицами и курение само по себе повышает экспрессию АПФ2 [16]. Увеличение экспрессии АПФ2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими (без обструкции дыхательных путей) не было таким однозначным. Различия в результатах этих исследований могут быть связаны с местом забора биоптатов при проведении бронхоскопии, количеством проб, методологией анализа.

Как показано в некоторых исследованиях, в эпителиальных клетках бронхов никотин-зависимая активация никотин-ацетилхолиновых рецепторов подтипа $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR – alpha7 nicotinic acetylcholine receptor) повышает экспрессию гена АПФ2. У больных ХОБЛ уровни СHRNA7 (гена, кодирующего $\alpha 7$ -nAChR) в бронхиальном эпителии выше у курильщиков и прямо коррелируют с экспрессией АПФ2 ($r = 0,54$; $p = 2,31 \times 10^{-8}$) и обратно – с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁) ($r = -0,37$; $p = 2,83 \times 10^{-4}$) [37, 46]. С применением секвенирования одноклеточной РНК, метода, позволяющего идентифицировать определенные типы клеток в смешанной клеточной популяции, показано, что несколько типов эпителиальных клеток, включая базальные, промежуточные, реснитчатые и секреторные, экспрессируют АПФ2. Однако есть мнение, что экспрессия АПФ2 особенно высока в секреторных клетках [40, 52, 60]. Тем не менее важно понимать, что ремоделирование эпителия может влиять на фенотип эпителиальных клеток, включая экспрессию АПФ2. Курение является ключевым фактором гиперплазии бокаловидных клеток,

и при ХОБЛ их количество в дыхательных путях увеличивается [28]. Кроме того, под действием никотина $\alpha 7$ -nAChR увеличивает продукцию слизи в клетках эпителия бронхов. Таким образом, сигаретный дым и, в частности, никотин-зависимая активация $\alpha 7$ -nAChR могут вызывать одновременную гиперплазию бокаловидных клеток и повышенную экспрессию АПФ2 в дыхательных путях больных ХОБЛ.

Интересно, что у больных ХОБЛ с избыточной массой тела по сравнению с пациентами с нормальной массой тела экспрессия гена АПФ2 в бронхиальном эпителии выше. Это свидетельствует о том, что наличие сопутствующих заболеваний или даже определенная диета могут изменять экспрессию АПФ2 в легких, что подтверждается наблюдениями повышенной экспрессии АПФ2 у лиц с ожирением [32].

Cai G. et al. выявили повышенную экспрессию гена фурина в эпителии бронхов у курильщиков по сравнению с никогда не курившими лицами, таких различий не было между пациентами с ХОБЛ и никогда не курившими лицами [18]. Zhang H. et al. сообщили об увеличении экспрессии гена TMPSSR2 в эпителии бронхов курильщиков по сравнению с никогда не курившими, однако в данном исследовании пациенты с ХОБЛ не участвовали [58].

Следует также принимать во внимание, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенную восприимчивость к вирусным инфекциям, возможно, из-за снижения выработки интерферона 1-го типа или «иммунного старения», характеризующегося увеличением количества истощенных Т-клеток и уменьшением Т-клеток памяти [36]. Следовательно, любое увеличение уровня АПФ2 у пациентов с ХОБЛ, повышающее восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, происходит на фоне сниженной защиты организма.

В доступной литературе опубликованы доказательства дисфункции эндотелия и коагулопатии у пациентов с ХОБЛ. Так, например, существуют данные об увеличении числа эндотелиальных клеток, подвергающихся апоптозу, а повышение проницаемости микрососудов дыхательных путей коррелирует со степенью ограничения воздушного потока. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ повышены уровни циркулирующих факторов прокоагуляции, которые еще больше увеличиваются во время обострений. Все это, вероятно, способствует возникновению тромбоемболии легочной артерии, которая встречается у пациентов с ХОБЛ в период обострения. Следовательно, больные ХОБЛ могут быть более подвержены повреждению сосудов и тромбозу и во время инфекции SARS-CoV-2 [1, 2, 6, 8, 34].

Эпидемиология и клинические исходы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ

В систематическом обзоре 15 исследований, включавших 2 473 пациентов с подтвержденным COVID-19, в основном из Китая, распространенность ХОБЛ составила 2% (95%-ный ДИ

1-3%) [9, 27]. Аналогичная распространенность ХОБЛ (3%) имела место среди 13 442 пациентов с COVID-19, обратившихся за неотложной помощью в медицинские организации Нью-Йорка [10, 41].

Чтобы объяснить более низкую, чем ожидалось, фактическую распространенность ХОБЛ среди пациентов с COVID-19, некоторыми исследователями высказано предположение, что наличие хронического респираторного заболевания, в частности ХОБЛ, или его лечение могут снизить риск заражения SARS-CoV-2. Тем не менее ни одна из этих гипотез пока не доказана. Полученные результаты, скорее всего, отражают недостаточную диагностику ХОБЛ, что является хорошо известной проблемой. Еще одним возможным объяснением может служить отсутствие информации о сопутствующих заболеваниях, включая ХОБЛ, при заполнении медицинских карт. Также, вероятно, низкая распространенность ХОБЛ среди больных COVID-19 является результатом более строгих профилактических мер у пожилых людей и в группах высокого риска, включая пациентов с ХОБЛ, во многих странах [19, 22, 29]. Тем не менее ни одно из этих наблюдений не позволяет сделать однозначное заключение о том, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19.

В метаанализе исследований, проведенных в Китае и США, с поправкой на возраст и пол, показано, что курение может «защитить» от заражения COVID-19. Распространенность курящих среди пациентов была значительно ниже ожидаемой (ОШ 0,20; 95%-ный ДИ 0,13-0,31) [22]. Тем не менее у курящих выше частота сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, и поэтому они чаще являются объектом первичной профилактики во время эпидемии COVID-19, что могло внести значительные отклонения в метаанализ. Кроме того, большая часть данных получена из историй болезни, где информация о курении могла быть недооценена. Сообщается, что пациенты с ХОБЛ, а также курящие подвержены более тяжелому течению COVID-19 [10, 41, 54]. В ранее упомянутом метаанализе сообщалось о повышении на 88% риска перевода в отделение интенсивной терапии или смерти пациентов с сопутствующей ХОБЛ (ОШ 1,88; 95%-ный ДИ 1,4-2,4). Кроме того, риск развития тяжелых осложнений был на 45% выше у курящих (ОШ 1,45; 95%-ный ДИ 1,03-2,04), что свидетельствует об отсутствии «защитного» влияния курения в отношении COVID-19. Однако следует указать, что оценка смертности в этом метаанализе ограничена размером выборки. В частности, смертность в подгруппе пациентов с сопутствующей ХОБЛ оценена только в двух исследованиях с участием 10 пациентов с ХОБЛ, из которых 6 умерли [9]. В более крупном когортном исследовании, которое включало 13 442 пациента с COVID-19, обратившихся за неотложной помощью, наличие ХОБЛ ассоциировалось с повышенным риском госпитализации

(ОШ 1,77; 95%-ный ДИ 1,67-1,87) и тенденцией к увеличению смертности (ОШ 1,08; 95%-ный ДИ 0,88-1,33) [41]. Аналогичные результаты получены в итальянском когортном исследовании с участием 1 113 госпитализированных пациентов с COVID-19, среди которых больные ХОБЛ значимо имели высокий риск развития тяжелой дыхательной недостаточности (ОШ 1,17; 95%-ный ДИ 1,09-1,27) [13]. В испанском длительном когортном исследовании наличие ХОБЛ у больных COVID-19 было связано с увеличением риска смерти на 70% (ОШ 1,69; 95%-ный ДИ 1,23-2,32) [54].

Распространенность ХОБЛ выше среди пациентов, страдающих более тяжелыми формами COVID-19. Так, среди 257 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в отделение интенсивной терапии одного из госпиталей в Нью-Йорке, распространенность ХОБЛ составила 9%, а бывших курильщиков и курящих – 33% [21]. Кроме того, наличие ХОБЛ было связано со значительно более высоким риском смерти (HR 3,15; 95%-ный ДИ 1,84-5,39). По данным итальянского регистра 3 032 пациентов, ХОБЛ как сопутствующая патология встречалась у 16,4% пациентов, умерших вследствие COVID-19 [45]. Это соответствовало распространенности ХОБЛ, равной 17,2%, среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет и 11,1% среди более молодых пациентов. В ретроспективном исследовании, проводимом в 60 регионах Российской Федерации, Авдеев С. Н. и др. определили распространенность ХОБЛ в 3,1% среди 1 307 больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. У пациентов с ХОБЛ наблюдалась тенденция к более тяжелому течению COVID-19, в том числе большая частота развития шока и потребности в неинвазивной вентиляции легких [11].

Использование ингаляционных кортикостероидов у больных ХОБЛ и COVID-19

Обострение ХОБЛ определяется как усиление симптомов, требующее дополнительного фармакологического лечения. Больные ХОБЛ с более частыми обострениями имеют худшие клинические исходы, включая снижение функции легких и летальность. Вирусные инфекции – частая причина обострений ХОБЛ. Нередко встречаются и вторичные бактериальные инфекции [25].

Рандомизированные клинические исследования показали, что ИКС снижают частоту обострений при использовании в составе комбинированной терапии с β_2 -агонистом длительного действия или с β_2 -агонистом длительного действия и антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Этот эффект ИКС, по-видимому, имеет место только у пациентов с более высоким количеством эозинофилов в крови (более 100 эозинофилов в 1 мкл) [12, 43, 51]. Из-за потенциальных рисков развития пневмонии рекомендуется использовать ИКС индивидуально, с учетом частоты обострений

и уровня эозинофилов в крови [31]. Связь между количеством эозинофилов и клинической эффективностью предполагает, что у больных ХОБЛ ИКС нацелены на подавление воспаления 2-го типа, как и в случае бронхиальной астмы.

Кортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов различными типами клеток путем репрессии транскрипции генов. Результаты бронхоскопии и анализ мокроты показали, что лечение ИКС может снизить количество воспалительных клеток в легких [31]. Хотя эти противовоспалительные эффекты обеспечивают защиту от обострений ХОБЛ, существуют также молекулярные механизмы, посредством которых кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекции. Избыточное подавление цитокинов может нарушить способность организма противостоять бактериальной инфекции. Описанная связь между применением ИКС и более частым выявлением патогенных бактерий подтверждает эту возможность [20]. В продольном когортном исследовании было показано, что использование ИКС увеличивает риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ с хронической бактериальной инфекцией или низким уровнем эозинофилов в крови (< 100 эозинофилов в 1 мкл) [42].

Кортикостероиды подавляют продукцию эпителиальными клетками противовирусных интерферонов 1-го типа. Это ассоциируется с усилением репликации вируса и избыточной продукцией муцина. Следовательно, использование ИКС у пациентов с ХОБЛ может повысить восприимчивость к вирусной инфекции и/или ухудшить клинические ее исходы за счет этих механизмов [50]. Вторичная бактериальная инфекция в таких случаях является одним из возможных объяснений повышенного риска развития пневмонии при использовании ИКС у пациентов с ХОБЛ [42]. В целом, преимущества ИКС, по-видимому, перевешивают инфекционные риски у пациентов с высокой эозинофилией, но у больных с низким уровнем эозинофилов в крови соотношение польза/риск часто не оправдывает использование этих препаратов [51]. С другой стороны, результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что кортикостероид будесонид в сочетании с гликопирронием и формотеролом ингибирует репликацию HCoV-229E в эпителиальных клетках бронхов [57]. Другой кортикостероид – циклесонид – ослабляет репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*, воздействуя на неструктурный белок 15 и эндорибонуклеазу. ИКС также могут предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Экспрессия гена АПФ2 снижается у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, которые используют ИКС. Кроме того, исследования на мышах показали, что ИКС уменьшают экспрессию АПФ2, ингибируя продукцию интерферона типа 1 [23, 30, 46]. Хотя подавление секреции этого цитокина может снизить защиту организма, уменьшение экспрессии АПФ2

может сопровождаться снижением проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Результаты приведенных исследований подтверждают вероятность того, что использование ИКС у пациентов с ХОБЛ может «защитить» от COVID-19.

Систематический обзор литературы не обнаружил исследований, в которых изучена связь приема ИКС с клиническими исходами у пациентов с ХОБЛ при COVID-19, SARS и ближневосточном респираторном синдроме [30]. Анализ электронных медицинских карт позволил выявить увеличение смертности от COVID-19 у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, принимающих ИКС, по сравнению с теми, кто не использует ИКС [48]. Однако детальный анализ показал высокую смертность от COVID-19 у пациентов с ХОБЛ, получавших ИКС в сочетании с двумя бронходилататорами длительного действия (так называемая тройная терапия) по сравнению с ИКС в комбинации с одним бронходилататором длительного действия, но это может объясняться более тяжелым течением ХОБЛ у пациентов, получавших тройную терапию, а не с эффектами лекарственных препаратов. Кроме того, у пациентов, получавших ИКС, выявлено большее количество смертей, не связанных с COVID-19, что усиливает влияние тяжести самого заболевания на клинический исход. В отсутствие рандомизированных контролируемых исследований пациентам с ХОБЛ рекомендуется продолжать уже используемый режим ингаляционной терапии, включая ИКС [30]. Руководства по ведению больных ХОБЛ содержат рекомендации относительно клинических ситуаций, при которых целесообразно прекратить лечение ИКС [3, 25]. Надлежащую отмену ИКС у пациентов с ХОБЛ следует рассматривать и в настоящее время в связи с отсутствием убедительных данных, о «защитном» эффекте их в отношении COVID-19.

Заключение

Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 включают возраст, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. ХОБЛ – это заболевание, которое возникает в зрелом возрасте и связано с множеством сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые. В дополнение к риску, связанному с возрастом и сопутствующими заболеваниями, сама по себе ХОБЛ ассоциируется с неблагоприятными исходами [10, 13, 21, 45]. Причины этого могут заключаться в повышенной восприимчивости к вирусной инфекции (из-за снижения противовирусной защиты или увеличения экспрессии АПФ2) или нарушении функции легких у больных ХОБЛ. Следует принимать во внимание и неоднородность больных ХОБЛ, особенно по тяжести проявлений и частоте обострений. Долгосрочное влияние социальной изоляции пациентов (для предупреждения инфицирования

SARS-CoV-2) на течение ХОБЛ неясно. Она может привести к сокращению вирусных инфекций в краткосрочной перспективе, но оказать нежелательное влияние на общее физическое и психосоциальное здоровье этих больных. В результате снижение физической активности может лишить пациентов положительных эффектов программ комплексной легочной реабилитации, включая улучшение качества жизни, уменьшение симптомов заболевания, и увеличить риск обострений ХОБЛ [60].

Тромбоз и коагулопатии часто встречаются у пациентов с ХОБЛ и нередко имеют место при

тяжелом течении COVID-19 [8, 34]. Пока неясно, предрасполагает ли ранее существовавшая эндотелиальная дисфункция у пациентов с ХОБЛ к сосудистым осложнениям при COVID-19.

Доказательств долгосрочных последствий COVID-19 у пациентов с ХОБЛ пока не существует. Новые данные, полученные при обследовании реконвалесцентов COVID-19 без предшествующих заболеваний дыхательной системы, показывают снижение функции легких и изменения на компьютерной томографии в течение 3 мес. после клинического выздоровления [21, 45, 60].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. - 2017. - Т. 57, № 4. - С. 89-93. DOI:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
2. Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Маратов Д. И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 12. - С. 4136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136.
3. Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошечин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзимова А. И., Ткачева О. Н., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19, № 4. - С. 2630. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630.
4. Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 4. - С. 3861. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3861.
5. Никитина И. В., Донников А. Е., Крөг-Йенсен О. А., Ленюшкина А. А., Дегтярева Н. Д., Дегтярева А. В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65, № 4. - С. 16-26. DOI:10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
6. Провоторов В. М., Будневский А. В., Семенова Г. Г., Шишкина Е. С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 2. - С. 5-9.
7. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. - 2020. - Т. 19, № 2. - С. 123-131.
8. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis // Chest. - 2017. - Vol. 151, № 3. - P. 544-554. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.034.
9. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis // PLoS One. - 2020. - Vol. 15. - P. e0233147. DOI:10.1371/journal.pone.0233147.
10. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series // BMJ. - 2020. - Vol. 369: m1996. DOI:10.1136/bmj.m1996.
11. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 // Allergy. - 2020. - Vol. 75, № 10. - P. 2703-2704. DOI: 10.1111/all.14420. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32455491; PMCID: PMC7283669.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu. Clinical and pathogenetic associations of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologia*, 2017, vol. 57, no. 4, pp. 89-93. (In Russ.) doi:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
2. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V., Antonova D.E., Marapov D.I. Pulmonary hypertension as a risk factor for an unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 12, pp. 4136. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4136.
3. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doschitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Specific parameters of the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus 2020. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 4, pp. 2630. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
4. Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
5. Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V. The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the course of COVID-19 in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 16-26. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
6. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in concurrent coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 2, pp. 5-9. (In Russ.)
7. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.)
8. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 3, pp. 544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034.
9. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, pp. e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
10. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*, 2020, vol. 369: m1996. doi:10.1136/bmj.m1996.
11. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 10, pp. 2703-2704. doi: 10.1111/all.14420. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32455491; PMCID: PMC7283669.

12. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M. A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials // *Lancet Respir. Med.* - 2018. - Vol. 6. - P. 117-126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
13. Bartoletti M., Scudeller L., Tedeschi S. et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study) // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2020. - Vol. 28, № 11. - P. 1545-1553. DOI:10.1016/j.cmi.2020.08.003.
14. Benetti E., Tita R., Spiga O. et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2020. - Vol. 28. - P. 1602-1614. DOI:10.1011/2020.04.03.20047977.
15. Binkhorst M., Offringa A. K., van der Hoeven J. G. COVID-19: comprehensive synopsis of suggested pathophysiological mechanisms and repurposed drugs // *Preprints.* - 2020, 2020070108. DOI: 10.20944/preprints202007.0108.v1.
16. Brake S. J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 3. - P. 841. DOI: 10.3390/jcm9030841.
17. Buja L. M., Wolf D. A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities // *Cardiovasc. Pathol.* - 2020. - Vol. 48. - P. 107233. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
18. Cai G., Bosse Y., Xiao F., Kheradmand F., Amos C. I. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201. - P. 1557-1559. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE (40).
19. Chu D. K., Akl E. A., Duda S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1973-1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
20. Contoli M., Pauletti A., Rossi M. R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 50, № 4. - P. 1700451. DOI:10.1183/13993003.00451-2017.
21. Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
22. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulaset K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 56, № 1. - P. 2001589. DOI:10.1183/13993003.01589-2020.
23. Finney L. J., Glanville N., Farne H. et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2020; Oct, 15. DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.034.
24. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201, № 10. - P. 1299-1300. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 Report. Accessed January 10, 2021. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
26. Glowacka I., Bertram S., Herzog P. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 // *J. Virol.* - 2010. - Vol. 84, № 2. - P. 1198-1205. DOI: 10.1128/JVI.01248-09.
27. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382, № 18. - P. 1708-1720. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
28. Gundavarapu S., Wilder J. A., Mishra N. C. et al. Role of nicotinic receptors and acetylcholine in mucous cell metaplasia, hyperplasia, and airway mucus formation in vitro and in vivo // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 130, № 3. - P. 770-780.e11. DOI:10.1016/j.jaci.2012.04.002.
29. Halpin D. M. G., Faner R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 436-438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
30. Halpin D. M. G., Singh D., Hadfield R. M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 2001009. DOI:10.1183/13993003.01009-2020.
12. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, pp. 117-126. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
13. Bartoletti M., Scudeller L., Tedeschi S. et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study). *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, vol. 28, no. 11, pp. 1545-1553. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.003.
14. Benetti E., Tita R., Spiga O. et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, vol. 28, pp. 1602-1614. DOI:10.1101/2020.04.03.20047977.
15. Binkhorst M., Offringa A.K., van der Hoeven J.G. COVID-19: comprehensive synopsis of suggested pathophysiological mechanisms and repurposed drugs. *Preprints.* 2020, 2020070108. doi: 10.20944/preprints202007.0108.v1.
16. Brake S.J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 841. doi: 10.3390/jcm9030841.
17. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.*, 2020, vol. 48, pp. 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
18. Cai G., Bosse Y., Xiao F., Kheradmand F., Amos C. I. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, pp. 1557-1559. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE (40).
19. Chu D.K., Akl E.A., Duda S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
20. Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 4, pp. 1700451. doi:10.1183/13993003.00451-2017.
21. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
22. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulaset K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001589. doi:10.1183/13993003.01589-2020.
23. Finney L.J., Glanville N., Farne H. et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Oct, 15. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.034.
24. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 10, pp. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 Report. Accessed January 10, 2021. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
26. Glowacka I., Bertram S., Herzog P. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 2, pp. 1198-1205. doi: 10.1128/JVI.01248-09.
27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
28. Gundavarapu S., Wilder J.A., Mishra N.C. et al. Role of nicotinic receptors and acetylcholine in mucous cell metaplasia, hyperplasia, and airway mucus formation in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 130, no. 3, pp. 770-780.e11. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.002.
29. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 436-438. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
30. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R. M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2001009. doi:10.1183/13993003.01009-2020.

31. Higham A., Karur P., Jackson N. et al. Differential anti-inflammatory effects of budesonide and a p38 MAPK inhibitor AZD7624 on COPD pulmonary cells // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 1279-1288. DOI:10.2147/COPD.S159936.
32. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight // *Obesity.* - 2020. - Vol. 28, № 9. - P. 1586-1589. DOI:10.1002/oby.22907.
33. 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. - Vol. 181, № 2. - P. 271-280e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Husebo G.R., Gabazza E., D'Alessandro C. et al. Coagulation markers in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 52, Suppl. 62, OA1937. DOI: 10.1183 / 13993003. congress-2018.OA1937.
35. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature.* - 2005. - Vol. 436. - P. 112-116. DOI: 10.1038/nature03712.
36. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V. et al. T-regulatory cells and programmed death 1+T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol. 190, № 1. - P. 40-50. DOI:10.1164/rccm.201312-2293OC.
37. Leung J. M., Yang C. X., Sin D. D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2 // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 6. - P. 2001261. DOI:10.1183/13993003.01261-2020.
38. Leung J. M., Yang C. X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 2000688. DOI:10.1183/13993003.00688-2020.
39. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins // *Annu. Rev. Virol.* - 2016. - Vol. 3, № 1. - P. 237-261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
40. Lukassen S., Chua R. L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J.* - 2020. - Vol. 39. - P. e105114. DOI:10.15252/embj.2020105114.
41. Marcello R. K., Dolle J., Grami S. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System // *medRxiv.* - 2020; preprint DOI:10.1101/2020.05.29.20086645.
42. Martinez-Garcia M.A., Faner R., Oscullo G. et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. a network analysis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201, № 9. - P. 1078-1085. DOI: 10.1164/rccm.201908-1550OC.
43. Mathioudakis A. G., Bikov A., Foden P. et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 1902119. DOI: 10.1183/13993003.02119-2019.
44. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
45. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C. et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy // *J. Gerontol.* - 2020. - Vol. 75, № 9. - P. 1796-1800. DOI:10.1093/gerona/glaa146.
46. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202. - P. 83-90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // *Allergy.* - 2020. - Vol. 75, № 1. - P. 2829-2845. DOI:10.1111/all.14429.
48. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B. et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis // *medRxiv.* 2020; preprint DOI:10.1101/2020.06.19.20135491.
49. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // *Obesity.* - 2020. - Vol. 28, № 7. - P. 1195-1199. DOI:10.1002/oby.22831.
50. Singanayagam A., Johnston S. L. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): review of mechanisms that underlie risks // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2020. - Vol. 146, № 6. - P. 1292-1294. DOI:10.1016/j.jaci.2019.12.907.
31. Higham A., Karur P., Jackson N. et al. Differential anti-inflammatory effects of budesonide and a p38 MAPK inhibitor AZD7624 on COPD pulmonary cells. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, vol. 13, pp. 1279-1288. doi:10.2147/COPD.S159936.
32. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity*, 2020, vol. 28, no. 9, pp. 1586-1589. doi:10.1002/oby.22907.
33. 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, vol. 181, no. 2, pp. 271-280e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Husebo G.R., Gabazza E., D'Alessandro C. et al. Coagulation markers in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, suppl. 62, OA1937. doi: 10.1183 / 13993003. congress-2018.OA1937.
35. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005, vol. 436, pp. 112-116. doi: 10.1038/nature03712.
36. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V. et al. T-regulatory cells and programmed death 1+T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 40-50. doi:10.1164/rccm.201312-2293OC.
37. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 6, pp. 2001261. doi:10.1183/13993003.01261-2020.
38. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
39. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237-261. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
40. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.*, 2020, vol. 39, pp. e105114. doi:10.15252/embj.2020105114.
41. Marcello R.K., Dolle J., Grami S. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System. *medRxiv.* 2020, preprint doi:10.1101/2020.05.29.20086645.
42. Martinez-Garcia M.A., Faner R., Oscullo G. et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. a network analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 9, pp. 1078-1085. doi: 10.1164/rccm.201908-1550OC.
43. Mathioudakis A.G., Bikov A., Foden P. et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 1902119. doi:10.1183/13993003.02119-2019.
44. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
45. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C. et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *J. Gerontol.*, 2020, vol. 75, no. 9, pp. 1796-1800. doi:10.1093/gerona/glaa146.
46. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, pp. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 2829-2845. doi:10.1111/all.14429.
48. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B. et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *medRxiv.* 2020, preprint doi:10.1101/2020.06.19.20135491.
49. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 2020, vol. 28, no. 7, pp. 1195-1199. doi:10.1002/oby.22831.
50. Singanayagam A., Johnston S.L. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): review of mechanisms that underlie risks. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 6, pp. 1292-1294. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.907.

51. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 53, № 5. - P. 1900164. DOI:10.1183/13993003.00164-2019.
52. Smith J. C., Sausville E. L., Girish V. et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract // *Dev. Cell.* - 2020. - Vol. 53, № 5. - P. 514-529. DOI:10.1016/j.devcel.2020.05.012.
53. Sun N.N., Yu C.H., Pan M.X. et al. Mir-21 mediates the inhibitory effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 inflammasome activation by targeting Spry1 in lung fibroblasts // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7, № 1. - P. 14369. DOI: 10.1038/s41598-017-13305-3.
54. Tanoira R.P., Garcia F.P., Romanyk J. et al. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain // *medRxiv.* - 2020; preprint DOI:10.1101/2020.05.25.20112912.
55. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
56. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* - 2020. - Vol. 80, № 7. - P. 934-943. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
57. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir. Investig.* - 2020. - Vol. 58, № 3. - P. 155-168. DOI:10.1016/j.resinv.2019.12.005.
58. Zhang H., Rostami M. R., Leopold P. L. et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202, № 2. - P. 219-229. DOI:10.1164/rccm.202003-0541OC.
59. Zhao Y.S., Shang Y., Song Y. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *Clin. Med.* - 2020. - Vol. 25. - P. 100463. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100463.
60. Ziegler C. G. K., Allon S. J., Nyquist S. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues // *Cell.* - 2020. - Vol. 181, № 5. - P. 1016-1035. DOI:10.1016/j.cell.2020.04.035.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., д. 10.
Тел.: +7 (473) 263-81-30.

Овсянников Евгений Сергеевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: ovses@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: budnev@list.ru

Дробышева Елена Сергеевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: e.drobysheva76@mail.ru

Кравченко Андрей Яковлевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии.
E-mail: drkay@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 263-81-30.

Evgeny S. Ovsyannikov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: ovses@yandex.ru

Andrey V. Budnevskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: budnev@list.ru

Elena S. Drobysheva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: e.drobysheva76@mail.ru

Andrey Ya. Kravchenko

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department.
Email: drkay@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии лечебного
факультета.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 708-35-76.

E-mail: serg_avdeev@list.ru

Sergey N. Avdeev

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),*

Doctor of Medical Sciences,

*Correspondent Member of RAS, Head of Pulmonology
Department of General Medicine Faculty.*

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Phone: +7 (495) 708-35-76.

Email: serg_avdeev@list.ru

Поступил 26.12.2020

Submitted as of 26.12.2020