

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы

А.М.Щикота¹, И.В.Погонченкова¹, Е.А.Турова¹, М.А.Рассулова¹, С.А.Гуменюк²

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»: 105120, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 53

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы»: 129010, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., 5 / 1

Резюме

Актуальность проблемы коморбидности новой коронавирусной инфекции COVID-19 и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена схожестью клинических проявлений, сложностью диагностики, потенциальной тяжестью течения и взаимоотягощением этих патологий. Больные ХОБЛ, инфицированные SARS-CoV-2, представляют собой уязвимую группу лиц с осложненным течением и часто неблагоприятным исходом болезни. Особенности распространения вируса накладывают значительные ограничения на многочисленные диагностические и лечебные мероприятия при ХОБЛ, затрудняя оказание медицинской помощи больным данной категории в период пандемии на всех ее этапах. Необходимость поиска новых терапевтических решений продиктована отрицательными результатами текущих клинических исследований по изучению эффективности применения ряда препаратов у больных COVID-19; перспективным представляется изучение действия на SARS-CoV-2 препаратов базовой терапии ХОБЛ с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, SARS-CoV-2, курение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 599–608. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: topical issues

Aleksey M. Shchikota¹, Irena V. Pogonchenkova¹, Elena A. Turova¹, Marina A. Rassulova¹, Sergey A. Gumenyuk²

¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine: Zemlyanoy Val 53, Moscow, 105120, Russia

² Scientific Center of Emergency of Moscow Healthcare Department: Bol'shaya Sukharevskaya pl. 5/1, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The problem of comorbidity of new coronaviral infection (COVID-19) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is acute, considering similarity of clinical manifestations, diagnostic difficulties, the potential severe disease course. Patients with COPD represent a vulnerable group of infected SARS-CoV-2, with a complicated disease course and frequent adverse outcome. Features of the spread of the virus limit treatment and diagnosis for patients with COPD, making it difficult to provide medical care during the pandemic. The negative results of some clinical studies of antiviral drugs for patients with COVID-19 indicate the need for a search for new drugs; for this reason, analysis of the anti-inflammatory effect on the lungs in infection COVID-19 of drugs of basic COPD therapy is promising.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, SARS-CoV-2, smoking.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Gumenyuk S.A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: topical issues. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 599–608 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

Появление нового штамма коронавируса в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань (провинция Хубэй), его дальнейшее быстрое распространение по миру и формирование пандемии COVID-19, официально объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11.03.20, явились глобальным вызовом для мирового здравоохранения. Это заставило рассматривать стратегические вопросы диагностики, лечения и реабилитации других неинфекционных

заболеваний исключительно в контексте пандемии. Коронавирус, получивший 11.02.20 наименование SARS-CoV-2, попадает в организм человека через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) и может поражать альвеолярные клетки 2-го типа, предопределяя диффузное альвеолярное повреждение легких, клинически проявляющееся как вирусная двусторонняя пневмония и острый респираторный дистресс-синдром¹.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин снижения качества и продолжительности жизни, являясь нерешенной в настоящий момент медико-социальной проблемой, актуальность которой с годами растет. По данным разных авторов, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет от 4 до 10 %, что в абсолютных цифрах составляет около 210 млн человек в мире [1]. По определению Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), ХОБЛ является «болезнью, которую можно предупреждать и лечить»; тем не менее выбор терапевтических стратегий для пациентов с ХОБЛ остается сложной задачей и возможности влияния на конечные точки и прогноз заболевания по-прежнему ограничены².

Учитывая, что и ХОБЛ, и COVID-19 вызывают потенциально тяжелое поражение легких, важным представляется изучение влияния инфицирования SARS-CoV-2 на течение, осложнения и исходы ХОБЛ, а также воздействия пандемии на организацию медицинской помощи хроническим пульмонологическим пациентам. Наличие схожих аспектов в патогенезе COVID-19 и ХОБЛ позволяет рассмотреть ряд препаратов базисной терапии ХОБЛ в качестве возможного средства лечения новой коронавирусной инфекции (КВИ).

Влияние ХОБЛ и курения на риск заражения COVID-19: патогенетические особенности действия SARS-CoV-2. Работа *J.M.Leung et al.* явилась одним из первых исследований на тему взаимного влияния COVID-19, ХОБЛ и курения. Их статья в *European Respiratory Journal* остро обозначила проблему, вызвав определенную дискуссию в научной медицинской прессе. Профессором *J.M.Leung et al.* обследованы курильщики с ХОБЛ в больнице Святого Павла (Ванкувер, Канада) с определением экспрессии АПФ-2 в эпителиальных клетках бронхов нижних дыхательных путей. Согласно полученным данным, больные ХОБЛ и курильщики имели повышенные уровни экспрессии гена ACE-2 в дыхательных путях по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками; наибольшие изменения отмечались при наличии ХОБЛ. На основе этих данных авторами сделано предположение о повышенном риске инфицирования SARS-CoV-2 у больных ХОБЛ и действующих курильщиков, позиционируя немедленный отказ от курения как один из способов уменьшения риска заражения [2].

Подтверждала эти позиции и статья *P.Russo et al.*, опубликованная в том же печатном издании [3]. Исследователями выявлено значительное усиление никотином экспрессии АПФ-2 через α_7 -никотин-ацетилхолиновый рецептор (α_7 -nAChR) эпителиальных клеток бронхов человека; таким образом, по мнению авторов, воздействие никотина увеличивает риск проникновения SARS-CoV-2 в клетки

легких. Учитывая наличие α_7 -никотиновых рецепторов в нервных клетках, эндотелии сосудов, лимфоцитах, сделан вывод о том, что курение потенциально может негативно повлиять на патофизиологию COVID-19 во многих системах и органах, включая головной мозг, а также на клинический исход заболевания. В ответной статье профессора *J.M.Leung* выражено согласие с представленным возможным механизмом действия никотина через рецепторы α_7 -nAChR, с увеличением экспрессией рецепторов АПФ-2 и уязвимости курильщиков с ХОБЛ к тяжелой инфекции COVID-19 и в свете этого предлагается рассмотреть селективные антагонисты α_7 -никотин-ацетилхолиновых рецепторов, такие как метилликаконитин и α -коноксин, в качестве потенциальных противирусных препаратов [4].

В статье *S.Sharif-Askari et al.* в качестве «входных ворот» для вируса наряду с АПФ-2 указано на трансмембранную сериновую протеазу-2 (TMPRSS2). Отмечен также низкий уровень экспрессии этих рецепторов в верхних и нижних дыхательных путях у детей и повышенный – у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, что объясняет различное течение заболевания в указанных группах и различную их восприимчивость к инфекции [5]. Выявлено и значительное снижение уровня АПФ-2 после инфицирования COVID-19 при неизменном уровне экспрессии TMPRSS2. Это натолкнуло авторов исследования на мысль о возможности использования ингибитора сериновых протеаз (камостата) в терапии COVID-19.

С другой стороны, имеется целый ряд публикаций, в которых приводятся иные данные о влиянии курения, никотина и ХОБЛ на риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2. По результатам нескольких исследований и основанных на них метаанализов китайских ученых указано на необычно низкую распространенность ХОБЛ и табакокурения среди заболевших COVID-19. В статье *J.J.Zhang et al.* проанализированы данные о сопутствующей патологии и аллергическом статусе у 140 пациентов (средний возраст – 57 (25–87) лет) с верифицированным COVID-19, проходивших стационарное лечение в январе–феврале 2020 г. в больнице № 7 города Ухань. Среди них было только 2 активных курильщика и еще 7 человек имели анамнез табакокурения в прошлом (всего 6,4 %). Активный статус курения и ХОБЛ зафиксированы лишь у 1,4 % пациентов [6] – ниже, чем распространенность ХОБЛ и табакокурения в Китае (ХОБЛ среди взрослых старше 40 лет встречается у 13,7 %, активными курильщиками являются 27,3 %). Эти данные коррелировали с глобальным исследованием клинического статуса больных COVID-19 в Китае, проведенным *W.J.Guan et al.* [7]. По результатам анализа 1 099 историй болезни (552 больницы в 30 провинциях) пациентов, ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии отмечена только у 1,1 % из них, активными курильщиками были 12,6 % пациентов.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020. Available at: www.goldcopd.com

По данным метаанализа *A.Emami et al.*, основанного также на объединенных данных китайских исследователей на март 2020 г., частота распространения ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2 составляла 0,95 %; активных курильщиков было 7,6 % среди всех заболевших [8]. Тем не менее ХОБЛ и курение авторами метаанализа названы в числе частых сопутствующих COVID-19 состояний, однако очевидно, что частота их выявления реже, чем в популяции. Схожие данные об относительно невысокой распространенности курения и ХОБЛ среди заболевших COVID-19 получены из США — только 5,1 % из 393 больных были активными курильщиками с ХОБЛ [9]. В июне 2020 г. в *European Respiratory Journal* опубликована статья *M.Rossato et al.*, в которой подчеркивается, что все эпидемиологические данные, опубликованные на тот момент, показывают очень низкую распространенность табакокурения среди больных COVID-19 [10]. Авторами приводятся собственные данные на основе анализа госпитализаций в марте—апреле 2020 г. в Университетской больнице Падуи: из 132 пациентов с COVID-19 ни один не курил, курение в анамнезе отмечено у 15,2 % больных, факт курения в прошлом никак не коррелировал с тяжестью течения инфекции. При этом доля активных курильщиков в Италии в целом и в регионе Венето, к которому относится больница, в частности, высока и составляет 25,7 и 22,7 % соответственно.

Метаанализ других итальянских авторов, *T.Lupia et al.*, на основании данных из Китая также подтверждает низкую цифру встречаемости ХОБЛ у больных COVID-19 — 1–2,9 % при общей распространенности ХОБЛ в Китае 1,2–8,9 %; полученные данные не позволили авторам отнести ХОБЛ к частым коморбидным состояниям новой КВИ [11]. В статье китайских авторов из Университета *Zhejiang* указывается на большую распространенность ХОБЛ среди 136 пожилых пациентов (≥ 60 лет) с COVID-19 по сравнению с молодой популяцией, однако выявленную частоту встречаемости ХОБЛ у пожилых нельзя считать как высокую — 2,21 % [12].

Взаимодействие табакокурения и COVID-19, по мнению профессора *Francesca Polverino* из Центра астмы и болезней дыхания Университета Аризоны (США), является «сложным»: эпидемиологические данные очевидно ставят под сомнение роль активного курения как фактора риска COVID-19. При этом автором подчеркивается деликатность и сложность темы возможного защитного действия никотина при COVID-19, учитывая доказанное безусловное и многообразное негативное воздействие сигаретного дыма на легкие [13].

В статье греческих авторов *K.Farsalinos et al.* также указано на противоречивость выводов *J.M.Leung* и *P.Russo* и отмечена необходимость дополнительных исследований роли никотина в патогенезе COVID-19. По мнению *K.Farsalinos et al.*, основанному на метаанализе данных по распространению активного курения у больных COVID-19 в Китае и США, никотин как агонист холинергической системы может по-

тенциально ограничивать проявление «цитокинового шторма» через α_7 -никотин-ацетилхолиновые рецепторы. Поэтому с учетом возможного усиления системного воспаления авторами считается опасным применение антагонистов рецепторов α_7 -nAChR (метилликаконитин, α -конотоксин) у больных COVID-19. И напротив, не подвергая сомнению общий вред табакокурения, ими предложена возможность рассмотреть использование фармакологических никотинсодержащих препаратов в комплексной терапии COVID-19 [14].

В письме *J.M.Leung et al.* в *European Respiratory Journal* по поводу критики их позиции также выражено удивление малым числом курильщиков среди лиц с новой КВИ. В качестве возможных причин этого факта авторами выдвинуто предположение о потенциальном протективном действии ингаляторов и меньшей распространенности табакокурения среди пожилых лиц — основной мишени COVID-19. В любом случае, по мнению профессора *J.M.Leung*, следует с осторожностью подходить к полученным эпидемиологическим данным и не рассматривать курение в качестве защиты от COVID-19. При этом подчеркивается, что, даже несмотря на низкую распространенность курения и ХОБЛ в популяции инфицированных, ХОБЛ остается фактором, ассоциированным с тяжелым течением заболевания и высокой летальностью [15].

Влияние ХОБЛ на тяжесть течения и исходы COVID-19. В ходе активной дискуссии в отношении влияния ХОБЛ на риск инфицирования SARS-CoV-2 мнения большинства экспертов сошлись в том, что ХОБЛ является несомненным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания. В качестве основных патогенетических причин этого, наряду с повышенной экспрессией рецепторов АПФ-2 при ХОБЛ и табакокурении, рассматриваются изменения местного и системного воспалительного ответа у больных ХОБЛ, снижение иммунного статуса, дисбаланс микробиоты дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса и архитектуры бронхов, последствия длительного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) [16].

По результатам одного из первых метаанализов, выполненных китайскими авторами на основе результатов 6 исследований с участием пациентов с COVID-19 ($n = 1\,558$), показано, что риск тяжелого течения инфекции у больных ХОБЛ в 5,9 раза выше, чем без таковой. Наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями ХОБЛ признана независимым фактором риска тяжелого течения новой КВИ [17].

Аналогичный сравнительно небольшой метаанализ итальянских авторов на основе клинической информации из КНР закономерно показал схожий результат: наличие ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 более чем в 5 раз [16]. Авторами обзора сделан вывод о необходимости соблюдения строгих мер по изоляции больных ХОБЛ от возможного

контакта с вирусом, тщательного клинического контроля при состоявшемся инфицировании.

По данным общенационального анализа, выполненного китайскими учеными [18], при оценке влияния коморбидной патологии на серьезные неблагоприятные исходы (летальность, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в проведении искусственной вентиляции легких – ИВЛ) у больных COVID-19 ($n = 1\,590$) показано, что среди пациентов с ХОБЛ количество достигших конечных точек составило 50 %; при наличии у пациента ≥ 2 коморбидных заболеваний прогноз ухудшался. Таким образом, наличие ХОБЛ во многом может предопределять неблагоприятный исход КВИ, что еще раз подчеркивает уязвимость хронических пульмонологических больных при COVID-19.

Подтверждают это и данные метаанализа *V.Jain et al.*, в котором оценивались прогностические факторы тяжелого течения и госпитализации в ОРИТ при новой КВИ. Рассмотрено влияние на прогноз различной сопутствующей патологии у 1 813 пациентов, включенных в 7 проведенных в Китае исследований. Несмотря в целом на относительно небольшую распространенность ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2, коморбидность КВИ с ХОБЛ усиливала прогноз как в отношении тяжести течения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) – 6,42; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,44–16,9), так и в пользу госпитализации в ОРИТ (ОШ – 17,8, 95%-ный ДИ – 6,56–48,2) [19].

У больных COVID-19, которым потребовалась повторная госпитализация после выписки, в качестве сопутствующей патологии ХОБЛ отмечалась гораздо чаще, чем у госпитализированных первично (6,8 % vs 2,9 %) [20]. Исследование *S.Shi et al.*, изучавших миокардиальное повреждение при COVID-19, выявило более частое повышение маркеров некроза миокарда при ряде сопутствующих заболеваний, в т. ч. при ХОБЛ [21].

Наконец, по данным систематического обзора исследований и метаанализа по влиянию ХОБЛ на смертность пациентов с COVID-19 *M.Parohan et al.* изучались истории 29 909 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, входивших в 14 исследований; всего зафиксировано 1 445 летальных исходов. По результатам обзора, ХОБЛ входит в число сопутствующих COVID-19 состояний, ассоциированных с высоким риском смертности (ОШ – 3,53; 95%-ный ДИ – 1,79–6,96; $p < 001$), наряду с артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД и возрастом ≥ 65 лет [22].

В задачу метаанализа *Q.Zhao et al.*, включившего 11 исследований, входила оценка влияния ХОБЛ и историй курения на тяжесть течения COVID-19 [23]. Согласно полученным данным, наличие ХОБЛ связано с более высоким (почти в 4 раза) риском тяжелого течения COVID-19. В отношении активного статуса курения результаты неоднозначны: риск тяжелого течения COVID-19 у активных курильщиков повышен в 2 раза; но если

из метаанализа исключить исследование [24] с наибольшим влиянием на результат, то корреляция анамнеза курения и тяжести течения заболевания становилась несущественной.

Иллюстрируя тему влияния табакокурения на тяжесть и исходы COVID-19, можно привести еще несколько публикаций, во многом противоречащих друг другу. Коллективом авторов пекинской больницы *Tiantan* опубликованы результаты метаанализа, исследовавшего взаимосвязь между клиническими особенностями и исходами COVID-пневмонии. Оценивая данные 12 когортных исследований, включивших 2 445 пациентов с COVID-19, авторами сделан однозначный вывод о связи тяжелого течения инфекции с историей курения; также в очередной раз подтверждается сильная взаимосвязь тяжелой COVID-пневмонии с сопутствующей ХОБЛ (ОШ – 5,08, $p < 0,001$) [25]. Подтверждают тяжелое течение КВИ у курящих еще несколько когортных китайских исследований, показавших более выраженные симптомы, более частые случаи госпитализации в ОРИТ и использования ИВЛ у нынешних и бывших курильщиков [7], взаимосвязь курения с прогрессированием COVID-19 [26].

В то же время по данным когортного исследования ($n = 1\,007$), проведенного в нескольких госпиталях Китая, при изучении факторов риска прогрессирования COVID-19 легкой и умеренной степени в тяжелую в качестве такового фактора показана ХОБЛ, но не курение. Более того, в группе прогрессирования COVID-19 доля курильщиков была недостоверно ($p > 0,08$) ниже, чем в группе стабильных пациентов [27]. Подобные противоречивые данные, несомненно, подтверждают необходимость дальнейшего исследования влияния никотина и его аналогов на риск инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть течения и исходы инфекции.

Течение COVID-19 в отдельных группах больных ХОБЛ. В ряде публикаций обсуждается течение новой КВИ в отдельных когортах больных ХОБЛ. В частности, в работе *Lang Wang et al.* изучено течение и прогноз COVID-19 у пожилых пациентов. По результатам наблюдения 339 пациентов старше 60 лет в городе Ухань, в числе прочих сопутствующих заболеваний наличие ХОБЛ являлось предиктором неблагоприятного исхода заболевания [28].

В статье о повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 у больных ХОБЛ с избыточной массой тела авторами сделан вывод о риске более тяжелого течения COVID-19 у пациентов этой категории [29].

В отделении торакальной хирургии больницы *Tongji* города Ухань изучались особенности течения COVID-19 у пациентов после оперативного вмешательства на грудной полости; наиболее высокая смертность зафиксирована в группе пациентов с ХОБЛ в качестве сопутствующей нозологии [30].

При изучении особенностей COVID-19 у больных раком легкого, отмечая в целом тяжелое течение инфекции у пациентов данной категории, авторами сделан вывод, что маркерами неблагоприятного исхода заболевания были не специфичные особенно-

сти рака и его терапии, а наличие определенной сопутствующей патологии, в частности ХОБЛ [30].

Трудности диагностики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ. В ряде опубликованных работ имеются указания на сложности в диагностике новой КВИ у больных ХОБЛ. Во-первых, имеется очевидная схожесть клинической симптоматики обострения ХОБЛ и COVID-19: наиболее частыми признаками инфицирования SARS-CoV-2 являются кашель (до 80 % случаев), повышение температуры тела и интоксикация (> 90 %), одышка (до 30 %); эти же симптомы нередко сопровождают обострение ХОБЛ [23, 31]. Таким образом, на фоне обострения или симптомного течения ХОБЛ заражение больного SARS-CoV-2 может быть клинически малозаметно и маскироваться проявлениями хронической патологии легких. Для дифференциального диагноза экспертами [32] рекомендовано использовать такие клинические симптомы, как высокая лихорадка, анорексия, миалгия и признаки поражения желудочно-кишечного тракта, которые не являются патогномичными для обострения ХОБЛ.

Экспертами *COPD Foundation* подчеркнута, что на фоне стертой симптоматики COVID-19 у больных ХОБЛ через 6–7 дней может наступить резкое ухудшение состояния с развитием дыхательной недостаточности. Чтобы избежать отсроченной диагностики COVID-19 при ХОБЛ, при ее обострении авторы публикации [31] рекомендуют обязательное тестирование всех больных на SARS-CoV-2.

Интересный клинический случай приведен в журнале «Американский семейный врач» в мае 2020 г. [33]. Описан пациент 67 лет, длительно страдающий ХОБЛ и рядом других хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, СД), у которого в течение 4 дней отмечалась водянистая диарея. При этом у пациента не было жалоб на усиление одышки и кашля, лихорадку, а гемодинамические показатели были стабильными. Сатурация составляла 92 % на фоне кислородотерапии в домашних условиях, что являлось для него привычными цифрами. Анализ кала на *C. difficile* был отрицательным. В первый день пребывания пациента в стационаре у него усилился кашель и отмечалось повышение температуры тела до 38,9 °С, сатурация крови кислородом упала до 88 %, по данным компьютерной томографии (КТ) выявлены двухсторонние интерстициальные изменения. Взятый при поступлении тест на COVID-19 дал положительный результат, в связи с ухудшением состояния пациент в дальнейшем был помещен на ИВЛ. Этот клинический пример наглядно иллюстрирует сложности диагностики новой КВИ на фоне уже имевшейся тяжелой хронической патологии легких, тем более при атипичной клинической форме COVID-19.

Трудности в выявлении COVID-19 при ХОБЛ не ограничиваются анализом клинической картины; интерпретация данных КТ у этих больных зачастую также сложна, и может иметь место как ложноположительная, так и ложноотрицательная диагностика [34, 35]. Как правило, типичные для вирусной

инфекции изменения в виде «матового стекла» возникают у больных ХОБЛ на фоне сильно измененной рентгенологической картины: эмфиземы легких, булл, участков фиброза [34].

В статье *S.Salehi et al.*, изучавших особенности КТ при COVID-19 у больных с различной хронической бронхолегочной патологией, также отмечена нетипичность КТ-картины COVID-пневмонии при ХОБЛ. В частности, для поражения легких SARS-CoV-2 несвойственно образование полостей. Однако мелкие центрилобулярные эмфизематозные буллы, характерные для длительно протекающего ХОБЛ, при появлении вокруг них участков изменения интерстиция в виде «матового стекла» создают картину псевдополостей [35]. Авторы отмечают, что «наложение» коронавирусной пневмонии (интерстициальных изменений и участков консолидации) на уже существующие рентгенологические проявления ХОБЛ может имитировать также КТ-картину аспирационной пневмонии или ателектаза легкого.

При описании КТ-изменения у 78-летнего курильщика с длительным анамнезом ХОБЛ и подтвержденным COVID-19 японскими авторами отмечена картина множественных периферических участков «матового стекла» округлой и неправильной формы на фоне эмфизематозных изменений, образно названная ими «швейцарский сыр» [36].

Стратегии ведения ХОБЛ во время пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 внесла значительные коррективы в оказание медицинской помощи по профилю целого ряда неинфекционных нозологий, и ХОБЛ не является исключением. Период самоизоляции, необходимость соблюдения ограничительных мер во время амбулаторных визитов и стационарного лечения, взаимное отягощение при наличии коморбидности COVID и ХОБЛ – все это в значительной степени изменило стратегии ведения хронических пульмонологических пациентов на всех этапах – профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Кроме того, наличие схожих патогенетических звеньев этих двух заболеваний требует изучения взаимовлияния базовой бронхолитической терапии ХОБЛ и противовирусной терапии пациентов с COVID-19. Большинство авторитетных национальных и международных пульмонологических сообществ представлены свои рекомендации и стратегии ведения ХОБЛ в контексте пандемии COVID-19.

GOLD ответила на пандемию коротким руководством, в котором пациентам рекомендовано соблюдать все ограничительные меры для профилактики инфицирования SARS-CoV-2, продолжать базисную бронхолитическую терапию в период пандемии, в т. ч. использовать ингаляционные ГКС, применять оксигенотерапию по стандартным показаниям, следовать национальным рекомендациям по COVID-19 и пользоваться информацией, предоставленной ВОЗ [37].

Большинство национальных рекомендаций и медицинских публикаций повторяют основные прин-

ципы общих стратегий ведения пациентов с ХОБЛ [32, 37, 38]. Швейцарскими авторами подчеркнута необходимость придерживаться стандартной терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы во время пандемии COVID-19, отмечена также опасность исследования спирометрических показателей и применения небулайзерной терапии у зараженных из-за повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 [32].

Экспертами Канадского торакального общества (CTS) сформулированы общие рекомендации для больных ХОБЛ во время пандемии:

- по возможности как можно больше находиться дома, в т. ч. работать удаленно на дому;
- следовать национальным рекомендациям по соблюдению санитарно-гигиенических правил, а так же по дистанцированию и изоляции в случае необходимости выйти из дома;
- предусмотреть минимум 30-дневный запас необходимых медикаментов или надежный канал их доставки;
- пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ и соответственно высоким риском тяжелого течения COVID-19 желательно заранее предусмотреть и по возможности документально оформить свои планы относительно госпитализации и реанимационных мероприятий в случае инфицирования [38].

Общие принципы терапии ХОБЛ во время пандемии. Все национальные и международные руководства не рекомендуют менять лекарственную терапию ХОБЛ, назначенную ранее, в период пандемии COVID-19 [31, 32, 37–39].

В статье *A. Attaway* (США) обсуждаются возможные трудности в лечении острой дыхательной недостаточности при обострении ХОБЛ: применение стандартных методов в виде небулайзерной терапии, высокопоточной оксигенотерапии через носовую канюлю и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) с положительным давлением сопряжено с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Предлагаются следующие способы решения проблемы: использование индивидуальных дозированных ингаляторов, ингаляторов с сухим порошком и спейсеров взамен небулайзеров; при необходимости использования небулайзерной терапии и НИВЛ – работа персонала строго в средствах индивидуальной защиты (СИЗ) максимальной эффективности и использование вирусных фильтров; ограничение расхода кислорода при оксигенотерапии до 30 л / мин. При этом не рекомендуется полный отказ от применения НИВЛ с учетом его доказанной эффективности в лечении дыхательной недостаточности при ХОБЛ [40]. Высокопоточную кислородотерапию не следует применять при наличии гиперкапнии [32]. Поэтому исследование газового состава артериальной крови рекомендуется проводить всем пациентам с ХОБЛ и признаками дыхательной недостаточности [39].

Подчеркивается необходимость профилактической терапии антикоагулянтами у больных с сочетанием ХОБЛ и COVID-19 ввиду характерной для КВИ коагулопатии и повышенного риска венозного тромбоза

при обострении и тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких [41, 42]. Требуется тщательный контроль клинического и лабораторно-инструментального статуса пациента для исключения тромбоэмболических осложнений [39].

В случае использования пациентом с ХОБЛ малопоточной оксигенотерапии в домашних условиях таковая должна быть продолжена; изменение режима ее применения возможно только после консультации (в т. ч. удаленной) с лечащим врачом [38, 39].

При ведении клинически тяжелых пациентов с ХОБЛ и COVID-19 подчеркивается важность элементов реабилитации в виде методов физической терапии и активной нутритивной поддержки для коррекции типичных для ХОБЛ мальнутриции и саркопении. Отлучение от ИВЛ, с учетом высокой вероятности этого при ХОБЛ, для пациента и членов его семьи является сложным, многоступенчатым процессом.

Экспертами *COPD Foundation* подчеркнута важность пульмонологической реабилитации пациентов с ХОБЛ [31]. В условиях ограниченной доступности реабилитационных медицинских учреждений в период пандемии для консультаций по лечебной физкультуре и другим методам медицинской реабилитации в домашних условиях ряд национальных и международных пульмонологических организаций предлагают использовать веб-платформы. При лечении ХОБЛ в домашних условиях целесообразна изоляция пациента в отдельной комнате, в идеальном случае – наличие собственного санузла. При использовании небулайзера дверь в комнату должна быть закрыта и оставаться таковой в течение нескольких часов после процедуры [32].

В условиях пандемии общий психологический климат ухудшился, и больные ХОБЛ часто подвержены тревоге и депрессии. Поэтому организацией *COPD Foundation* опубликованы рекомендации по отслеживанию и предупреждению негативных мыслей, чувств и реакций – «триггеров» тревожно-депрессивных состояний, улучшению психоэмоционального фона во время пандемии [43]. В издании *CTS* для обучения пациентов с ХОБЛ и самостоятельной реализации ими стратегий контроля заболевания и пульмонологической реабилитации во время пандемии предлагается использовать интернет-ресурс <https://cts-sct.ca/covid-19/>. Специалистами подчеркивается важность телемедицинских технологий контроля и обучения, сохранения физической активности и строгого выполнения плана медикаментозного лечения [38].

Экспертами Франкофонного пульмонологического общества (SPLF) отмечается, что приостановка из-за пандемии COVID-19 большинства текущих клинических исследований в отношении ХОБЛ может на несколько лет замедлить внедрение инновационных методов лечения болезни. Кроме того, в период пандемии строго ограничена трансплантация легких, в т. ч. по поводу терминальной ХОБЛ, за исключением неотложных случаев, что также может иметь неблагоприятные отсроченные эффекты [39].

Ингаляционные и системные глюкокортикостероиды в терапии ХОБЛ в контексте пандемии COVID-19. Проблема использования ГКС при ХОБЛ и COVID-19, как ингаляционных, так и системных, по-прежнему во многом является предметом научной дискуссии. Большинство медицинских публикаций, как и рекомендации GOLD, констатируют факт отсутствия доказанного негативного влияния ГКС на течение COVID-19, поэтому инфицирование SARS-CoV-2 не является причиной для их назначения или отмены при ХОБЛ [32, 37–39].

В систематическом обзоре *D.M.G. Halpin et al.* сделано предположение, что относительно низкая распространенность ХОБЛ у инфицированных SARS-CoV-2, о которой упоминалось выше, может быть объяснена в т. ч. постоянным использованием пациентами ингаляционных ГКС. При анализе большого количества источников (771 публикация в международных базах данных) относительно влияния ингаляций ГКС на течение и исходы инфекций COVID-19, SARS и MERS констатирована явная недостаточность нынешнего фактического материала [44]. В исследовании с невысоким уровнем доказательности, выполненном в Японии, приводятся данные о нескольких случаях положительного влияния ингаляций циклесонида на клиническое течение COVID-19 у пациентов, получавших оксигенотерапию [45].

В то же время американскими авторами еще раз было подчеркнуто, что прием ГКС усиливал выделение вируса при предыдущих инфекциях, вызванных коронавирусами MERS-CoV и SARS-CoV, поэтому целесообразно по возможности ограничивать дозу препарата и длительность терапии ГКС при COVID-19 [32]. Ряд ранее выполненных исследований указывает на более высокую распространенность пневмонии и изменение микробиома дыхательных путей при ХОБЛ на фоне использования ингаляторов с ГКС, в частности флутиказона [46, 47]. Также считается, что ГКС могут ослаблять выработку антибактериального защитного пептида кателицидина в эпителии легких [48]. Экспертами Канадского торакального общества выражена уверенность, что польза от назначения преднизолона при обострении ХОБЛ превышает потенциальный риск усиления выделения вируса; при этом вопрос влияния препарата на течение COVID-19 остается дискуссионным и открытым [38, 39]. В последнем на данный момент Временном руководстве ВОЗ по клиническому ведению COVID-19 имеются рекомендации против использования системных ГКС вне клинических испытаний и ранее определенных показаний.

Ответ большинства экспертов на вопрос *COPD Foundation* о том, должны ли быть назначены системные ГКС больным с обострением ХОБЛ и предполагаемой или подтвержденной COVID-19, был утвердительным; сторонников же применения минимальных доз ГКС или сведения их к нулю было очень мало. Вопрос, рекомендованы ли системные ГКС для госпитализированных больных ХОБЛ с COVID-пневмонией и наличием воспалительной

инфильтрации легочной ткани, разделит мнения экспертов приблизительно 50 / 50 [49].

Препараты для лечения ХОБЛ с потенциальным положительным действием при COVID-19. Для комплексного лечения ХОБЛ используется большое число лекарственных препаратов различных групп, многие из которых обладают системными и топическими противовоспалительными эффектами. Учитывая необходимость ограничения массивного системного воспаления у инфицированных SARS-CoV-2, а также воздействия на интерстициальное поражение легких, многие средства лечения ХОБЛ рассматриваются в научной литературе в свете их потенциального благоприятного действия при COVID-19.

Как отмечалось выше, сведения о влиянии ингаляционных и системных ГКС на COVID-19 неоднозначны. В препринте *S. Matsuyama et al.* сообщается о потенциальном ингибирующем действии циклесонида на репликацию РНК SARS-CoV-2 *in vitro* и его цитопатическую активность; схожее действие было обнаружено и у мометазона [50]. Мишенью для блокирующего действия циклесонида на репликацию вируса является неструктурный белок NSP15. При этом подобным эффектом не обладают будесонид, беклометазон или флутиказон [45]. По данным лабораторного исследования [51], на мышинной модели при остром повреждении легких будесонид и формотерол независимо друг от друга могут подавлять системную активацию интерлейкина (IL-6). В публикации *B. Lipworth et al.* оценивались общие перспективы использования ингаляционных ГКС при борьбе с «цитокиновым штормом» на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Отмечено, что в силу своего неспецифического действия ГКС являются «грубым» средством влияния на провоспалительные медиаторы. Также нельзя забывать об угнетающем влиянии ГКС на иммунные механизмы и возможном усилении репликации вируса [47]. Ожидаются результаты исследования (Южная Корея) по оценке влияния циклесонида на скорость эрадикации SARS-CoV-2 у пациентов с легкой инфекцией COVID-19 и на течение тяжелых форм COVID-19 пневмонии (Япония).

Кроме того, в литературе упоминается о возможном положительном влиянии бромгексина на течение COVID-19, учитывая его блокирующее влияние на проникновение респираторных вирусов через трансмембранную протеазу TMPRSS2. Также обсуждается вероятность использования как агонистов, так и антагонистов никотина при новой КВИ, теоретические предпосылки к которому изложены в предыдущей главе.

В совместной публикации авторов из Великобритании, Италии, Израиля и Канады обсуждается возможность применения при COVID-19 еще одной группы препаратов, используемых в лечении ХОБЛ, — ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Учитывая выраженный противовоспалительный эффект этих лекарств в терапии кожных и суставных проявлений псориаза и других дерматозов, а также тяжелой ХОБЛ, предполагается их аналогичное анти-

цитокиновое действие у больных COVID-19. В статье авторы обсуждают возможный положительный клинический эффект апремиласта, циломиласта и рофлумаиласта на COVID-19-ассоциированный пневмонит и связанный с ним иммунотромбоз у пожилых пациентов с КВИ. В качестве биохимического обоснования гипотезы приводится способность ингибиторов ФДЭ-4 уменьшать активность ключевых медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-12, интерлейкин-17 и ряд хемокинов, а также влиять на альвеолярные макрофаги и нейтрофил-опосредованные реакции. Рофлумаиласт ингибирует взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов, а также протромботические функции лейкоцитов, оказывая антитромботическое действие, столь важное в условиях коагулопатии при COVID-19.

Подчеркивается, что применение рофлумаиласта и апремиласта не связано с увеличением частоты инфекции верхних дыхательных путей больных ХОБЛ и пациентов с псориазом. Напротив, в многочисленных исследованиях на животных выявлен противовоспалительный эффект ингибиторов ФДЭ-4 при респираторных вирусных инфекциях (не КВИ). Все это позволяет предположить благоприятное действие ингибиторов ФДЭ-4 при COVID-19, особенно у пожилых пациентов, в случае тяжелого течения инфекции и наличия тромбэмболических осложнений; безусловно, гипотеза должна быть доказана клиническими исследованиями препаратов [52].

Также следовало бы упомянуть статью *B. Linju Yen et al.*, в которой оценивается потенциальная возможность использования мезенхимальных стволовых клеток в терапии COVID-19, основанная на исследовании по их применению при хронической патологии легких – ХОБЛ, бронхиальной астме и идиопатическом легочном фиброзе. В настоящее время применение этого метода у больных ХОБЛ изучается в рамках 10 клинических исследований, находящихся на разных стадиях. Анализ теоретической базы применения стволовых клеток и опыт их доклинических исследований *in vitro* и на животных показал возможное ограничивающее влияние данной терапии на системный воспалительный ответ при КВИ в виде снижения уровня наиболее активных провоспалительных цитокинов – IL-6 и фактора некроза опухоли- α . На данный момент инициировано 31 исследование по применению мезенхимальных стволовых клеток у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Потенциальной клинической «мишенью» для данного метода терапии будут являться тяжелые случаи COVID-19 с развитием ОРДС и выраженным «цитокиновым штормом» [53].

Заключение

Таким образом, необходимость поиска новых терапевтических решений продиктована отрицательными результатами текущих клинических исследо-

ваний эффективности применения ряда препаратов у больных COVID-19. Перспективным представляется изучение терапевтического воздействия на коронавирус SARS-CoV-2 препаратов базовой терапии ХОБЛ с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Литература / References

1. Погонченкова И.В., Задонченко В.С. Пульмогенная гипертензия и системное воспаление. *Кардиология*. 2012; (6): 51. / Pogonchenkova I.V., Zadionchenko V.S. [Pulmonogenic hypertension and systemic inflammation]. *Kardiologiya*. 2012; (6): 51 (in Russian).
2. 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; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
3. Russo P., Bonassi S., Giacconi R. et al. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001116. DOI: 10.1183/13993003.01116-2020.
4. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001261. DOI: 10.1183/13993003.01261-2020.
5. Saheb Sharif-Askari N., Saheb Sharif-Askari F., Alabed M. et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, АПФ-2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. Version 2. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; 18: 1–6. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.05.013.
6. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8 (1): e35.
9. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city: Multicenter study. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2372–2374. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
10. Rossato M., Russo L., Mazzocut S. et al. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2020.
11. Lupia T., Scabini S., Mornese Pinna S. et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 21: 22–27. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
12. Lian J., Jin X., Hao S. et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 740–747. DOI: 10.1093/cid/ciaa242.
13. Polverino F. Cigarette smoking and COVID-19: A complex interaction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): 471–472. DOI: 10.1164/rccm.202005-1646LE.
14. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur.*

- Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001589. DOI: 10.1183/13993003.01589-2020.
15. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. Reply to: “Current smoking is not associated with COVID-19”. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001340. DOI: 10.1183/13993003.01340-2020.
 16. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
 17. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6049–6057. DOI: 10.18632/aging.103000.
 18. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
 19. Jain V., Yuan J.M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Public Health.* 2020; 65 (5): 533–546. DOI: 10.1007/s00038-020-01390-7.
 20. Somani S., Richter F., Fuster V. et al. Characterization of patients who return to hospital following discharge from hospitalization for COVID-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.17.20104604.
 21. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart. J.* 2020; 41 (22): 2070–2079. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
 22. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020, Jun. 8. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
 23. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1915–1921. DOI: 10.1002/jmv.25889.
 24. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 25. Li J., He X., Yuanyuan et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am. J. Infect. Control.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 12]. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.
 26. Liu W., Tao Z.W., Wang L. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1032–1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 27. Cen Y., Chen X., Shen Y. et al. Risk factors for disease progression in mild to moderate COVID-19 patients – a multi-center observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (9): 1242–1247. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.041.
 28. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
 29. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28 (9): 1586–1589. DOI: 10.1002/oby.22907.
 30. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R. et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (10): 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
 31. Tal-Singer R., Crapo J.D. COPD at the time of COVID-19: A COPD foundation perspective. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (2): 73–75. DOI: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.
 32. Daccord C., Touilloux B., Von Garnier C. [Asthma and COPD management during the COVID-19 pandemic]. *Rev. Med. Suisse.* 2020; 16 (692): 933–938 (in French).
 33. Meyers M.H. A case of COVID-19 infection: Chief symptom, diarrhea. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101 (10): 580.
 34. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1699–1709. DOI: 10.1111/all.14289.
 35. Salehi S., Abedi A., Radmard A.R. et al. Chest computed tomography manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with cardiothoracic conditions. *J. Thorac. Imaging.* 2020; 35 (4): W90–96. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000531.
 36. Miwa M., Nakajima M., Goto H. Peripheral “Swiss Cheese” appearance in a COVID-19 patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103 (2): 546. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0605.
 37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. Available at: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
 38. Bhutani M., Hernandez P., Bourbeau J. et al. Key highlights of the Canadian Thoracic Society’s position statement on the optimization of COPD management during the COVID-19 pandemic. *Chest.* 2020; 158 (3): 869–872. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.530.
 39. Deslée G., Zysman M., Burgel P.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the COVID-19 pandemic: Reciprocal challenges. *Respir. Med. Res.* 2020; 78: 100764. DOI: 10.1016/j.resmer.2020.100764.
 40. Attaway A., Hatipoğlu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleve. Clin. J. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 17]. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc007.
 41. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 42. Børvik T., Brækkan S.K., Enga K. et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 473–481. DOI: 10.1183/13993003.00402-2015.
 43. Latham S., Sullivan J., Williams S., Eakin M.N. Maintaining emotional well-being during the COVID-19 pandemic: A resource for your patients. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (2): 76–78. DOI: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0150.
 44. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020.
 45. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. [COVID-19 three cases improved with inhaled ciclesonide in the early to middle stages of pneumonia]. Available at: www.kansensho.gov.jp/press/20200707_01/

- or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf (in Chinese).
46. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
 47. Lipworth B., Chan R., Lipworth S., Rui Wen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (6): 1798–1801. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
 48. Singanayagam A., Glanville N., Cuthbertson L. et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (507): eaav3879. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3879.
 49. Tal-Singer R., Yawn B.P., Wise R. et al. The COPD foundation coronavirus disease 2019 international medical experts survey: results. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 139–146. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2020.0164.
 50. Matsuyama S., Kawase M., Nao N. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 12]. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016.
 51. Suda K., Tsuruta M., Eom J. et al. Acute lung injury induces cardiovascular dysfunction: effects of IL-6 and budesonide/formoterol. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 45 (3): 510–516. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0169OC.
 52. Bridgewood C., Damiani G., Sharif K. et al. Rationale for evaluating PDE4 inhibition for mitigating against severe inflammation in COVID-19 pneumonia and beyond. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (6): 335–339.
 53. Yen B.L., Yen M.L., Wang L.T. Current status of mesenchymal stem cell therapy for immune/inflammatory lung disorders: Gleaning insights for possible use in COVID-19. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (10): 1163–1173. DOI: 10.1002/sctm.20-0186.

Поступила 18.09.20

Received: September 18, 2020

Информация об авторах / Author Information

Щикота Алексей Михайлович – к. м. н., ведущий научный сотрудник Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 544-96-27; e-mail: alexmschikota@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8643-1829>)

Aleksey M. Shchikota – Candidate of Medicine, Leading Researcher of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (916) 544-96-27; e-mail: alexmschikota@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8643-1829>)

Погонченкова Ирэна Владимировна – д. м. н., директор Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 917-11-64; e-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>)

Irena V. Pogonchenkova – Doctor of Medicine, Director of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 917-11-64; e-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>)

Турова Елена Арнольдовна – д. м. н., заместитель директора по научной работе Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной меди-

цины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 616-81-06; e-mail: TurovaEA1@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>)

Elena A. Turova – Doctor of Medicine, Deputy Director on Scientific Research of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 616-81-06; e-mail: TurovaEA1@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>)

Рассулова Марина Анатольевна – д. м. н., первый заместитель директора Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 916-45-62; e-mail: RassulovaMA@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>)

Marina A. Rassulova – Doctor of Medicine, First deputy Director of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 916-45-62; e-mail: RassulovaMA@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>)

Гуменюк Сергей Андреевич – к. м. н., заместитель директора по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 608-75-55; e-mail: npcamp@zdrav.mos.ru

Sergey A. Gumenyuk – Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Work of Scientific Center of Emergency of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 608-75-55; e-mail: npcamp@zdrav.mos.ru