

Хроническая обструктивная болезнь легких и курение при COVID-19

О.В. Ищенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Chronic obstructive pulmonary disease and smoking in COVID-19

A.U. Ishchenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

ХОБЛ является хроническим заболеванием, приводящим к прогрессирующему ухудшению дыхательной функции пациента. Инфицирование SARS-CoV-2 пациента с ХОБЛ с исходно низкими показателями дыхательной функции теоретически должно приводить к более тяжелому течению и высокой вероятности летального исхода. Однако в настоящее время не обнаружено прямой связи между наличием ХОБЛ, курением и высоким риском заражения и тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Важное значение в исследовании этих парадоксальных фактов имеет взаимодействие между ренин-ангиотензиновой и никотиновой холинергической системами. В этом обзоре мы провели обширный литературный поиск исследований взаимосвязи ХОБЛ, курения и инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, ренин-ангиотензиновая система, никотин, курение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года охарактеризовала вспышку, вызванную коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), как пандемию [1].

Коронавирусы (CoVs) – это покрытые оболочкой одноцепочечные РНК-вирусы, принадлежащие к большому подсемейству Coronavirinae. В настоящее время подсемейство Coronavirinae классифицируется на четыре рода на основании различий в их белковых последовательностях: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammaparacoronavirus, Deltacoronavirus (табл. 1). Коронавирусы, способные поражать человека, относятся к альфа и бета коронавирусам. Всего

Summary

COPD is a chronic disease that progressively worsens the patient's respiratory function. Infection with SARS-CoV-2 in a patient with COPD with initially low respiratory rates should theoretically lead to a more severe course and a high probability of lethal outcome. However, at present, no direct connection has been found between the presence of COPD, smoking and a high risk of being infected or severe course of SARS-CoV-2 infection. Of great importance in the study of these paradoxical facts is the interaction between the renin-angiotensin and nicotinic cholinergic systems. In this review, we perform an extensive literature search for studies of the relationship between COPD, smoking, and SARS-CoV-2 infection.

Keywords

COPD, COVID-19, renin-angiotensin system, nicotine, smoking

известно семь коронавирусов способных вызывать заболевания у человека. Они могут быть разделены на низко- и высокопатогенные.

Четыре низкопатогенных коронавируса: 229E, NL63, OC43 и HKU1, вызывают легкие заболевания и являются глобально эндемичными. За последние 18 лет появились три высокопатогенных, новых зоонозных коронавируса, которые могут вызывать вспышки и смертельные заболевания человека. Коронавирус SARS (SARS-CoV), теперь называемый SARS-CoV-1, был обнаружен в ноябре 2002 года. Коронавирус респираторного синдрома на Ближнем Востоке (MERS-CoV) в июне 2012 года вызывал локальные вспышки. SARS-CoV-2 был выявлен в декабре 2019 г. по-

Таблица 1. Классификация коронавирусов, вызывающих заболевания у человека

Coronavirinae						
Alphacoronavirus	Betacoronavirus				Gamma coronavirus	Delta coronavirus
	A	B	C	D		
HCoV-229E	HCoV-OC43	SARS-CoV	MERS-CoV	-	-	-
HCoV-NL63	HCoV-NKU1	SARS-CoV-2				
Низкопатогенные		Высокопатогенные		-		

сле секвенирования клинических образцов из группы пациентов с пневмонией в Ухане, Китай. Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, назвали коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19).

Клиническими проявлениями COVID-19 инфекции могут быть острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ, поражение только верхних отделов дыхательных путей), пневмония без дыхательной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, пневмония с острой дыхательной недостаточностью), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии [2].

Инфицирование SARS-CoV-2 происходит через эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для проникновения в клетку S-протеин вируса связывается с рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом II типа (ACE2). Этот рецептор экспрессирован на поверхности различных клеток дыхательных путей и легких, желудочно-кишечного тракта, сердца, сосудов, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа легких, заражение которых приводит к развитию диффузного альвеолярного повреждения. Вероятно специфическое поражение лимфоцитов с развитием лимфопении, синдрома гиперактивации макрофагов и гемофагоцитозного синдрома, нетоза нейтрофилов. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Известные симптомы – изменения обоняния и вкуса у больных могут свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа и сосудов.

По данным ВОЗ, в группе риска по развитию тяжелой COVID-19 инфекции – лица в возрасте 60 лет и старше, а также люди с сопутствующими расстройствами здоровья, такими как повышенное артериальное давление, заболевания сердца

и легких, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее частых хронических респираторных заболеваний, поражающих миллионы людей во всем мире, и, в основном, вызвано воздействием сигаретного дыма и аэрополлютанов [4].

ХОБЛ преимущественно поражает курильщиков и диагностируется, в среднем, старше 60 лет и часто сочетается с другой хронической коморбидной патологией. В связи с иммунологической дисфункцией, наличием иммунодефицитного фенотипа [5] течение ХОБЛ связано с повышенной восприимчивостью к инфекциям, включая респираторные вирусные заболевания, которые в свою очередь могут быть из основных причин обострений ХОБЛ [6, 7].

Влияние ХОБЛ и курения на риск заражения и неблагоприятных исходов при COVID-19

Известно, что коронавирусы являются сезонными причинами обострений ХОБЛ. Следовательно, пациенты с ХОБЛ, как имеющие хроническое респираторное заболевание, средний возраст старше 60 лет с многочисленной коморбидной патологией, в том числе и сердечно-сосудистой, должны составлять значительную часть пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией.

Однако, в первый год эпидемии опубликованные статьи с анализом клинических особенностей COVID-19 инфекции не показали значительной части ХОБЛ пациентов. Исследования не выявили корреляции между наличием ХОБЛ у пациента и повышенной частотой заражения инфекцией SARS-CoV-2. При этом ХОБЛ регистрировали как одно из сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 [8].

На основании исследований, проведенных в Китае, Halpin D.M. с соавторами пришли к выводу, что распространенность хронических респираторных заболеваний у пациентов с COVID-19

была в два раза ниже (4,5%), чем их распространенность в общей популяции (8,6%) [9, 10].

Дальнейшие публикации показали некоторый разброс по наличию ХОБЛ у пациентов с COVID-19. В Канаде количество пациентов с ХОБЛ выявлено в среднем у 5,4% больных COVID-19, Гон-Конге составило лишь 1,4%, а в Тайване было значительным – 10%. Richardson S. с соавторами установили, что среди 5700 госпитализированных в Нью-Йорке (США) больных COVID-19 ХОБЛ сопутствовала 5,4% пациентов [11]. Эти цифры соответствуют общей распространенности ХОБЛ среди населения США 5,9% [12].

При анализе электронных медицинских карт 140 госпитализированных пациентов больницы Уханьского университета, Китай, с подтвержденным результатом вирусной инфекции SARS-CoV-2, пациенты с ХОБЛ и курильщики встречались редко, всего 1,4%. Авторы делают вывод, что ХОБЛ, наряду с аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой, не является фактором риска заражения SARS-CoV-2 [13].

Метаанализ данных 77 тысяч пациентов, представленных в 10 статьях, показал, что артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, курение, ХОБЛ, злокачественные новообразования и хроническая болезнь почек были среди наиболее распространенных основных заболеваний среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Причем совокупная распространенность истории курения была у 7,63% больных (95% ДИ 3,83%-12,43%), а уровень заболеваемости ХОБЛ у госпитализированных пациентов с COVID-19 составил всего 0,95% (95% ДИ 0,43%-1,61%) [8].

Общенациональное популяционное исследование в Южной Корее, направленное на изучение влияния ХОБЛ на прогноз COVID-19, было проведено с участием 4610 пациентов 40 лет и старше, инфицированных COVID-19 [14]. Клиническое течение сравнивалось между пациентами с ХОБЛ и без ХОБЛ, а риски дыхательной недостаточности и смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ были проанализированы с использованием многомерной модели логистической регрессии. Многофакторный анализ показал, что ХОБЛ не является фактором риска респираторной недостаточности, но является значимым независимым фактором риска смертности от всех причин (OR=1,80, 95% ДИ 1,11–2,93). Среди пациентов с COVID-19 относительно больший процент пациентов с ХОБЛ получали искусственную вентиляцию легких и интенсивную терапию. Таким образом, ХОБЛ является независимым

фактором риска смерти от всех причин среди пациентов с COVID-19 в Корее.

В Италии, в университетской больнице Падуйи с 15 марта по 10 апреля 2020 г. было обследовано 132 пациента с SARS-CoV-2 пневмонией. Анализ истории курения пациентов показал, что никто не был курильщиком, 112 (84,8%) никогда не курили и 20 (15,2%) были бывшими курильщиками. Кроме того, не выявлено разницы в степени тяжести заболевания между никогда не курившими и бывшими курильщиками. При этом процент нынешних курильщиков в Италии и в регионе Венето составляет 25,7% и 22,7% соответственно [15].

Систематический обзор и метаанализ клинических исследований COVID-19, опубликованных с 01.11.2019 по 28.01.2021 г., в которых оценивали количество пациентов с ХОБЛ и исходы заболевания, выявили, что наличие ХОБЛ у пациента было связано с повышенными шансами госпитализации (OR 4,23, 95% ДИ 3,65–4,90), госпитализацией (OR 1,35, 95% ДИ 1,02–1,78) и смертностью (OR 2,47, 95% ДИ 2,18–2,79). Авторы исследования делают вывод, что наличие клинического диагноза ХОБЛ значительно увеличивает вероятность неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19. А значит, пациентов с ХОБЛ следует рассматривать в группе высокого риска и нацеливать их на профилактические меры и агрессивное лечение COVID-19, включая вакцинацию [16].

Опубликованные различия в результатах исследователей и их интерпретации исследователями разных стран могут быть связаны с рядом причин. Во-первых, это различия в подходах к эпидемиологическим исследованиям распространенности и заболеваемости ХОБЛ, своевременности диагностики ХОБЛ. Во-вторых, различия в доступности медицинской помощи лекарственных средств. И, наконец, вероятны причины, связанные с самим заболеванием и индукторами ХОБЛ.

Определение влияния SARS-CoV-2 на пациентов ХОБЛ методами биоинформатики

Общность и различие патогенетических механизмов заболеваний могут быть исследованы методами биоинформатики. Компьютерный анализ транскриптомики в тканях легкого при ХОБЛ и SARS-CoV-2 показал 3,1% общих дифференциально экспрессирующихся генов (DEG), а при ХОБЛ, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и SARS-CoV-2 инфекции 65 (1,9%) об-

щих дифференциально экспрессирующихся генов (DEG) [17]. Их биологическое значение оценено с помощью функций анализа ресурса по геной онтологии (Gene Ontology (GO) <http://geneontology.org/>) по трем направлениям: биологический процесс, клеточный компонент и молекулярная функция (табл. 2).

Экспрессия ACE-2 при ХОБЛ и курении

Европейский респираторный журнал в нескольких выпусках 2020 года опубликовал дискуссию ученых о влиянии курения и ХОБЛ на экспрессию ACE-2.

Первая статья посвящена результатам исследования экспрессии ACE-2 в бронхиальных эпителиальных клетках нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ и курильщиков [18]. В исследование были включены пациенты, перенесшие бронхоскопию и биопсию легких в больнице Святого Павла (Канада). Экспрессия ACE-2 в эпителиальных клетках была значительно увеличена у пациентов с ХОБЛ по сравнению с лицами без ХОБЛ. Наблюдалась значимая обратная зависимость между экспрессией гена ACE-2 и объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Статус курения также был значительно связан с уровнями экспрессии гена ACE-2 в дыхательных путях участников исследования. У текущих курильщиков экспрессия гена ACE-2 была значительно выше, чем у никогда не куривших. У бывших курильщиков уровни экспрессии гена ACE-2 были между уровнями экспрессии никогда не куривших и нынешних курильщиков.

Авторы делают вывод, что активное курение сигарет и ХОБЛ усиливают экспрессию ACE-2 в нижних дыхательных путях, что может вызвать повышенный риск тяжелой формы COVID-19 в этих группах населения. Эти результаты подчеркивают важность отказа от курения и необходимость усиленного наблюдения за группами риска для профилактики и быстрой диагностики COVID-19.

Следующей публикацией о связи курения и COVID-19 Европейского респираторного журнала стало исследование влияния никотина на культуру клеток эпителия бронхов человека (HBEpC) [19]. Авторы исследования выявили, что никотин в концентрации 1×10^{-7} М (концентрация, присутствующая в жидкостях альвеолярной выстилки после одной сигареты, находится в диапазоне от 6×10^{-6} до 6×10^{-5} М [20]) способен увеличивать ACE-2 в HBEpC. Причем это явление связано с воздействием никотина через альфа-7 никотино-

вые рецепторы ацетилхолина ($\alpha 7$ -nAChR). Клон клеток HBEpC без экспрессии белка $\alpha 7$ -nAChR не был способен индуцировать рибосомные белки для синтеза ACE-2 после инкубации с никотином. То есть никотин не индуцировал ACE-2 в этом клоне (si-мРНК- $\alpha 7$ -HBEpC). Более того, когда HBEpC инкубировали одновременно с никотином и α -бунгаротоксином (α -BTX), антагонистом $\alpha 7$ -nAChR, индукции ACE-2 не наблюдалось. Это исследование подтверждает гипотезу о том, что повышение уровня ACE-2 в эндотелии специфически опосредуется через $\alpha 7$ -nAChR. Таким образом, никотин через альфа-никотиновый рецептор вызывает сверхэкспрессию ACE-2 в эпителиальных клетках бронхов человека (HBEpC).

Вторичный анализ секвенирования транскриптома эпителиальных клеток дыхательных путей 42 пациентов с и без ХОБЛ, курильщиков [18] выявил значительную корреляцию экспрессии гена CHRNA7, кодирующего $\alpha 7$ -nAChR, с экспрессией ACE2. Высокая экспрессия CHRNA7 у пациентов с ХОБЛ, текущих курильщиков, по сравнению с бывшими курильщиками и пациентами без ХОБЛ, отрицательно коррелировала с ОФВ₁.

Таким образом, исследовательские группы сообщают об увеличении экспрессии ACE-2 в дыхательных путях курильщиков и лиц с ХОБЛ с серьезными последствиями для COVID-19.

Однако, по утверждению Farsalinos К с соавторами [21], вышеуказанные гипотезы, основанные на лабораторных экспериментах, не подтверждаются клиническими данными. Объединенная распространенность текущего курения в 11 опубликованных клинических данных COVID-19 инфекции (девять из Китая и два из США) оказалась значительно ниже ожидаемой, рассчитанной на основе показателей курения населения в каждой стране. Общая распространенность курения составила 5,3% (95% ДИ 3,2–8,0%), в то время как POR с поправкой на пол составил всего 0,16 (95% ДИ 0,12–0,23; $p < 0,001$), а с поправкой на пол и возраст 0,20 (95% ДИ 0,14–0,30; $p < 0,001$).

Ренин-ангиотензиновая система и курение

В классическом представлении ренин-ангиотензиновая система (РАС) представляет собой каскад ферментативных реакций. Ангиотензиноген гидролизуется ренином с образованием ангиотензина (ANG) I, который затем превращается ангиотензин-превращающим ферментом (АСЕ) в биологически активный ANG II.

Таблица 2. Онтологический анализ распространенных DEG при ХОБЛ, ИЛФ, SARS-CoV-2

Категория	Номер GO	Название	Гены
Биологический процесс	0060333	интерферон-гамма-опосредованный сигнальный путь	IRF4; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0019221	цитокин-опосредованный сигнальный путь	IL24; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLAF; PSMB8; EREG; BATF; IL6; CXCL12; IRF4; IL2RA; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0002480	процессинг и презентация экзогенного пептидного антигена через MHC класса I, TAP-независимый	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
	0071357	клеточный ответ на интерферон I типа	IRF4; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; PSMB8
	0060337	сигнальный путь интерферона I типа	IRF4; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; PSMB8
	0071346	клеточный ответ на гамма-интерферон	IRF4; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0072540	клонирование Т-хелперов 17 типа	IL6; IRF4; BATF
	0002295	клонирование Т-хелперов	IL6; IRF4; BATF
	0072539	дифференцировка Т-хелперов 17 типа	IL6; IRF4; BATF
	0002474	процессинг и презентация пептидного антигена через MHC I класса	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
Молекулярная функция	0008237	металлопептидазная активность	ADAMTS4; MME; ADAMTS9; MMP10; PAPP2
	0004222	металлоэндопептидазная активность	ADAMTS4; MME; MMP10; PAPP2
	0070011	пептидазная активность, действующая на L-аминокислотные пептиды	ADAMTS4; MME; ADAMTS9; PSMB8; PAPP2
	0032395	активность рецептора MHC II класса	HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0004175	эндопептидазная активность	ADAMTS4; MME; MMP10; CFB; PSMB8; PAPP2
	0019956	связывание хемокинов	CX3CR; CXCR4
	0004950	активность хемокиновых рецепторов	CX3CR; CXCR4
	0005126	связывание цитокиновых рецепторов	IL6; CXCL12; GDF5
	0005125	цитокиновая активность	IL6; CXCL12; GDF5
	0005113	связывание патч белков	IHH
Клеточный компонент	0071556	интегральный компонент внутренней стороны мембраны эндоплазматического ретикулума	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0042611	белковый комплекс MHC	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0012507	эндоплазматический ретикулум к мембране транспортных пузырьков Гольджи	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0030134	Мембрана везикул, покрытая COPII	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0030176	интегральный компонент мембраны эндоплазматического ретикулума	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1
	0030670	мембрана фагоцитарных везикул	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
	0055038	переработка мембраны эндосомы	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
	0031901	мембрана ранней эндосомы	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
	0045335	фагоцитарный пузырек	HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F
	0000139	мембрана Гольджи	NOTCH4; HLA-B; HLA-C; HLA-A; HLA-F; HLA-DQA1; HLA-DQB1

Рецепторы для ANG II подразделяются на два типа. Рецептор первого типа (AT₁R) является основным рецептором, который опосредует большинство эффектов ANG II, включая сужение сосудов, реабсорбцию воды и солей, повышение тонуса симпатической нервной системы. Активация рецептора второго типа AT₂R противостоит действию, опосредованному AT₁R. Считается, что он участвует в компенсаторных ответах через высвобождение оксида азота и антиростовых свойств [22].

Открытие фермента ACE2 в 2000 г. привело к признанию новой компенсаторной ветви PAC [23]. ACE2 – это монокарбоксипептидаза, которая расщепляет ANG I с образованием ANG-(1–9), который затем превращается ангиотензин-превращающим ферментом в сосудорасширяющий пептид ANG-(1–7). Кроме того, ACE2 также напрямую высокоактивно метаболизирует ANG II с образованием ANG-(1-7). Гептапептид ANG-(1-7) имеет свойства, противоположные свойствам ANG II, способствуя расширению сосудов и оказывая антипролиферативные и антигипертрофические эффекты, действуя через рецепторы AT₂R и MasR.

Расщепляя ANG II на ANG-(1–7), ACE2 играет ключевую роль в компенсаторной оси ренин-ангиотензиновой системы ACE2/ANG-(1–7)/MasR, уравновешивая вредоносные действия ACE/ANG II/AT₁R.

Еще в 70-е годы было показано, что курение сигарет или вдыхание никотина у людей-добровольцев приводило к резкому повышению как систолического, так и диастолического артериального давления [24]. Причем, эти эффекты сопровождалась повышением активности АСЕ в плазме [25], что указывает на участие PAC.

Активация PAC при длительном курении сигарет была подтверждена исследованием на монозиготных близнецах. При непрерывном курении не менее 10 лет у курящего близнеца была более высокая активность ренина и повышенный уровень альдостерона в плазме по сравнению с некурящим близнецом как в покое, так и во время физических упражнений [26].

Никотин нарушает гомеостаз PAC во многих органах и системах, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Никотин взаимодействует со многими компонентами PAC. Он увеличивает экспрессию и/или активность ренина, АСЕ и AT₁R, тогда как в компенсаторной группе ACE2/ANG-(1-7)/MasR никотин подавляет экспрессию и/или активность ACE2 и AT₂R [27], что несколько противоречит исследовани-

ям уровня экспрессии ACE2 у больных ХОБЛ и курильщиков [18].

В любом случае вызванный никотином дисбаланс двух звеньев PAC ответственен за многие неблагоприятные действия никотина в развитии и обострении сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, нарушение регуляции ремоделирования сердца, сосудистую дисфункцию и хронические заболевания легких.

Холинергическая нервная система и COVID-19

Никотиновый рецептор nAChR может являться гипотетическим ключом к разгадке основных клинических проявлений COVID-19 [28].

Основная рецепторная молекула для вируса SARS-CoV-2 ACE2 экспрессируется в том числе и в головном мозге: как в нейронах, так и в глии [29]. Имеются убедительные доказательства нейротропного действия инфекции SARS-CoV-2. Было продемонстрировано, что β-коронавирусы, к которым принадлежит SARS-CoV-2, не ограничивают свое присутствие дыхательными путями и часто проникают в ЦНС [30]. Эта способность была доказана для SARS-CoV-1, MERS-CoV и коронавируса, ответственного за гемагглютинирующий энцефаломиелит свиней (HEV 67N). Учитывая большое сходство между SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, вполне вероятно, что SARS-CoV-2 также обладает аналогичным потенциалом. И нейроинфекция потенциально может способствовать патофизиологии и клиническим проявлениям COVID-19 [30].

Опубликована «никотиновая гипотеза», которая предполагает, что вирус может проникать в организм в том числе и через нейроны обонятельной системы [28]. Известно, что у пациентов с COVID-19 часто бывает потеря обоняния, вкуса, наблюдаются неврологические симптомы, в том числе – нарушение сознания. Множество различных вирусов (полиовирус, вирус простого герпеса, вирус Западного Нила, вирус везикулярного стоматита, вирус гриппа H1N1) способны проникать в обонятельный эпителий и далее по обонятельному пути в антероградном направлении, а затем ретроградно к ретикулярным нейронам, обонятельным луковицам, нейронам среднего шва (серотонинергические) и вентральной и горизонтальной диагональной полосе (холинергические) [31]. Эта схема пути обонятельной инфекции была недавно распространена на инфекцию COVID-19 [32].

Существуют структурные доказательства, подтверждающие гипотезу о том, что вирус

SARS-CoV-2 является никотиновым агентом. Спайк (S) протеин коронавируса содержит мотив, гомологичный мотиву нейротоксинов змеи и нейротоксиноподобной области вируса бешенства [28]. Если учесть тот факт, что никотиновые рецепторы nAChR являются первыми рецепторами вируса бешенства [33], то возможно, что сам вирус SARS-CoV-2 является модулятором nAChR. Такие клинические проявления COVID-19 как anosmia, гипервоспаление и тромбоемболические осложнения могут быть связаны с дисфункцией никотиновой холинергической системы [34].

Рецепторы nAChR присутствуют в эпителии легких. Эпителий дыхательных путей экспрессирует субъединицы $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\beta 2$ и $\beta 4$ -nAChR рецептора [35]. Нейрональная холинергическая система способствует регуляции клеточных функций, таких как межклеточное взаимодействие, апоптоз и пролиферация. Кроме того, nAChR участвуют в регуляции перфузии легких, что, по-видимому, нарушается при атипичном остром респираторном дистресс-синдроме, наблюдаемом у пациентов с COVID-19 [36]. Рецепторы nAChR являются возможными мишенями SARS-CoV-2 при поражении легких и нервной системы.

Недавно появилась гипотеза о том, что никотиновая холинергическая система может быть вовлечена в патогенез COVID-19 инфекции. А именно, цитокиновый шторм можно объяснить дисфункцией холинергических противовоспалительных путей [34]. $\alpha 7$ -nAChR потенциально участвуют в модуляции секреции провоспалительных цитокинов и подавлении цитокинового шторма [37]. Нервная система через блуждающий нерв может значительно и быстро ингибировать высвобождение макрофагального опухоленекротизирующего фактора (TNF) и ослаблять системные воспалительные реакции [38]. Этот физиологический механизм, получивший название «холинергический противовоспалительный путь», имеет большое значение в иммунологии и терапии. Производство цитокинов макрофагами – одним из основных типов клеток, обнаруживаемых в бронхоальвеолярной жидкости – находится под физиологическим контролем ауто / паракринного ацетилхолина через его nAChR рецепторы [39]. После нарушения регуляции макрофагальных nAChR рецепторов профиль массово секретлируемых клеткой цитокинов включает провоспалительные цитокины: интерлейкин(IL)-1, IL-6, IL-8 и

TNF. Этот цитокиновый профиль аналогичен синдрому гиперактивации макрофагов и цитокиновому шторму, приводящим к гипервоспалительному синдрому при COVID-19. Снижение активности блуждающего нерва, описанное при ожирении и сахарном диабете, возможно усиливается дисрегуляцией никотиновых рецепторов, вызванной SARS-CoV-2, и приводит к гипервоспалению при тяжелых формах COVID-19 [39].

Системная коагулопатия с венозным и артериальным тромбозом является одним из критических аспектов заболеваемости и смертности от COVID-19. Гематопоэтическая недостаточность $\alpha 7$ - nAChR увеличивает реактивный статус тромбоцитов, что может объяснить повышенный риск тромбозов при COVID-19 [40]. Что также, возможно, может объяснить наличие тромбоемболий при вакцинации векторными ДНК вакцинами, кодирующими S протеин SARS-CoV-2.

Агонисты $\alpha 7$ -nAChR рецептора, включая никотин, снижают продукцию цитокинов макрофагами и воспаления на животных моделях панкреатита [41] и перитонита [42]. Никотиновая терапия, возможно, может противодействовать блокирующему действию SARS-CoV-2 на nAChR посредством возможной модуляции взаимодействия ACE2-nAChR, и будет действовать раньше, чем антицитокиновая терапия. Кроме того, никотин может быть предложен в качестве потенциального профилактического средства против инфекции COVID-19 [43].

Заключение

ХОБЛ является хроническим заболеванием, приводящим к прогрессирующему ухудшению дыхательной функции пациента. Инфицирование SARS-CoV-2 пациента с ХОБЛ с исходно низкими показателями дыхательной функции должно априори приводить к более тяжелому течению и высокой вероятности летального исхода.

Однако многие врачи не нашли прямой связи между наличием ХОБЛ, курением, как основной причиной ХОБЛ, и высоким риском заражения и тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Важное значение в исследовании этих парадоксальных фактов имеет взаимодействие между ренин-ангиотензиновой и никотиновой холинергической системами. Очевидно, что курение нельзя считать защитой от COVID-19, однако изучение влияния и роли никотина при COVID-19 остается актуальным.

Литература

1. Вспышка коронавирусного заболевания (COVID-19). Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>. Дата доступа: 11.02.2021 г.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021), 261 с.
3. Основные сведения о COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/coronaviruse-disease-covid-19>. Дата доступа: 8.02.2021 г.
4. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease, update 2021 (GOLD) [Electronic resource]. GOLD org. Mode of access: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2021.pdf. Date of access: 12.04.2021.
5. Новиков Д.К., Ищенко О.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы. *Аллергология и иммунология* 2017; Т.18, №3:163–164.
6. Ищенко О.В., Сукало А.В. Недостаточность системы иммунитета при хронической обструктивной болезни легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2018; №1: 73–88.
7. Ищенко О.В., Сукало А.В., Юпатова Т.Г. Иммунопатология хронической обструктивной болезни легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2018; №4: 43–49.
8. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N. et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8: e35.
9. Halpin D.M., 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; 8: 436–438.
10. Wang C., Xu J., Yang L. et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet.* 2018; 391: 1706–1717.
11. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323: 2052–2059.
12. Croft J.B., Wheaton A.G., Liu Y. et al. Urban-rural county and state differences in chronic obstructive pulmonary disease - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67: 205–211.
13. 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 Jul; 75(7): 1730-1741. DOI: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
14. Lee S.C., Son K.J., Han C.H. et al. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 3735. Published 2021 Feb 12. DOI: 10.1038/s41598-021-83226-9.
15. Rossato M., Russo L., Mazzocut S. et al. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Jun 4; 55(6): 2001290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2020. PMID: 32350106; PMCID: PMC7191113.
16. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
17. Mahmud S.M.H., Al-Mustanjid M., Akter F. et al. Bioinformatics and system biology approach to identify the influences of SARS-CoV-2 infections to idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease patients [published online ahead of print, 2021 Apr 13]. *Brief Bioinform.* 2021; bbab115. DOI: 10.1093/bib/bbab115.
18. 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. Published 2020 May 14. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
19. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? Patrizia Russo, Stefano Bonassi, Robertina Giacconi, Marco Malavolta, Carlo Tomino, Fabrizio Maggi *European Respiratory Journal* Jun 2020; 55 (6) 2001116. DOI: 10.1183/13993003.01116-2020.
20. Cardinale A., Nastrucci C., Cesario A. et al. Nicotine specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* 2012; 42: 68–89. DOI: 10.3109/10408444.2011.623150.
21. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N. et al. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system *Eur Respir J* 2020; 56: 2001589. DOI: 10.1183/13993003.01589-2020.
22. Carey R.M., Padia S.H. Angiotensin AT2 receptors: control of renal sodium excretion and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 84–87. DOI: 10.1016/j.tem.2008.01.003.
23. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: e1–e9.
24. Cellina G.U., Honour A.J., Littler W.A. Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients. *Am Heart J* 1975; 89: 18–25.. DOI: 10.1016/0002-8703(75)90004-6.
25. García Calzado M.C., García Rojas J.F., Mangas Rojas A. et al. Tobacco and arterial pressure (II). The acute effects on the angiotensin-converting enzyme [in Spanish]. *An Med Interna* 1990; 7: 392–395.
26. Laustiola K.E., Lassila R., Nurmi A.K. Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 426–430.. DOI: 10.1038/clpt.1988.175.
27. Oakes J.M., Fuchs R.M., Gardner J.D. et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018; Nov 1; 315(5): R895-R906. DOI: 10.1152/ajpregu.00099.2018.
28. Changeux J.P. Amoura Z. Rey F.A. et al. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus. Biologies* 2020; T. 343, () №1: 33-39. DOI: 10.5802/crbio1.8. <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.5802/crbio1.8/>.
29. Xia E. Lazartigues Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function, *Curr Hypertens Rep* 2010; Vol. 12: 170-175.
30. Steardo L., Steardo L.Jr., Zorec R. et al. Verkhatsky Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19, *Acta Physiol (Oxf)* 2020, 13473.
31. Mohammed H., Norrby E., Kristensson K. Viruses and behavioural changes: a review of clinical and experimental findings, *Rev Neurosci* 1993; Vol. 4: 267-286.
32. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; Jun; 92(6): 552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
33. Yang F., Lin S., Ye F. et al. Structural analysis of rabies virus glycoprotein reveals pH-dependent conformational changes and interactions with a neutralizing antibody. *Cell Host Microbe* 2020; Vol. 27: 441-453 (e7). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.12.012>.
34. Farsalinos K., Niaura R., Le Houezec J. et al. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol Rep* 2020; 30: 658–663.
35. Zia S., Ndoye A., Nguyen V.T. et al. Grando Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and

regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997; Vol. 97: 243-262.

36. 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; May 15; 201(10): 1299-1300. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352.

37. Kalamida D., Poulas K., Avramopoulou V. et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. *FEBS J* 2007; 274: 3799–3845.

38. Wang H., Yu M., Ochani M. et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384–388. DOI: 10.1038/nature01339.

39. Pavlov V., Tracey K. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 743–754. DOI:10.1038/nrendo.2012.189.

40. Kooijman S.I., Meurs M., Stoep K.L. et al. Hematopoietic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status, but does not aggravate atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2015; Vol. 13: 126-135.

41. van Westerloo D.J., Giebelen I.A., Florquin S. et al. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology* 2006; Vol. 130: 1822-1830.

42. van Westerloo D.J., Giebelen I.A., Florquin S. et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis.* 2005; Vol. 191: 2138-2148.

43. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N. et al. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J.* 2020; 56(1): 2001589. Published 2020; Jul 16. DOI: 10.1183/13993003.01589-2020.

Сведения об авторе:

Ищенко Оксана Владимировна – д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 19.02.2021 г.