

Przewlekła obturacyjna choroba płuc w świetle COVID-19

Chronic Obstructive Pulmonary Disease In The Light Of Covid-19

Anna Romaszko-Wojtowicz

Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmiński-Mazurski w Olsztynie

Słowa kluczowe: POChP, COVID-19, ACE-2

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest częstą i możliwą do leczenia chorobą płuc charakteryzującą się postępującym ograniczeniem przepływu powietrza i niszczeniem tkanek. Jest to związane ze zmianami strukturalnymi płuc spowodowanymi przewlekłym stanem zapalnym związanym z długotrwałym narażeniem na szkodliwe cząsteczki lub gazy, najczęściej dym tytoniowy. Przewlekłe zapalenie powoduje zwiększenie wytwarzania śluzu i zwężenie dróg oddechowych, a w konsekwencji pogorszenie czynności płuc. Choroba często objawia się kaszlem produktywnym z odkrztuszaniem płwociny oraz dusznością. Przebieg choroby COVID-19 u pacjentów z rozpoznaniem POChP budzi duże zainteresowanie świata medycznego. W literaturze dostępnych jest na ten temat wiele sprzecznych informacji.

Key words: COPD, COVID-19, ACE-2

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease is a common and curable disease characterized by progressive restriction of airflow and tissue destruction. It is associated with structural changes in the lungs caused by chronic inflammation due to long-term exposure to harmful particles or gases, most often cigarette smoke. Chronic inflammation increases mucus production and narrowing of the airways with consequent deterioration of lung function. The disease often manifests as a productive cough with expectoration of sputum and shortness of breath. The course of COVID-19 disease in patients diagnosed with COPD is of great interest for medical world. There is a lot of contradictory information on this subject in the literature.

Warto zapamiętać:

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc są narażeni na cięższy przebieg COVID-19 nie ze względu na chorobę podstawową ale głównie ze względu na obciążenia dodatkowe. Leczenie POChP nie powinno ulegać zmianie pomimo zachorowania na COVID-19.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc – o chorobie

Zgodnie z definicją GOLD 2019 przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest często występującą chorobą, której można zapobiegać i którą można skutecznie leczyć.

„Charakteryzuje się ona utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego i ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, spowodowanym przez nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub przestrzeni pęcherzykowej, wywołane przez istotne narażenie na szkodliwe cząstki lub gazy” [1].

Palenie papierosów jest najczęstszą przyczyną POChP na całym świecie. Inne przyczyny mogą obejmować bierne palenie, narażenie środowiskowe i zawodowe oraz niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD).

POChP występuje głównie u palaczy i osób powyżej 40 roku życia. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. *Obecnie POChP jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie.*

W 2016 roku z powodu POChP chorowało 251 milionów osób a zmarło 3,17 miliona osób na świecie [2]. Jednak częstość występowania tej choroby może być niedoszacowana z powodu niedoddiagnozowania POChP.

Do rozpoznania POChP dochodzi w wieku dorosłym a jej zaostrzenia częściej występują w miesiącach zimowych [3]. Pacjenci zwykle skarżą się na przewlekłą duszność, kaszel produktywny z odkrztuszaniem płwociny, świszczący oddech oraz ucisk w klatce piersiowej.

Leczenie POChP

Głównym celem leczenia jest kontrola objawów, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie zaostrzeń i śmiertelności.

Podejście niefarmakologiczne obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu i rehabilitację oddechową. Wszystkim chorym na POChP zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie. Pacjenci w wieku 65 lat i starsi po-

winni otrzymać również szczepionkę przeciw pneumokokom. *Rehabilitacja oddechowa jest wskazana we wszystkich stadiach POChP.*

W leczeniu powszechnie stosowane są:

- leki rozszerzające oskrzela (agoniści beta2, leki przeciwmuskarynowe, metyloksantyny),
- kortykosteroidy wziewne (ICS),
- ogólnoustrojowe glikokortykoidy,
- inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE4) oraz
- antybiotyki.

Rokowanie w POChP jest zmienne w zależności od przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, w tym zaprzestania palenia tytoniu i unikania narażenia na inne szkodliwe substancje. Pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. nadciśnieniem płucnym, chorobami układu krążenia, rakiem płuc) mają zazwyczaj gorsze rokowanie. Ograniczenie przepływu powietrza i duszność są zwykle postępujące.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc a COVID-19 – zachorowalność i śmiertelność

CCOVID-19 czyli choroba koronawirusa 2019 wywoływana jest przez wirusa SARS-CoV-2, może przebiegać jako bezobjawowa infekcja, ale również może powodować zapalenie płuc przebiegające z niewydolnością oddechową i prowadzące do śmierci. Do tej pory nie ma jednoznacznych danych dotyczących zachorowania – przebiegu i rokowania – COVID-19 u pacjentów z wywiadem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Brakuje kompleksowych analiz ryzyka, ciężkości choroby i przebiegu klinicznego u pacjentów z POChP oraz infekcją COVID-19 [4].

Częstość występowania POChP wśród pacjentów z COVID-19 waha się od 0 do 10%, chociaż większość doniesień pochodzi z Chin, zwłaszcza z Wuhan lub Hubei [5,6]. W Europie częstość występowania POChP w populacji ogólnej wynosi od 5,6 do 11%, podczas gdy w Nowym Jorku w Stanach Zjednoczonych wynosi od 2,4 do 5,4% [7,8]. Warty podkreślenia jest fakt, że u około 20-50% pacjentów z POChP, dochodzi do zachorowania na COVID-19 [9,10]. Większość badań w których oceniano częstość współwystępowania obu tych jednostek chorobowych była jednośrodkowa lub przeprowadzano je w regionalnie, czyli na relatywnie małej populacji pacjentów z COVID-19 i jeszcze mniejszej z POChP.

Lee i inni w badaniu na 7590 pacjentach z Korei Południowej, z potwierdzeniem COVID-19, wykazali, że większy odsetek chorych na POChP wymagał opieki na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) i wentylacji mechanicznej niż chorych bez POChP [11]. Wśród pacjentów z COVID-19 ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było około dwa razy większe u pacjentów z POChP niż u osób bez tej choroby. Gerayeli i inni przeprowadzili przegląd systematyczny na 39 wyselekcjonowanych artykułach z 16 państw świata z 4 kontynentów, z których ponad połowa uwzględnionych badań pochodziła spoza Chin (opublikowany w marcu 2021 roku) [12]. Autorzy tego badania wykazali, że *POChP jest istotnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji, pobytu na OIT, a także śmiertelności u pacjentów z COVID-19, zwiększając to prawdopodobieństwo nawet 4-krotnie.*

Współczynnik śmiertelności (z jakiegokolwiek przyczyny) wśród chorych na POChP waha się od 8,6 do 25%, podczas gdy śmiertelność z powodu COVID-19 wśród chorych na POChP mieści się w granicach od 2,8 do 20,0% [13,14]. Wysoka śmiertelność związana z zachorowaniem na COVID-19 u pacjentów z wywiadem obciążonym POChP związana jest być może z zaawansowanym wiekiem oraz współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi [15].

Co z tym enzymem?

E enzym konwertujący angiotensynę-2 (ACE-2) jest transbłonową metalokarboksypeptydazą typu I o dużym podobieństwie do enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). W przeciwieństwie do ACE, która przekształca angiotensynę I w aktywny środek zwężający naczynia krwionośne - angiotensynę II, ACE-2 rozkłada angiotensynę II do jej metabolitów, w tym angiotensyny 1-9 i angiotensyny 1-7, które przyczyniają się do rozszerzenia naczyń krwionośnych [16]. ACE-2 ulega ekspresji w wielu różnych tkankach, w tym w górnych i dolnych drogach oddechowych, mięśniu sercowym i błonie śluzowej przewodu pokarmowego [17]. Chociaż jego rola nie została w pełni wyjaśniona, niewątpliwie odgrywa on ważną rolę regulacyjną w zakresie ciśnienia krwi i czynności serca. Fizjologiczna rola ACE-2 w drogach oddechowych jest w dużej mierze nieznana. Jednak wykazano, że u myszy ACE-2 chroni przed ciężkimi uszkodzeniami płuc prowadzącymi do rozwoju sepsy [18].

SARS-CoV-2 infekuje ludzi poprzez wiązanie się z ludzkim enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE-2). ACE-2 występuje w komórkach pęcherzyków płucnych typu II oraz komórkach nabłonka oskrzeli i tchawicy, które stanowią niejako bramą dla wirusa [19]. *Zmiany w ekspresji ACE-2 mogą przyczyniać się do podatności na SARS-CoV-2* [20].

Wiadomo, że enzym konwertujący angiotensynę-2 (ACE-2) jest receptorem odpowiedzialnym za wnikanie SARS-CoV-2 do komórek. Zwiększa się jego ilość (regulacja w górę) w nabłonku małych dróg oddechowych i pęcherzykach płucnych osób z POChP [21]. Jacobs i inni wykazali, że wyższe poziomy mRNA i białka ACE-2 odnotowuje się w tkance płucnej palaczy i osób z umiarkowaną do ciężkiej postaci POChP. Co ważne, poziom białka ACE-2 jest wyższy nie tylko w oskrzelach, ale także w nabłonku pęcherzyków płucnych [22]. Pacjenci z POChP mają upośledzoną wrodzoną i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną oraz charakteryzują się wydłużonym czasem koniecznym do eradykacji wirusów z układu oddechowego [23]. Czynniki te mogą ułatwiać rozprzestrzenianie się SARS-CoV-2 w płucach pacjentów z POChP, prowadząc do szybkiego pogorszenia stanu klinicznego i progresji do ciężkiego COVID-19.

Fibroblasty zapewniają utrzymanie prawidłowej struktury płuc i innych narządów poprzez syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), odgrywają kluczową rolę we wrodzonej odporności. Z drugiej jednak strony fibroblasty są kluczowymi komórkami zaangażowanymi w nadmierne odkładanie się ECM, co w konsekwencji powoduje włóknienie. W przebiegu POChP utrata funkcji naprawczej fibroblastów płuc może przyczyniać się do rozwoju rozedmy płuc jak i powodować niewielkie zwłóknienie dróg oddechowych. Fibroblasty płuc reagują bezpośrednio nie tylko na czynniki pobudzające, takie jak dym papierosowy, ale także na sygnały dostarczane przez sąsiednie komórki, w tym leukocyty i komórki nabłonka. W kontekście zakażenia SARS-CoV-2 uwalnianie przez nie mediatorów profibrotycznych/zapalnych, takich jak transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β), może napędzać różnicowanie miofibroblastów i w konsekwencji odkładanie ECM. Charakterystyka ACE-2 w fibroblastach płuc jest również istotna, ponieważ aktywacja osi renina-angiotensyna chroni przed włóknieniem i zapaleniem płuc wywołanym dymem tytoniowym.

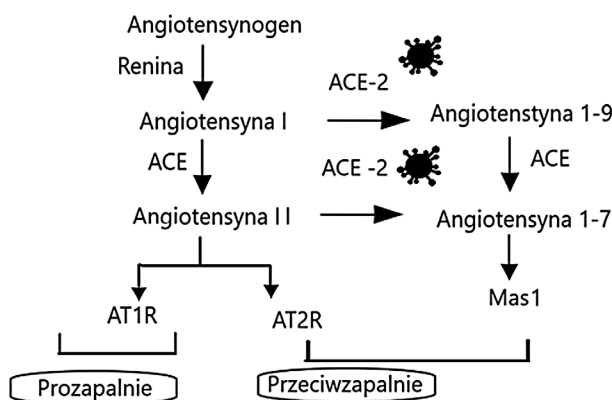
Czynni palacze i osoby z POChP mają większą ekspresję receptora enzymu konwertującego angiotensynę II (ACE-2) w komórkach nabłonka dróg oddechowych [24]. Jak już wspomniano podwyższenie poziomu ACE-2 może być użyteczne w ochronie gospodarza przed ostrym uszkodzeniem płuc, może jednak prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń koronawirusem, które wykorzystują ten receptor jako „bramę wejściową” do komórek nabłonka. Może to częściowo wyjaśniać zwiększone ryzyko infekcji wirusowej dróg oddechowych u aktywnych palaczy i zaostrzeń związanych z zakażeniami wirusowymi u osób z POChP.

Podsumowując, aktywne palenie papierosów i POChP zwiększają ekspresję ACE-2 w dolnych drogach oddechowych, co częściowo może wyjaśniać zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 u tych pacjentów. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Gerayeli i innych potwierdzają, że po zarażeniu się wirusem SARS-CoV-2 pacjenci z POChP są narażeni na wysokie ryzyko progresji i gorszy przebieg kliniczny infekcji [25].

Dlaczego POChP powoduje złe wyniki leczenia COVID-19?

Małe rezerwy czynnościowe płuc u pacjentów z POChP powodują, że zapalenie płuc wywołane przez wirusa SARS-CoV-2 może doprowadzić do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) lub wywoływać powikłania zakrzepowo-zatorowe naczyń płucnych, a w konsekwencji rozwój niewydolności oddechowej [26]. Udowodniono, że wśród pacjentów z wywiadem obciążonym POChP wyższe jest ryzyko śmierci z powodu innych infekcji dróg oddechowych, takich jak grypa i pozaszpitalne zapalenie płuc [27,28]. Nadmierna ekspresja receptora ACE-2 może przyczyniać się do szybszego rozprzestrzeniania się wirusa i rozwoju ciężkiego zapalenia płuc.

Podobnie jak SARS-CoV (który był odpowiedzialny za pandemię SARS w latach 2002–2003) [58], SARS-CoV-2 zawiera białko strukturalne otoczki (Spike protein S1), które jest uruchamiane przez komórkową proteazę serynową TMPRSS2. Jej celem jest ułatwienie fuzji wirusa z angiotensyną komórki receptora enzymu konwertującego 2 (ACE-2) i późniejsze wejście do komórki [29].



Ryc. 1. Układ renina–angiotensyna (RAS) i proponowane działanie SARS-CoV-2. (Na podstawie: <https://ej.ersjournals.com/content/56/2/2002108>).

W wątrobie renina katalizuje przemianę angiotensynogenu w angiotensynę I. W naczyniach krwionośnych płuc, pod wpływem ACE z angiotensyny I poprzez usunięcie histydyliny i leucyny dochodzi do powstania angiotensyny II. Powoduje ona skurcz naczyń krwionośnych i działanie prozapalne poprzez wiązanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1R), podczas gdy receptor typu 2 (AT2R) reguluje tę ścieżkę poprzez działanie hamujące. Inhibitory ACE (ACEi) i blokery receptora angiotensyny II (ARB) są wykorzystywane w medycynie jako leki przeciwnadciśnieniowe. Ich mechanizm działania prowadzi do spadku oporu obwodowego poprzez rozszerzenie małych naczyń krwionośnych. ACE-2 hamuje aktywność angiotensyny II poprzez przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę 1–9 i angiotensyny II w angiotensynę 1–7, która wiąże się z receptorem protoonkogenu MAS1 o działaniu przeciwwzapalnym. Po związaniu SARS-CoV-2 z ACE-2 następuje przesunięcie w równowadze ACE/ACE-2 w kierunku ACE, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego działania prozapalnego i uszkodzenia tkanek.

POChP dotyczy głównie osób starszych, z licznymi chorobami dodatkowymi takimi jak: choroby sercowo-naczyniowe, czy cukrzyca. Choroby te stanowią dodatkowy czynnik ryzyka gorszego przebiegu infekcji COVID-19.

Obraz kliniczny koinfekcji POChP i COVID-19

Kaszel i duszność występują u ponad 60% pacjentów z COVID-19, zwykle towarzyszy im również gorączka (> 60% pacjentów), a także zmęczenie, spłatanie, biegunka, nudności, wymioty, bóle mięśni, brak węchu, zaburzenia smaku i bóle głowy. Koinfekcje bakteryjne występują rzadko w COVID-19.

Jej ryzyko wzrasta jednak wraz z ciężkością COVID-19, a koinfekcje bakteryjne wykryto nawet u 46% pacjentów z COVID-19 przyjętych na OIT. Aktualne wytyczne WHO zalecają antybiotyki o szerokim spektrum w przypadku ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz w łagodniejszych zakażeniach COVID-19, gdy istnieje kliniczne podejrzenie zakażenia bakteryjnego.

Postępowanie u pacjentów z POChP

Postępowanie niefarmakologiczne

Postępowanie w przypadku pacjentów z POChP opiera się na przestrzeganiu podstawowych zasad dotyczących używania środków ochrony osobistej – w tym maseczek lub przyłbic. Nie wykazano, żeby noszenie maseczki chirurgicznej wpływało w sposób istotny na wentylację tych pacjentów. W przypadku zachorowań o charakterze łagodnym zaleca się ograniczenie wizyt osobistych w przychodniach. Sugeruje się, że pacjenci ci, jako grupa szczególnego ryzyka, powinni korzystać z telemedycyny. Na podstawie randomizowanych badań wykazano, że telemedycyna jest równie skuteczna w ocenie stanu zdrowia oraz w rozpoznawaniu zaostżeń choroby podstawowej. Ponadto, ze względu na ograniczenia w dostępności rehabilitacji oddechowej zaleca się również, aby pacjenci ci zachowali aktywność w domu, która może stanowić namiastkę tradycyjnej rehabilitacji. Nie zleca się rutynowych badań czynnościowych. Wskazane jest ograniczenie wykonywania spirometrii do pilnych lub niezbędnych sytuacji, na przykład przed leczeniem operacyjnym. W przypadku braku dostępności spirometrii zaleca się stosowanie domowy szczytowego pomiaru wydechowego (PEF) w połączeniu z odpowiednimi kwestionariuszami takimi jak: CAT (COPD Assessment Test).

Farmakoterapia

Leczenie zaostżeń POChP w przebiegu COVID-19 budzi wiele kontrowersji. Uważa się jednak, że niezależnie od współistnienia infekcji COVID-19 należy stosować antybiotyki zgodnie z wytycznymi GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Wątpliwości budzi stosowanie *wziwnych glikokortykosteroidów* (ICS), które uważane są za leki immunosupresyjne mogące spowodować wzrost podatności na COVID-19. Z drugiej jednak strony

prowadzą one do redukcji zaostrzeń, a zatem mogą zapewniać działanie ochronne przeciwko wirusowi. Przypuszcza się, że ICS zależnie od dawki mogą prowadzić do zmniejszenia ekspresji mRNA enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2) - receptora umożliwiającego wnikanie do komórek wirusa SARS-CoV-2 [30].

Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe stanowią podstawę leczenia pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Bazując na wiedzy zdobytej podczas epidemii wirusa SARS (Zespół Ciężkiej Ostrej Niewydolności Oddechowej) i MERS (Bliskowschodni Zespół Niewydolności Oddechowej czyli Middle East Respiratory Syndrome) sugeruje się, że stosowanie glikokortykosteroidów w przebiegu COVID-19 może mieć potencjalnie niekorzystne skutki. W przypadku wirusa SARS wykazano, że stosowanie tych leków może prowadzić do wydłużenia klirensu wirusa i zwiększonego ryzyka rozwoju psychozy [31]. Natomiast w przypadku wirusa MERS stosowanie kortykosteroidów wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością, oraz również z wydłużonym klirensem wirusa [32]. Na podstawie prowadzonego w Wielkiej Brytanii badania klinicznego RECOVERY dokonano oceny możliwości leczniczych pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Badanie to wykazało, że zastosowanie deksametazonu w dawce 6 mg raz na dobę przez maksymalnie 10 dni zmniejsza 28-dniową śmiertelność u pacjentów z COVID-19, w grupie osób u których stosowane było wspomaganie oddychania [33].

Wspomaganie oddychania

U pacjentów z POChP można zastosować kilka metod wspomagania oddychania w przypadku rozwoju niewydolności oddechowej. W pierwszej kolejności zaleca się stosowanie *tlenoterapii*.

W przypadku utrzymującej się ostrej niewydolności oddechowej przebiegającej z hipoksemią, pomimo stosowania konwencjonalnej tlenoterapii, należy rozważyć *wysokoprzepływową terapię donosową* (HFNOT). Zastosowanie tej metody przyczynia się również do redukcji stężenia dwutlenków węgla (hiperkapni) i zmniejszenia wysiłku oddechowego. Na kaniulę nosową można nałożyć maskę chirurgiczną, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się aerozolu. Inną metodą może być zastosowanie *stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych CPAP* (*Continuous Positive Airway Pressure*). Zapewnia on dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe i stanowi uzupełnienie tlenoterapii.

U chorych na POChP z ostrą (przewlekłą) hiperkapniczną niewydolnością oddechową należy rozważyć *nieinwazyjną wentylację mechaniczną* (NIV). Terapia ta powoduje jednak wysokie ciśnienie wdechowe i zwiększenie objętości oddechowych, może przyczynić się do pogorszenia funkcji płuc. Inwazyjna wentylacja mechaniczna stosowana jest u pacjentów, u których nie obserwuje się poprawy po NIV.

Podsumowanie

Zobecnie dostępnych badań wśród chorych z POChP nie wykazano, że pacjenci ci są bardziej lub mniej podatni na zachorowanie na COVID-19. Jednak śmiertelność i wskaźnik częstości pobytu tych chorych na oddziałach intensywnej terapii – stosowania wentylacji mechanicznej jest wyższy. Gorsze wyniki leczenia pacjentów z COVID-19 i POChP wynikają prawdopodobnie z wieku tych chorych oraz z obecności współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo:

1. <https://goldcopd.org/>
2. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Wise RA, Calverley PM, Carter K, et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR© trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Feb 14;13:605-616. doi: 10.2147/COPD.S148393.
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
5. Leung JM, Niihara M, Yang CWT, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020.
6. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2573-2581. doi: 10.1002/jmv.26061.
7. Lagi F, Piccica M, Graziani L, et al. Early experience of an infectious and tropical diseases unit during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, Florence, Italy, February to March 2020. *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(17):2000556. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000556. Erratum in: *Euro Surveill*.
8. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
9. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
10. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576.
11. Lee SC, Son KJ, Han CH, et al. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep*. 2021 Feb 12;11(1):3735. doi: 10.1038/s41598-021-83226-9.
12. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Mar;33:100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
13. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):e799-e804. doi: 10.1097/CCM.0000000000004457.
14. 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 Jun 7;41(22):2070-2079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
15. Roversi S, Fabbrì LM, Sin DD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1319-1336.

16. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002 Jun 20;417(6891):822-8. doi: 10.1038/nature00786.
17. Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002 Dec 4;532(1-2):107-10. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
18. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6. doi: 10.1038/nature03712.
19. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203: 631–637, 2004. doi:10.1002/path.1570.
20. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 2020 Jul;19(7):e13168. doi: 10.1111/ace1.13168.
21. Leung JM, Yang CX, 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 May 14;55(5):2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
22. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020 Aug 20;56(2):2002378. doi: 10.1183/13993003.02378-2020.
23. Herr C, Beisswenger C, Hess C, et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax* 2009;64:144-149. doi: 10.1136/thx.2008.102681.
24. Leung JM, Yang CX, 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 May 14;55(5):2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
25. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Mar;33:100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
26. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1201-1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
27. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Aug;28(2):346-51. doi: 10.1183/09031936.06.00131905.
28. Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD. *Chest*. 2019 Jan;155(1):69-78. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.044.
29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
30. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV2 infection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. January 2021;9(1):160-169. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.044
31. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
32. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, et al. Clinical predictors of mortality of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: a cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2019; 29: 48–50. doi:10.1016/j.tmaid.2019.03.004
33. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv 2020; preprint doi:10.1101/2020.06.22.20137273]. 10.1101/2020.06.22.20137273.

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Anna Romaszko-Wojtowicz

Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie