УДК 578.834.1+616-001.35-053.9-06+616.24-002+159.922.6+616-08-07-036.8

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-CoV-2

© Лидия Павловна Хорошинина, Светлана Олеговна Лопатиева, Анастасия Андреевна Лазарева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: solt54@mail.ru

Поступила: 01.10.2021 ***Одобрена: 21.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. Люди старших возрастных групп особенно восприимчивы к заражению SARS-CoV-2 и подвержены значительному риску неблагоприятного клинического исхода. У пожилых и старых людей поражение легких, вызванное SARS-CoV-2, имеет свои клинические, лабораторные и биохимические особенности. Гериатрическим больным с SARS-CoV-2 требуется индивидуальный подход с учетом возрастных изменений в их организме, наличия сопутствующих заболеваний, высокого риска развития неблагоприятных побочных реакций, развивающихся в ответ на введение лекарственных средств. Любой лекарственный препарат, используемый в схемах лечения пожилого или старого человека, инфицированного SARS-CoV-2, требует особого внимания из-за имеющихся возрастных особенностей и полиморбидности у гериатрического пациента. В настоящее время отсутствует информация о всех последствиях, которые могут быть вызваны инфицированием COVID-19, тем более у пожилых и старых людей. Имеющиеся разрозненные исследования не дают полной клинической картины течения и лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у людей старших возрастных групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; гериатрический пациент; поражение легких; пневмония; COVID-19; пожилые и старые люди.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION AND SOME ASPECTS OF TREATMENT OF GERIATRIC PATIENTS WITH SARS-CoV-2-INDUCED LUNG DAMAGE

© Lidiya P. Khoroshinina, Svetlana O. Lopatieva, Anastasia A. Lazareva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Lidiya P. Khoroshinina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: solt54@mail.ru

Received: 01.10.2021 ***Revised: 21.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. Older adults are particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection and are at significant risk of adverse clinical outcome. SARS-CoV-2-induced lung injury has its own clinical, laboratory and biochemical characteristics in the elderly and elderly. Geriatric patients with SARS-CoV-2 require an individualized approach taking into account age-related changes in their body, presence of concomitant diseases, high risk of adverse reactions developing in response to drug administration. Any drug used in treatment regimens of an elderly or elderly person infected with SARS-CoV-2 requires special attention due to the age-related features and polymorbidity present in the geriatric patient. Currently, there is a lack of information about

all the effects that can be caused by COVID-19 infection, especially in the elderly and old. The scattered studies available do not provide a complete clinical picture of the course and treatment of COVID-19-associated pneumonia in the elderly.

KEY WORDS: coronavirus infection, SARS-CoV-2, geriatric patient, lung lesions, pneumonia, COVID-19, elderly and old people.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, коронавирусы — это гетерогенное семейство крупных РНК-вирусов, широко распространенных среди млекопитающих и птиц [53], но альфа- и бета-коронавирусы, входящие в соответствующий род указанного семейства, могут быть инвазивными для людей [43]. Клеточный тропизм вируса определяется восприимчивостью клеток-хозяев к заражению, что отчасти связано с наличием рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2, необходимого для входа вируса в клетку. В случае SARS-CoV-2 указанный рецептор экспрессируется в легких, тонкой кишке, почках, сердце, щитовидной железе и в жировой ткани [35]. В конце второго десятилетия XXI века в мире произошла вспышка нового коронавируса, получившего название SARS-CoV-2, который способен вызвать тяжелый острый респираторный синдром [31]. Термин, придуманный для обозначения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, имеет название COVID-19 [64]. Воздушно-капельный путь заражения и тесный социальный контакт были признаны основными путями передачи вируса COVID-19 [85], хотя нельзя исключать фекально-оральный путь распространения [86].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОТВЕТ НА ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-CoV-2 ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ЛЮДЕЙ

Распространенными симптомами COVID-19 являются лихорадка, кашель и астенизация; другие симптомы, которые также наблюдаются, включают: головную боль, диарею и аносмию [70]. Клинические проявления COVID-19 варьируют от легких симптомов (лихорадка, сухой кашель, одышка) до остро возникающего и тяжело протекающего респираторного синдрома, который может привести к смерти пациента [16]. В настоящее время известно и о бессимптомном течении заболевания [58]. Помимо легких SARS-CoV-2 поражает другие органы [84] из-за его тропизма ко многим тканям [35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что для людей пожилого и старческого возраста заражение SARS-CoV-2 часто является предиктором летального исхода [82]: среди пациентов с COVID-19 пожилые и старые люди умирают чаще, чем молодые пациенты [49, 75, 59, 88].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается диссоциация между тяжестью гипоксемии и относительно хорошо сохраненным механизмом вентиляции легких [28]. Гистологическое исследование посмертных биоптатов легких у 19 пациентов с COVID-19 выявило диффузное поражение альвеол [84], образование гиалиновой мембраны, тромбирование сосудов и большие площади внутриальвеолярных кровоизлияний, присутствие $CD61^{+}$, наличие мегакариоцитов, находящихся в альвеолярных капиллярах [27, 78]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выраженный иммунный ответ сдерживает развитие инфекции, но чрезмерное количество цитокинов и медиаторов воспаления приводят к худшему исходу для пациента. Лейкоцитоз, повышенный уровень АЛТ, лактатдегидрогеназы, тропонина I, креатинкиназы, D-димера, протромбинового времени, ферритина сыворотки, прокальцитонина и IL-6 были связаны со смертью при обследовании 191 пациента, инфицированного SARS-CoV-2 [88]. Сообщалось о более высоких концентрациях цитокинов IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и TNFα у пациентов в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, которые не поступили в палаты интенсивной терапии [37]. Увеличение избыточного количества цитокинов вызывает цитокиновый шторм, который, наряду с нарушением противовоспалительных механизмов, может вызвать дисбаланс в системе свертывания, приводящий к летальным исходам [17, 20, 22, 55, 57, 61, 62].

При старении система иммунной защиты организма изменяется из-за недостаточной активности гена *CRELD*, что приводит к резкому снижению количества Т-клеток, которые, лишенные гена *CRELD1*, утрачивают способность размножаться и погибают. Это явление, называемое иммуносенсацией, часто наблю-

дается у пожилых и старых людей [9]. Иммуносенсация — это доказанная особенность процессов старения. С возрастом отмечается нарушение как врожденных, так и адаптивных функций иммунной системы. Кроме того, у пожилых и старых, в отличие от молодых людей, постоянно вырабатываются медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины [6, 52, 56], а сложные взаимодействия между врожденными и адаптивными иммунными эффекторными клетками имеют значение для компетентного реагирования в ответ на внедрение микроорганизмов в макроорганизм [2, 14]. Вирусные инфекции, особенно вызывающие хронические или латентно протекающие инфекции, предположительно влияют на функции Т-клеток у пожилых людей: была зарегистрирована отрицательная корреляция между соотношением Т-клеток CD4/CD8 и тяжестью таких заболеваний у пожилых людей [2, 33]. Эффективность вакцинации, проведенной среди пожилых людей против гриппоподобных заболеваний, снижается по сравнению с более молодыми субъектами, что отражает нарушение как Т-клеток эффекторной памяти, так и эффективных В-клеток [7, 63, 83]. До сих пор остается малоизученным влияние указанных особенностей иммунной системы на течение COVID-19 у пожилых и старых пациентов. Кроме более высокой восприимчивости гериатрических пациентов к SARS-CoV-2 были выявлены различия в заболеваемости, смертности у мужчин и женщин, причем у мужчин были выявлены более высокие показатели смертности [3, 18, 19, 44, 46]. У больных с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом увеличение тяжести заболевания было связано с полом пациента и с его возрастом [3, 44]. Мужчины вырабатывают менее устойчивые иммунные реакции и более восприимчивы к инфекционным агентам [50]. Фактически у стареющих мужчин наблюдается более резкое уменьшение общего числа Т- и В-клеток и большее увеличение числа стареющих $CD8^+$ Т-эффекторных клеток памяти по сравнению с женщинами [15, 23]. У большинства пожилых мужчин наблюдается инвертированное соотношение CD4/CD8 Т-клеток по сравнению с женщинами того же возраста [34]. Кроме того, способность Т-клеток к пролиферации и секреции цитокинов у пожилых мужчин снижается в большей степени, чем у пожилых женщин [74].

Клиническая картина у пожилых и старых больных COVID-19, как и у молодых людей [47], характеризуется распространенными симптомами — лихорадка, кашель, мокрота и менее распространенными клиническими особенностями, проявляющимися насморком, головной болью, диареей. В группе умерших пожилых пациентов во время болезни чаще отмечались жалобы на выраженную одышку и тахипноэ, в то время как лихорадка и головная боль чаще наблюдалась у выживших людей [82]. Иммобилизация, мышечная боль, общая слабость, усталость, одышка часто встречались именно у гериатрических пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [39, 60, 67, 72, 80]. Показатель индекса тяжести пневмонии в группе пожилых пациентов был выше по сравнению с группой людей молодых и средних лет. Развивающаяся атипичная пневмония у пожилых и старых людей может проявляться делирием, невыраженным повышением температуры тела и болями в животе, что осложняет диагностический поиск [30, 60]. Несмотря на лечение, у некоторых пожилых пациентов с терминальной стадией пневмонии COVID-19 прогрессирует необратимая потеря функции легких [45].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19

В одноцентровом ретроспективном исследовании у пациентов пожилого возраста не отмечено существенных различий в количестве лейкоцитов, соотношении нейтрофилов, прокальцитонина, уровне гемоглобина, тромбоцитов и креатинина в сыворотке крови, однако доля лимфоцитов была значительно ниже у пожилых людей по сравнению с группами молодого и среднего возраста; но С-реактивный белок был значительно выше у пожилых пациентов [41, 47, 48]. Сравнение лабораторных результатов между группами пожилых больных с выжившими и умершими людьми в течение 4 недель наблюдения показало, что в клиническом анализе крови у умерших впоследствии людей отмечено значительное повышение числа нейтрофилов, но снижение количества лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В указанной группе при проведении биохимического анализа крови регистрировалось значительное увеличение протромбинового времени, мочевины, креатинина, D-димера и маркеров повреждения миокарда [82].

Одним из симптомов, указывающих на поражение легких и пневмонию вирусного генеза, является эффект «матового стекла» в легких,

определяемый по данным компьютерной томографии (КТ). Эффект «матового стекла» проявляется на рентгенограммах участками разных форм, размеров, количества и местоположения. Появление эффекта «матового стекла» является рентгенологическим признаком множества различных заболеваний, включая вирусные инфекции, хронические заболевания легких, фиброз, другие воспалительные состояния, онкологические поражения легких, поэтому КТ грудной клетки не является методом верификации диагноза COVID-19, но следует отметить, что и при COVID-19 эффект «матового стекла» появляется в нижних долях легких [66], причем чаще множественное вовлечение долей легких отмечается в группе пожилых людей, чем в группе людей молодого и среднего возраста [66].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-CoV-2

Хорошо известно, что сопутствующие заболевания и полипрагмазия имеют значимые последствия для людей старших возрастных групп, в том числе и при лечении заболеваний легких, вызванных SARS-CoV-2, что требует тщательного выбора назначаемого лекарственного средства. Известно, например, что антиретровирусные препараты провоцируют поражение печени и вызывают желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея), поэтому указанная группа лекарственных средств может быть противопоказана ослабленным гериатрическим пациентам с сопутствующей патологией печени. Рандомизированное открытое исследование лечения лопинавиром + ритонавиром у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 не показало клинического улучшения или влияния на смертность [71]. Ремдесивир является аналогом нуклеозидтрифосфата, обладающего противовирусной активностью в отношении широкого спектра коронавирусов человека и зоонозов, как в культурах клеток, так и на мышиных моделях, включая SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [12]. Ремдесивир назначается только в условиях стационарной медицинской помощи, противопоказан пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Данные многоцентрового когортного исследования свидетельствуют о том, что у 36 из 53 пациентов (68%), получавших указанный препарат, было отмечено улучшение показателей оксигенации после введения первой дозы лекарственного средства, однако указанное исследование было ограничено небольшим числом пациентов, отсутствием рандомизации и строгих критериев включения/исключения. Кроме того, у 60% пациентов развились побочные эффекты, включая повышение уровня печеночных ферментов, появление диареи, кожной сыпи, нарушение функции почек и развитие артериальной гипотензии [51]. Среди методов лечения, проведенных во время пандемии COVID-19, широко использовались хлорохин и гидроксихлорохин, поскольку наряду с противовоспалительными эффектами предполагалась и их потенциальная противовирусная активность [32, 73]. Эти лекарственные средства относительно хорошо переносятся пациентами, однако могут вызывать редкие, но выраженные побочные эффекты. Кроме того, проведенный анализ ретроспективного многоцентрового исследования подтвердил отсутствие значительной пользы у госпитализированных пациентов, получавших только гидроксихлорохин или комбинацию его с азитромицином [29].

Кортикостероиды, особенно метилпреднизон, использовались для противодействия воспалительной реакции у пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией и/или с острым респираторным дистресс-синдромом, однако у пожилых пациентов преимущества указанных лекарственных препаратов нивелируются возникающими метаболическими побочными эффектами, которые способны усугубить течение уже имеющихся сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышенный риск переломов, развитие психических изменений, катаракты [69].

Известны публикации о том, что у пациентов с респираторными симптомами ингаляция интерфероном в распыленном виде вызывает облегчение кашля, более выраженное у пожилых пациентов, чем у больных молодого и среднего возраста [21].

Тоцилизумаб, антагонист рецептора IL-6, использовался в экспериментальных работах на животных [1] и в небольшой серии тяжелых клинических случаев у больных с COVID-19 [90]. В эксперименте было показано, что тоцилизумаб, ингибируя сигнальный путь рецептора IL-6, не обеспечивает эффективного решения проблемы снижения смертности от острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с развитием цитокинового шторма. В клинических условиях после введения тоцилизумаба были отмечены частые ослож-

нения у больных старше 65 лет с сахарным диабетом: известна высокая частота тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19 [13, 42].

Антикоагулянтную терапию у гериатрических больных с COVID-19 необходимо использовать с осторожностью. Полученные данные свидетельствуют о том, что только у пациентов с показателем D-димера выше 3,0 мкг/мл (в 6 раз выше верхнего предела нормы) оказывается эффективной антикоагуляционная терапия [77]. Кроме того, у пациентов с COVID-19, получавших противовирусные препараты, концентрация прямых пероральных антикоагулянтов в плазме крови увеличивалась более чем в 6 раз во время госпитализации, поэтому рассматривается возможность замены прямых пероральных антикоагулянтов альтернативными парентеральными антитромботическими препаратами [8].

Интересные сведения получены в отношении механизма проникновения вируса в макроорганизм и обратной связи заражения с приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности изучена роль модуляции рецепторов ангиотензина-2 [40, 76]. Как известно, пожилые и старые люди часто имеют высокие цифры артериального давления, которые снижаются приемом в том числе и ИАПФ. Международные рекомендации не предполагают отмену использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на данном этапе знаний об особенностях инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [24, 65, 79, 87].

ПРОФИЛАКТИКА ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

Проведенное ретроспективное когортное исследование подтвердило положительный эффект использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в ограничении возможности заражения острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе и SARS-CoV-2. Выводы исследователей основываются на доказательствах снижения смертности от всех причин у больных, регулярно принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны [68].

По-прежнему остается важной социальная дистанция как профилактика заражения вирусом SARS-CoV-2. Иностранные исследователи сообщают о высоких показателях смертности среди пожилых и старых людей, проживавших в домах для престарелых с длительным пребыванием, где между жителями и персоналом отмечается тесный социальный контакт, который способствует передаче инфекции [36, 89]. По состоянию на 14 апреля 2020 года 40,2% из 6773 пациентов, умерших в домах престарелых в Италии, имели респираторные симптомы [54]. В этих закрытых коллективах не было достаточного количества медицинского персонала для сдерживания эпидемии [5], средств индивидуальной защиты, тестов для выявления вирусоносителей или заболевших, рекомендаций по оказанию медицинской помощи для минимизации распространения инфекции, не хватало доступных лекарств [38]. ВОЗ разработала Руководство по ведению пациентов в домах престарелых длительного пребывания [25], включающее необходимость разработки протокола обучения и организации ухода за гериатрическими больными, обеспечение карантинных правил посещений и социального дистанцирования, организацию мер по сдерживанию распространения инфекции, обеспечение хорошей паллиативной поддержки, если жители инфицированы. Особое значение придается роли медицинских работников и людей, осуществляющих уход, гарантирующей физическую, психологическую и психическую безопасность людей, проживающих в домах престарелых [85]. Для улучшения работы этих структур и обеспечения высокого качества услуг медицинский персонал и социальные работники должны иметь соответствующую гериатрическую подготовку.

Во многих работах показывается, что ограничительные меры негативно влияют на пожилого и старого человека, который чувствует себя брошенным, напуганным и, возможно, даже не в состоянии понять ситуацию или защитить себя. Эти проблемы еще больше касаются пациентов с выраженным когнитивным дефицитом [10]. Изоляция дома или в домах престарелых вызывает негативные изменения в привычках старых людей, страх, тревогу, одиночество, депрессию [81]; определяет измененное восприятие реальности; нарушает ритм сна–бодрствования; увеличивает вероятность развития бредовых состояний [11]; увеличивает риск самоубийств [4, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пожилых и старых людей поражение легких, вызванное SARS-CoV-2,

имеет свои клинические, лабораторные и биохимические особенности. Люди старших возрастных групп особенно восприимчивы к неблагоприятным клиническим исходам при заражении вирусом SARS-CoV-2. Пожилым и старым людям с COVID-19 требуется индивидуальный подход в связи с учетом возрастных изменений стареющего организма, имеющейся полиморбидности, высоким риском возможных неблагоприятных побочных реакций в ответ на введение лекарственного средства. В настоящее время отсутствует информация обо всех последствиях, которые могут быть обусловлены развитием COVID-19, тем более у пожилых и старых людей. Имеющиеся разрозненные исследования не дают полной клинической картины течения и лечения коронавирусной инфекции у людей старших возрастных групп, но, вероятно, последующие исследования обнаружат долгосрочные последствия этой пандемии и для людей предпенсионного и пенсионного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В. и др. Эффекты тоцилизумаба, антагониста рецептора интерлейкина-6, на экспрессию цитокинов и выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. Биомедицина. 2020: 16–4; DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-60-70.
2. Aiello A., Farzaneh F., Candore G. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. Front Immunol. 2019; 10: 2247.
3. Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. Int J Gen Med. 2014; 7: 417–23.
4. Alphs L., Brashear H.R., Chappell P. et al. Considerations for the assessment of suicidal ideation and behavior in older adults with cognitive decline and dementia. Alzheimer's Dement (NY N Y). 2016; 2: 48–59.
5. Ancidoni A., Bacigalupo I., Bellomo G. et al. A survey on COVID-19 infection in long-stay residential care homes. Istituto Superiore di Sanità. 2020.
6. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology. 2007; 120: 435–46.
7. Bianco A., Perrotta F., Barra G. et al. Prognostic factors and biomarkers of responses to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20194931.
8. Boccia M., Aronne L., Celia B. et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. Monaldi Arch Chest Dis. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1300.
9. Bonaguro L., Köhne M., Schmidleithner L. et al. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. Nat Immunol. 2020; 21: 1517–27. DOI: 10.1038/s41590-020-00811-2.
10. Briggs R., Holmerová I., Martin F.C. et al. Towards standards of medical care for physicians in nursing homes. Eur Geriatr Med. 2015; 6: 401–3.
11. Byers A.L., Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 323–31.
12. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
13. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. Cell Res. 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
14. Cattaneo F., Guerra G., Parisi M. et al. Expression of formyl-peptide receptors in human lung carcinoma. Anticancer Res. 2015. 35: 2769–74.
15. Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Immunol. 2017; 198: 4046–53.
16. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet (Lond Engl). 2020; 395: 507–13.
17. Clark I.A., Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. Semin Immunopathol. 2017; 39: 505–16.
18. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. J Biol Regul Homeost Agents. 2020. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
19. Corbi G., Cacciatore F., Komici K. et al. Inter-relationships between Gender, Frailty and 10-Year Survival in Older Italian Adults: an observational longitudinal study. Sci Rep. 2019; 9: 18416.
20. Daniele A., De Rosa A., Nigro E. et al. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44: 563–9.
21. Dhaou B.B.B., Boussema F., Aydi Z. et al. Corticoid-associated complications in elderly. Tunis Med. 2012; 90(11): 774–7.
22. Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S. et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040839.
23. European Society of Cardiology (ESC). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.

24. European Society of Hypertension Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. 2020.
25. Fallon A., Dukelow T., Kennelly S.P. et al. COVID-19 in nursing homes. QJM. 2020; DOI: 10.1093/qjmed/hcaa136.
26. Ford A.H. Preventing delirium in dementia: managing risk factors. Maturitas. 2016. 92: 35–40.
27. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
28. 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. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
29. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Goetzl E.J., Huang M.C., Kon J. et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2010; 24: 3580–9.
31. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5: 536–44.
32. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
33. Guaraldi G., Zona S., Silva A.R. et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. PLoS One. 2019; 14: e0212283.
34. Gubbels Bupp M.R. Sex, the aging immune system, and chronic disease. Cell Immunol. 2015; 294: 102–10.
35. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203: 631–7.
36. Han W., Zhu M., Chen J. et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 Pneumonia. Ann Surg. 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003955.
37. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497–506.
38. Huhtinen E., Quinn E., Hess I. et al. Understanding barriers to effective management of influenza outbreaks by residential aged care facilities. Australas J Ageing. 2019; 38: 60–3.
39. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. 2020.
40. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B. et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2004; 43: 970–6.
41. Jiang F., Deng L., Zhang L. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) J Gen Intern Med. 2020; 35: 1545–9.
42. Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2010; 3: 81–9.
43. Kang S., Peng W., Zhu Y. et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(5): 105950. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950.
44. Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? Am J Epidemiol. 2004; 159: 229–31.
45. Lazzeri M., Lanza A., Bellini R. et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR) Monaldi Arch Chest Dis. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1285.
46. Leong H.N., Earnest A., Lim H.H. et al. SARS in Singapore — predictors of disease severity. Ann Acad Med Singap. 2006; 35: 326–31.
47. Liu K., Chen Y., Lin R., et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
48. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020; 9: 45.
49. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly. World J Cardiol. 2012; 4: 135–47.
50. Li S., Lund J.B., Christensen K. et al. Exploratory analysis of age and sex dependent DNA methylation patterns on the X-chromosome in whole blood samples. Genome Med. 2020; 12: 39.
51. Li Z., Wang X., Cao D. et al. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. Drug Discov Ther. 2020; 14: 73–6.
52. Longobardi L. Bronchial asthma in the elderly patient. J Gerontol Geriatr. 2016; 64: 55–65.
53. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006; 66: 193–292.
54. Mcmichael T.M., Clark S., Pogosjans S. et al. COVID-19 in a long-term care facility-king county. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e1.

55. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 6736: 19–20.
56. Mollica M., Nicolai A., Maffucci R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risks in the elderly population. Gerontol Geriatr. 2018; 66: 149–55.
57. Nigro E., Stiuso P., Matera M.G. et al. The anti-proliferative effects of adiponectin on human lung adenocarcinoma A549cells and oxidative stress involvement. Pulm Pharmacol Ther. 2019. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.004.
58. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.020._
59. Palmieri L., Andrianou X., Barbariol P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy report based on available. 2020.
60. Perrotta F., Cennamo A., Cerqua F.S. et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2019; 45: e20180132.
61. Perrotta F., Nigro E., Mollica M. et al. Pulmonary hypertension and obesity: focus on adiponectin. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040912.
62. Perrotta F., Rocco D., Vitiello F. et al. Immune checkpoint blockade for advanced NSCLC: a new landscape for elderly patients. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20092258.
63. Pinti M., Appay V., Campisi J. et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. Eur J Immunol. 2016; 46: 2286–2301.
64. Report S. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-22. Geneve: World Health Organization; 2020. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: World Health Organization; 2020; 10–12.
65. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. Curr Cardiol Rep. 2020; 22: 20–3.
66. Rinaldi L., Milione S., Fascione M.C. et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: a multicentre prospective study. Respirology. 2019. DOI: 10.1111/resp.13659.
67. Rispoli M., Salvi R., Cennamo A. et al. Effectiveness of home-based preoperative pulmonary rehabilitation in COPD patients undergoing lung cancer resection. Tumori. 2020. DOI: 10.1177/0300891619900808.
68. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. Curr Drug Targets. 2017; 18: 1301–13.
69. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8630.
70. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun: 2020; 102433.
71. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR Am J Roentgenol. 2020. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
72. Salvi R., Meoli I., Cennamo A. et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. Open Med. 2016. DOI: 10.1515/med-2016-0079.
73. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
74. Strindhall J., Skog M., Ernerudh J. et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: The Swedish HEXA immune study. Age (Dordr). 2013; 35: 985–91.
75. Suastika K., Dwipayana P., Ratna Saraswati I.M. et al. Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. J Clin Gerontol. 2011; 2 :47–52.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020; 18(6): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.
77. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
78. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Mod Pathol. 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
79. Trifirò G., Crisafulli S., Andò G. et al. Should patients receiving ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers be switched to other antihypertensive drugs to prevent or improve prognosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Drug Saf. 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00935-2.
80. Vitacca M., Carone M., Clini E.M. et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. Respiration. 2020. DOI: 10.1159/000508399.

81. Wang H., Li T., Barbarino P. et al. Dementia care during COVID-19. Lancet (Lond Engl). 2020; 395: 1190–1.
82. 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. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
83. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. Immun Ageing. 2018; 15: 3.
84. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2020. DOI: 10.7326/M20-2003.
85. Emergency P.H., Concern I., Health M. et al. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. World Heal Organ. 2020; 1–6.
86. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020; 26: 502–5.
87. Yuan Y.M., Luo L., Guo Z. et al. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16: 249–53.
88. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054–62.
89. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
90. Zhou Q., Wei X.S., Xiang X. et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.06.20042580.

REFERENCES

1. Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V. i dr. Effects of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antagonist, on cytokine expression and animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. [Effects of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antagonist, on cytokine expression and animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome]. Biomedicine. 2020: 16–4. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-60-70. (in Russian).
2. Aiello A., Farzaneh F., Candore G. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. Front Immunol. 2019; 10: 2247.
3. Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. Int J Gen Med. 2014; 7: 417–23.
4. Alphs L., Brashear H.R., Chappell P. et al. Considerations for the assessment of suicidal ideation and behavior in older adults with cognitive decline and dementia. Alzheimer's Dement (NY N Y). 2016; 2: 48–59.
5. Ancidoni A., Bacigalupo I., Bellomo G. et al. A survey on COVID-19 infection in long-stay residential care homes. Istituto Superiore di Sanità. 2020.
6. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology. 2007; 120: 435–46.
7. Bianco A., Perrotta F., Barra G. et al. Prognostic factors and biomarkers of responses to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20194931.
8. Boccia M., Aronne L., Celia B. et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. Monaldi Arch Chest Dis. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1300.
9. Bonaguro L., Köhne M., Schmidleithner L. et al. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. Nat Immunol. 2020; 21: 1517–27. DOI: 10.1038/s41590-020-00811-2.
10. Briggs R., Holmerová I., Martin F.C. et al. Towards standards of medical care for physicians in nursing homes. Eur Geriatr Med. 2015; 6: 401–3.
11. Byers A.L., Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 323–31.
12. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
13. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. Cell Res. 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
14. Cattaneo F., Guerra G., Parisi M. et al. Expression of formyl-peptide receptors in human lung carcinoma. Anticancer Res. 2015. 35: 2769–74.
15. Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Immunol. 2017; 198: 4046–53.
16. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet (Lond Engl). 2020; 395: 507–13.
17. Clark I.A., Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. Semin Immunopathol. 2017; 39: 505–16.
18. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response

to viral infection. J Biol Regul Homeost Agents. 2020. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
19. Corbi G., Cacciatore F., Komici K. et al. Inter-relationships between Gender, Frailty and 10-Year Survival in Older Italian Adults: an observational longitudinal study. Sci Rep. 2019; 9: 18416.
20. Daniele A., De Rosa A., Nigro E. et al. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44: 563–9.
21. Dhaou B.B.B., Boussema F., Aydi Z. et al. Corticoid-associated complications in elderly. Tunis Med. 2012; 90(11): 774–7.
22. Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S. et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040839.
23. European Society of Cardiology (ESC). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
24. European Society of Hypertension Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. 2020.
25. Fallon A., Dukelow T., Kennelly S.P. et al. COVID-19 in nursing homes. QJM. 2020; DOI: 10.1093/qjmed/hcaa136.
26. Ford A.H. Preventing delirium in dementia: managing risk factors. Maturitas. 2016. 92: 35–40.
27. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
28. 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. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
29. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Goetzl E.J., Huang M.C., Kon J. et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2010; 24: 3580–9.
31. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5: 536–44.
32. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
33. Guaraldi G., Zona S., Silva A.R. et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. PLoS One. 2019; 14: e0212283.
34. Gubbels Bupp M.R. Sex, the aging immune system, and chronic disease. Cell Immunol. 2015; 294: 102–10.
35. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203: 631–7.
36. Han W., Zhu M., Chen J. et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 Pneumonia. Ann Surg. 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003955.
37. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497–506.
38. Huhtinen E., Quinn E., Hess I. et al. Understanding barriers to effective management of influenza outbreaks by residential aged care facilities. Australas J Ageing. 2019; 38: 60–3.
39. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. 2020.
40. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B. et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2004; 43: 970–6.
41. Jiang F., Deng L., Zhang L. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) J Gen Intern Med. 2020; 35: 1545–9.
42. Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2010; 3: 81–9.
43. Kang S., Peng W., Zhu Y. et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(5): 105950. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950.
44. Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? Am J Epidemiol. 2004; 159: 229–31.
45. Lazzeri M., Lanza A., Bellini R. et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR) Monaldi Arch Chest Dis. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1285.
46. Leong H.N., Earnest A., Lim H.H. et al. SARS in Singapore — predictors of disease severity. Ann Acad Med Singap. 2006; 35: 326–31.
47. Liu K., Chen Y., Lin R., et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
48. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020; 9: 45.
49. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly. World J Cardiol. 2012; 4: 135–47.

50. Li S., Lund J.B., Christensen K. et al. Exploratory analysis of age and sex dependent DNA methylation patterns on the X-chromosome in whole blood samples. Genome Med. 2020; 12: 39.
51. Li Z., Wang X., Cao D. et al. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. Drug Discov Ther. 2020; 14: 73–6.
52. Longobardi L. Bronchial asthma in the elderly patient. J Gerontol Geriatr. 2016; 64: 55–65.
53. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006; 66: 193–292.
54. Mcmichael T.M., Clark S., Pogosjans S. et al. COVID-19 in a long-term care facility-king county. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e1.
55. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 6736: 19–20.
56. Mollica M., Nicolai A., Maffucci R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risks in the elderly population. Gerontol Geriatr. 2018; 66: 149–55.
57. Nigro E., Stiuso P., Matera M.G. et al. The anti-proliferative effects of adiponectin on human lung adenocarcinoma A549cells and oxidative stress involvement. Pulm Pharmacol Ther. 2019. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.004.
58. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.020.
59. Palmieri L., Andrianou X., Barbariol P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy report based on available. 2020.
60. Perrotta F., Cennamo A., Cerqua F.S. et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2019; 45: e20180132.
61. Perrotta F., Nigro E., Mollica M. et al. Pulmonary hypertension and obesity: focus on adiponectin. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040912.
62. Perrotta F., Rocco D., Vitiello F. et al. Immune checkpoint blockade for advanced NSCLC: a new landscape for elderly patients. Int J Mol Sci. 2019. DOI: 10.3390/ijms20092258.
63. Pinti M., Appay V., Campisi J. et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. Eur J Immunol. 2016; 46: 2286–2301.
64. Report S. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-22. Geneve: World Health Organization; 2020. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: World Health Organization; 2020; 10–12.
65. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. Curr Cardiol Rep. 2020; 22: 20–3.
66. Rinaldi L., Milione S., Fascione M.C. et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: a multicentre prospective study. Respirology. 2019. DOI: 10.1111/resp.13659.
67. Rispoli M., Salvi R., Cennamo A. et al. Effectiveness of home-based preoperative pulmonary rehabilitation in COPD patients undergoing lung cancer resection. Tumori. 2020. DOI: 10.1177/0300891619900808.
68. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. Curr Drug Targets. 2017; 18: 1301–13.
69. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8630.
70. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun: 2020; 102433.
71. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR Am J Roentgenol. 2020. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
72. Salvi R., Meoli I., Cennamo A. et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. Open Med. 2016. DOI: 10.1515/med-2016-0079.
73. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
74. Strindhall J., Skog M., Ernerudh J. et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: The Swedish HEXA immune study. Age (Dordr). 2013; 35: 985–91.
75. Suastika K., Dwipayana P., Ratna Saraswati I.M. et al. Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. J Clin Gerontol. 2011; 2 :47–52.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020; 18(6): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.
77. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
78. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)

through postmortem core biopsies. Mod Pathol. 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
79. Trifirò G., Crisafulli S., Andò G. et al. Should patients receiving ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers be switched to other antihypertensive drugs to prevent or improve prognosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Drug Saf. 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00935-2.
80. Vitacca M., Carone M., Clini E.M. et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. Respiration. 2020. DOI: 10.1159/000508399.
81. Wang H., Li T., Barbarino P. et al. Dementia care during COVID-19. Lancet (Lond Engl). 2020; 395: 1190–1.
82. 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. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
83. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. Immun Ageing. 2018; 15: 3.
84. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2020. DOI: 10.7326/M20-2003.
85. Emergency P.H., Concern I., Health M. et al. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. World Heal Organ. 2020; 1–6.
86. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020; 26: 502–5.
87. Yuan Y.M., Luo L., Guo Z. et al. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16: 249–53.
88. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054–62.
89. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
90. Zhou Q., Wei X.S., Xiang X. et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.06.20042580.