

# Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19

Е.А.Зарянова , Г.Л.Осипова, В.В.Осипова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

Картина *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отражена по данным единичных исследований. Дальнейшее исследование этого коморбидного состояния поможет правильно оценить течение и прогноз каждого заболевания, разработать эффективный план ведения больных ХОБЛ в период пандемии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2. **Целью** работы явилось изучение особенностей клинической картины COVID-19 у больных ХОБЛ. Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*. По данным исследований по изучению новой коронавирусной инфекции отмечено, что среди инфицированных SARS-CoV-2 доля больных ХОБЛ составляет 2%. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ. Результаты исследований свидетельствуют о высоком содержании рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) к SARS-CoV-2 у курильщиков и больных ХОБЛ, чем можно объяснить более легкое проникновение SARS-CoV-2 в организм хозяина и более тяжелое течение заболевания у инфицированных этой категории. Несмотря на то, что по данным ряда клинических исследований получены убедительные свидетельства того, что мужчины болеют COVID-19 тяжелее, чем женщины, половая принадлежность больных COVID-19 учитывается не всегда. **Заключение.** Возможно, факт более тяжелого течения COVID-19 в мужской популяции в меньшей степени связан с более высокой распространенностью курения и случаев ХОБЛ среди мужчин, чем с влиянием гормонального фона, связанного с высокой выработкой у мужчин тестостерона и сцепленным с X-хромосомой наследованием гена андрогена и гена АПФ-2.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, гендерные особенности, меры защиты, вакцинация.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 755–762. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-755-762

# Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19

Elena A. Zaryanova , Galina L. Osipova, Veronika V. Osipova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orehovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Recently, single studies have described the picture of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Further study of this comorbid condition will help to assess the course and prognosis of each condition correctly, develop an effective plan for the management of patients with COPD during the pandemic caused by SARS-CoV-2 infection. **The aim.** The article is an analytical review of the scientific literature from *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv* in order to study the clinical features of COVID-19 in patients with COPD. The published studies of the new coronavirus infection showed that patients with COPD account for 2% among those infected with SARS-CoV-2. However, further studies are needed to study the course of COVID-19 in patients with COPD. The conducted studies indicate a high level of ACE2 receptors to SARS-CoV-2 in current smokers and patients with COPD, which may explain the easier penetration of SARS-CoV-2 into the host organism and the severe course of the disease in this population. **Conclusion.** Although a number of clinical studies strongly suggest that men have more severe COVID-19 than women, the patient's gender is not always taken into account. It is possible that the more severe course of COVID-19 is associated with the increased prevalence of smoking and COPD in men as compared to women to a lesser extent than with the high production of testosterone and X-linked inheritance of the androgen gene and the ACE2 gene.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, gender, protective measures, vaccination.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** There was no financial support for the study.

For citation: Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 755–762 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-755-762

По данным отчета Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), 2021) известно, что у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) повышен риск не только госпитализации из-за *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19), но и тяжелого

течения заболевания и смерти [1, 2]. Однако клиническая картина COVID-19 у больных ХОБЛ отражена в единичных работах. При дальнейшем исследовании этого коморбидного состояния возможно правильно оценить течение и прогноз каждого заболевания, разработать эффективный план ведения больных ХОБЛ в период пандемии COVID-19.

Тяжелое течение и осложнения от COVID-19 чаще возникают у курящих мужчин и лиц с сопутствующими заболеваниями, включая ХОБЛ. Среди лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у лиц с сопутствующей патологией отмечаются худшие клинические прогнозы по сравнению с пациентами без таковой. Большое количество сопутствующих заболеваний коррелирует с худшими клиническими исходами [3].

Сегодня остается неизвестным, влияет ли наличие ХОБЛ на риск заражения SARS-CoV-2. Поэтому все пациенты с ХОБЛ, у которых появляются новые или ухудшаются имеющиеся респираторные симптомы, наблюдаются лихорадка и / или другие симптомы, характерные для COVID-19, даже если они легкие, должны быть обязательно проверены на возможное заражение SARS-CoV-2.

Целью представленного обзора научной литературы, представленной в базах *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*, явилось изучение особенностей клинической картины COVID-19 у больных ХОБЛ. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, ХОБЛ, курение, гендерные особенности, меры защиты, вакцинация. Всего на февраль 2022 г. обнаружено 10 315 источников.

Различить симптомы типичного обострения ХОБЛ и COVID-19 чрезвычайно сложно, поскольку многие симптомы совпадают. Однако у пациентов с ХОБЛ течение COVID-19 имеет следующие отличительные особенности:

- более старший возраст (в среднем 75 лет);
- более продолжительный инкубационный период;
- продуктивный кашель почти у 50 % пациентов;
- при поражении новой коронавирусной инфекцией (НКИ) – в 3 раза более частая одышка по сравнению с таковой у лиц без ХОБЛ.

Усиление кашля и одышки могут быть симптомами обострения ХОБЛ без COVID-19. В таких случаях дифференциальным симптомом становится высокая лихорадка ( $\geq 38$  °C), что и является отличием COVID-19 от обострения ХОБЛ.

**Прогнозировать клинические исходы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяют количество и наличие сопутствующих заболеваний.**

У больных ХОБЛ в 5 раз чаще наблюдается тяжелое течение COVID-19 по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ [4]. ХОБЛ наблюдается в 50–52,3 % случаев от общего числа больных COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, и обуславливает высокую смертность среди этих пациентов [5]. ХОБЛ чаще встречалась при тяжелом течении COVID-19 по сравнению с таковым (62,5 % vs 15,3 %) при нетяжелых случаях [2].

Инфекция SARS-CoV-2 при среднетяжелом и тяжелом течении формирует патофизиологическую картину пневмонита и коагулопатии с повреждением мелких сосудов легких и возможной тромбоэмболией. Коагулопатия сопровождается гипоксемией, вовлечением в воспалительный процесс нескольких органов и систем. Выраженная лимфопения является частым признаком инфекции SARS-CoV-2. Эти особенности

сильно отличаются от типичного обострения ХОБЛ и утяжеляют его течение.

Лихорадка, анорексия, миалгии и желудочно-кишечные симптомы чаще встречаются при COVID-19, чем при обострениях ХОБЛ без COVID-19. Пациенты с ХОБЛ, у которых развился COVID-19, чаще сообщали о более выраженной утомляемости, одышке и диарее, чем пациенты без COVID-19. В таких случаях повышение креатининкиназы, трансаминаз, креатинина и лактатдегидрогеназы связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ [6].

**По результатам проведенного метаанализа показано, что распространенность ХОБЛ среди пациентов с COVID-19 составила 2 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1–3 %) [1].** По результатам опроса населения со случайной выборкой повышенного риска заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ не выявлено. При обследовании лиц, прошедших тестирование на SARS-CoV-2, не установлено, что ХОБЛ является независимым фактором высокого риска инфицирования НКИ (результаты только 1 исследования свидетельствовали об обратном), однако необходимы дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ.

Сегодня незначительное распространение ХОБЛ среди больных COVID-19 можно объяснить недостаточным учетом среди лиц, переносящих COVID-19, сопутствующей ХОБЛ и эффектом защитных мер, проводимых в период пандемии среди лиц с хроническими заболеваниями легких.

По данным GOLD (2021), распространенность ХОБЛ среди заболевших COVID-19 остается низкой, однако выявлено, что **при ХОБЛ риск тяжелого течения заболевания и смерти при COVID-19 увеличивается.**

Степень тяжести COVID-19 указывалась по данным 7 исследований с участием пациентов с ХОБЛ ( $n = 35$ ). При этом 22 (63 %) больных сообщили о более тяжелой форме COVID-19 по сравнению с таковой у 13 (33,4 %) пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что при ХОБЛ отмечается более высокий риск тяжелого течения COVID-19 по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) – 1,88; 95%-ный ДИ – 1,4–2,4) [1].

У пациентов с ХОБЛ и подтвержденным COVID-19 продемонстрирован 60%-ный уровень смертности (6 из 10 заболевших) по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ – 86 (55 %) из 157 заболевших (ОШ – 1,10 (95%-ный ДИ – 0,6–1,8) [1, 7, 8].

Из 59 проведенных исследований, по данным которых оценивались случаи госпитализации, в 4 работах изучалось влияние ХОБЛ на исходы COVID-19 в качестве основной конечной точки.

**Результаты проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ и COVID-19 риск госпитализации в стационар повышается в 4 раза (ОШ – 4,23; 95%-ный ДИ – 3,65–4,90), госпитализации в отделение реанимации – в 1,35 раза (ОШ – 1,35; 95%-ный ДИ – 1,02–1,78), а количество летальных исходов – в 2,47 раза (ОШ – 2,47; 95%-ный ДИ – 2,18–2,79) [9] (рис. 1).**

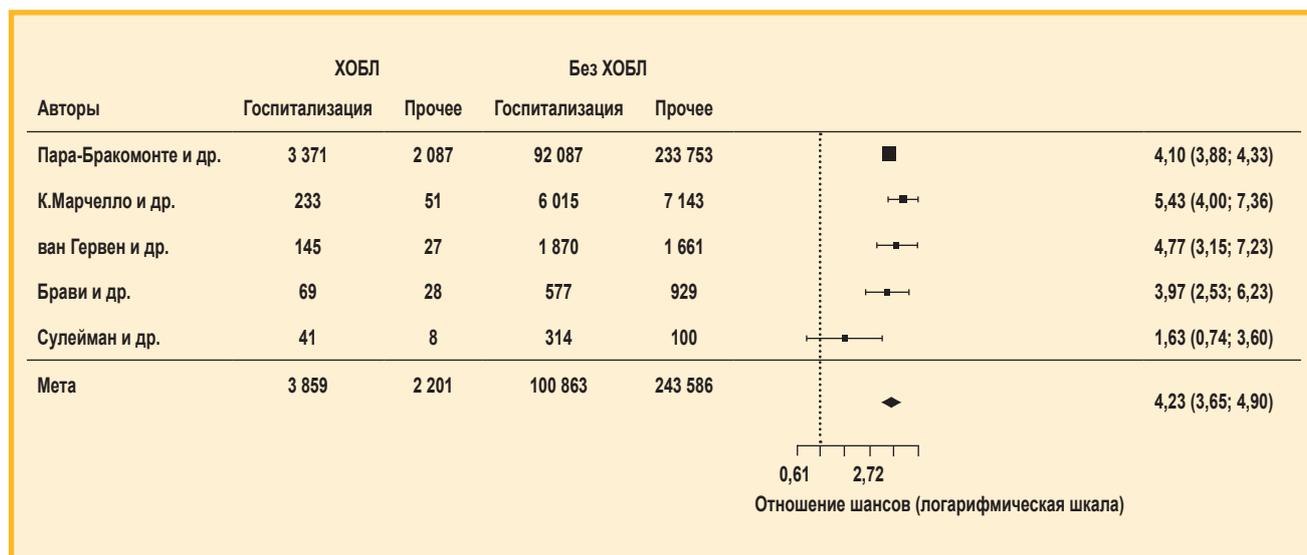


Рис. 1. Отношение шансов госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Адаптировано из [9]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Odds ratio of hospitalization for COVID-19 in patients with COPD. Adapted from [9]

ХОБЛ связана с нарушением врожденного иммунного ответа на вирусы, а дефектный интерфероновый (IFN) ответ на SARS-CoV-2 – с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, при этом значительно увеличивается вероятность неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХОБЛ и COVID-19 [9].

По исчерпывающим результатам крупного исследования сопутствующих заболеваний показана высокая распространенность ХОБЛ среди госпитализированных с COVID-19 – 18 % [10]. У пациентов отмечены разные сопутствующие заболевания, однако при дальнейшем обследовании 8,28 млн пациентов на уровне первичной медико-санитарной помощи показано, что **именно ХОБЛ при COVID-19 является независимым фактором риска госпитализации (ОШ – 1,55; 95%-ный ДИ – 1,46–1,64)**.

Действительно, при ХОБЛ увеличивается риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода респираторной инфекции, в частности COVID-19, по следующим причинам:

- сами легкие уже повреждены (имеются морфологические изменения в виде эмфиземы легких и перибронхиального фиброза) и больше уязвимы для развития тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома;
- ХОБЛ часто сопровождается коморбидной патологией, преимущественно связанной с сердечно-сосудистой и эндокринной системой, при этом течение COVID-19 утяжеляется.

Если у больных без ХОБЛ вирусная инфекция может протекать в легкой форме или бессимптомно, то при ХОБЛ установлено много факторов, предрасполагающих к тяжелому течению инфекции, особенно при инфицировании SARS-CoV-2:

- гипоксия;
- нарушение дренажной функции легких и несостоятельность местной системы защиты дыхательных

путей вследствие поражения мерцательного эпителия;

- дизрегуляция в иммунном ответе;
- бронхообструктивный синдром с колонизацией патогена на слизистых оболочках дыхательных путей и формированием хронического воспаления;
- оксидативный стресс;
- дисбаланс в сторону липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с образованием большого количества лейкотриенов и формированием гиперреактивности бронхов.

Таким образом, пациентов с ХОБЛ следует рассматривать в группе высокого риска тяжелого течения COVID-19 [9] и ориентировать на проведение активных профилактических мероприятий, включая вакцинацию от вирусных и бактериальных инфекций, своевременное выявление и активное лечение COVID-19.

### Особенности течения COVID-19 у курильщиков, в том числе мужчин

По данным ряда исследований отмечено, что нынешние курильщики по сравнению с бывшими и никогда не курившими подвергались большему риску серьезных осложнений, у них также продемонстрирована высокая смертность от COVID-19.

О воздействии курения на течение COVID-19, включая нынешних и бывших курильщиков, сообщалось по данным 8 исследований (221 подтвержденный случай COVID-19). При этом оценивалась доля нынешних курильщиков с подтвержденным COVID-19, а общая распространенность среди них составила 9 % (95%-ный ДИ – 4–14 %) [1].

**У 31 из 108 курильщиков, которые продолжают курить в настоящее время, отмечена в 1,45 раза более высокая вероятность серьезных осложнений по сравнению с бывшими и никогда не курившими (147 из 808 больных)**

пациентами (ОШ – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,03–2,04) [8, 9]. Более высокий уровень смертности – 5 (38,5 %) из 13 случаев – наблюдался среди нынешних курильщиков [1, 11].

Следует отметить, что у курящих пациентов с диагнозом ХОБЛ, даже без COVID-19, наблюдались более тяжелое течение заболевания и более серьезное нарушение качества жизни [12].

В настоящее время рецензируемые исследования, по данным которых оценивалось бы течение COVID-19 у курящих больных ХОБЛ, отсутствуют, однако по результатам предварительных исследований показано, что курение у больных ХОБЛ связано с повышенной тяжестью COVID-19 и риском смерти у госпитализированных пациентов.

У курильщиков и лиц с ХОБЛ отмечается повышенная экспрессия в дыхательных путях ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), который является «входным» рецептором для вируса COVID-19. Этим можно объяснить повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у таких больных и подчеркнуть важность отказа от курения [13].

Продемонстрированы также различия в распространенности и тяжести заболевания COVID-19, связанные с курением и мужским полом. Выявлено, что курение связано с более высокой экспрессией АПФ-2 [14, 15]. При использовании клеточного секвенирования обнаружено сильное преобладание экспрессии АПФ-2 у мужчин-уроженцев Азии, что могло быть причиной более высокой распространенности COVID-19 у пациентов этой подгруппы по сравнению с таковой у женщин и пациентов других национальностей. Так, по данным исследования китайских ученых с участием пациентов с COVID-19 ( $n = 140$ ) показано, что распределение COVID-19 легкого те-

чения среди мужчин и женщин одинаково [11]. Однако по результатам работы [7] по изучению степени тяжести течения COVID-19 у пациентов в критическом состоянии обнаружено, что COVID-19 тяжелого течения чаще отмечается у мужчин (67 %) по сравнению с таковым у женщин. По данным медицинских отчетов о 1 099 пациентах с COVID-19, полученных из 552 больниц, расположенных в 30 провинциях Китая, большинство (58 %) пациентов составляли мужчины [15, 16].

По обобщенным результатам нескольких крупных исследований (Китай), достоверных отличий в экспрессии гена АПФ-2 между расовыми группами (азиаты и европеоиды) и возрастными группами (старше и моложе 60 лет) не обнаружено, однако наблюдалась значительно более высокая экспрессия гена АПФ-2 в образцах тканей у курильщиков по сравнению с таковыми у некурящих пациентов. Поэтому предрасположенность мужчин к COVID-19 тяжелого течения могла быть объяснена более высоким уровнем курения в Китае (2020) среди мужчин по сравнению с женщинами (288 млн мужчин vs 12,6 млн женщин) [15]. По данным *J.J.Zhang et al.*, среди больных с COVID-19 только 1,4 % [11] пациентов были курильщиками, хотя это число было намного выше и составляло 12,6 % по данным *W.J.Guan et al.* [16].

Таким образом, результаты опубликованных исследований не позволяют сделать однозначный вывод о том, что только курение является значимым фактором в предрасположенности мужчин к заражению SARS-CoV-2. Все данные, вместе взятые, указывают на существование гендерных особенностей в распространении и течении COVID-19, причем у мужчин, в отличие от женщин, наблюдается более тяжелое течение заболевания [16].

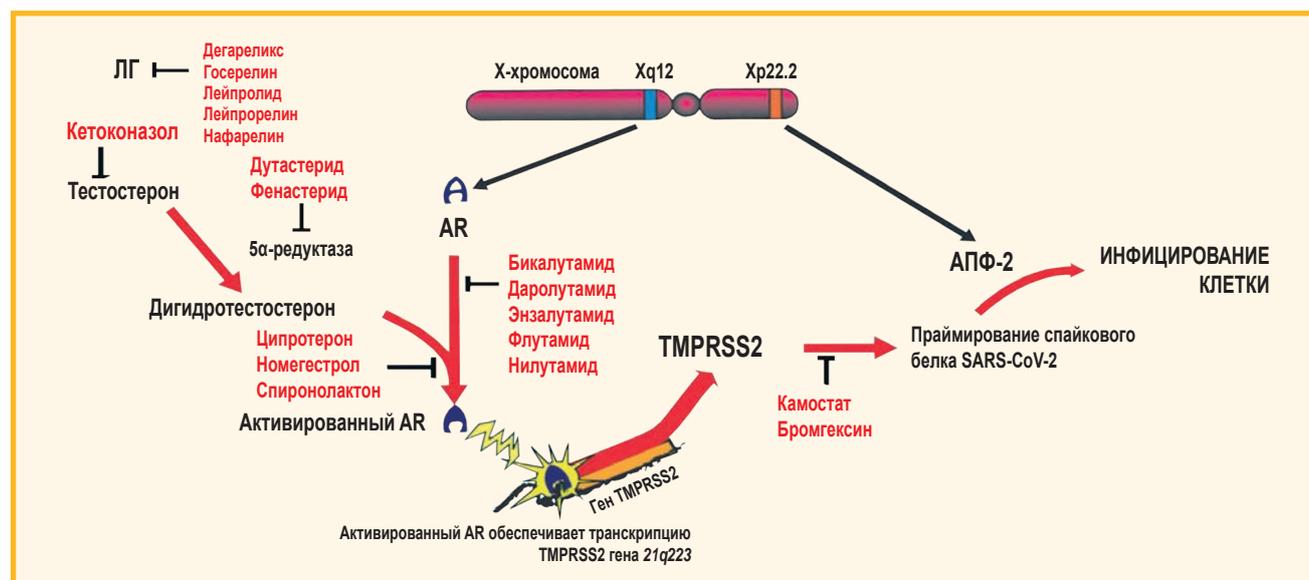


Рис. 2. Механизмы, препятствующие проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку путем блокировки активности андрогенного рецептора. Адаптировано из [17]

Примечание: ЛГ – лютеинизирующий гормон; AR – андрогенный рецептор; АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; *Xq12* – ген, регулирующий экспрессию AR; *Xp22.2* – ген, регулирующий экспрессию АПФ-2; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза-2.

Figure 2. Mechanisms which prevent SARS-CoV-2 virus from penetrating into the cell by blocking the activity of the androgen receptor. Adapted from [17]

Эпидемиологическими данными со всего мира подтверждаются ранние сообщения о высокой уязвимости мужчин и высокой мужской смертности от SARS-CoV-2. Предполагается, что мужские гормоны, в частности тестостерон, по-видимому, усиливают способность вируса проникать внутрь клеток. Передача сигнала от рецептора андрогена вызывает повышение уровня трансмембранной сериновой протеиназы 2-го типа (TMPRSS2) и вызывает интернализацию RBD домена *Spike*-белка и повышает его способность связываться с АПФ-2.

При подавлении передачи сигналов от андрогеновых рецепторов снижается уровень TMPRSS2 и таким образом уменьшаются интернализация вирусного шипа RBD и его связь с рецептором АПФ-2. Выявлена также связь между мужскими половыми гормонами (тестостерон, дигидротестостерон), передачей сигналов от рецептора андрогенов и регуляцией TMPRSS2 и АПФ-2, что дает объяснение полученным наблюдениям. Высокая склонность мужчин к развитию тяжелых симптомов COVID-19 может быть обусловлена X-сцепленным наследованием гена андрогена и АПФ-2, расположенных на одной X-хромосоме. При терапии препаратами, которые обычно назначаются при заболеваниях предстательной железы, блокируется превращение тестостерона в его активную форму — дигидротестостерон. Таким образом, продемонстрирован потенциал для возможного использования указанных препаратов при лечении COVID-19 [17] (рис. 2).

### Меры защиты больных хронической обструктивной болезнью легких от COVID-19

Для того чтобы предотвратить заражение вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с ХОБЛ должны применяться все способы защиты — **использование лицевых масок, меры личной гигиены и тщательное мытье рук, социальное дистанцирование, изоляция на дому, использование телемедицинских услуг для осуществления медицинского контроля, самоконтроль своего состояния, вакцинирование.**

Достоверно известно, что хирургические маски и респираторы типа N95 были эффективны и ранее в профилактике гриппоподобных заболеваний и лабораторно подтвержденного гриппа среди медицинских работников. Международным фондом ХОБЛ опубликовано совместное заявление о необходимости использования лицевых масок больными с хроническими заболеваниями легких во время пандемии COVID-19.

По данным отчетов GOLD (2021) отмечено, что физическое дистанцирование и изоляция на дому должны активно применяться больными ХОБЛ. В Великобритании пациентам с ХОБЛ рекомендуется изоляция на дому при низких показателях функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду < 50 %), выраженной одышке (2–3-я ступень по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC)), частых госпитализациях по поводу

обострения заболевания в анамнезе и / или длительной кислородотерапии или неинвазивной вентиляции легких. В этом случае пациентам рекомендуется постоянно находиться на связи с друзьями и продолжать вести активный образ жизни дома, использовать услуги телекоммуникационной связи с медицинским персоналом и доставку лекарств на дом.

Во время пандемии COVID-19 усложнились обычное ведение и диагностика больных ХОБЛ за счет сокращения числа очных медицинских консультаций, ограничений при проведении спирометрии, традиционных программ легочной реабилитации и оказания помощи на дому.

Для больных ХОБЛ разработана новая концепция контроля над заболеванием, которая является востребованной в условиях новой пандемии. Основной целью базисной терапии ХОБЛ является достижение низкого влияния заболевания на выраженность симптомов и повседневную физическую активность пациента. В рамках предложенной концепции на фоне базисной терапии в течение 3 мес. предлагается достигнуть уменьшения частоты обострения заболевания, которое приводит к нарастанию одышки и увеличению приема короткодействующих β-агонистов, снижению толерантности к физической нагрузке, ухудшению качества жизни, снижению функции легких и увеличению риска смерти [18] (рис. 3).

Очевидно, что в условиях пандемии при дистанционном контроле за пациентами необходимо использовать предложенный инструмент контроля ХОБЛ [18, 19] (см. рис. 3).

На практике пациентам рекомендуется применять простые, доступные и объективные инструменты самостоятельного контроля состояния, такие как mMRC, оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (*COPD Assessment Test* — CAT), критерии обострения ХОБЛ по Антонисену, подсчет приемов короткодействующих β-агонистов в течение 1 суток. Вводное короткое занятие по обучению пациента самоконтролю своего состояния при помощи простых и доступных средств позволит врачу правильно оценить состояние пациента в дальнейшем и скорректировать назначенную ранее базисную терапию.

Если в направлении фармакологической терапии COVID-19 сегодня взгляды далеки от единства, то **в плане профилактики распространения НКИ, где ведущая роль отводится вакцинации и мерам социального дистанцирования, мнения большинства ведущих специалистов разных стран едины. Речь идет не только о вакцинах против SARS-CoV-2, но и хорошо знакомых вакцинах против гриппа, пневмококка, кори и туберкулеза.**

Показано, каким образом вакцины против гриппа активируют 1-ю и 2-ю линии защиты от инфекции [20]. Так, отмечено, что у вакцинированных от гриппа до появления симптомов COVID-19 вероятность летального исхода снижалась на 17–20 %.

Вакцины против гриппа вызывают неспецифическую активацию поверхностных *Toll*-подобных рецепторов (TLR). Эти вакцины активируют сигнальный каскад TLR и таким образом стимулируют ключе-

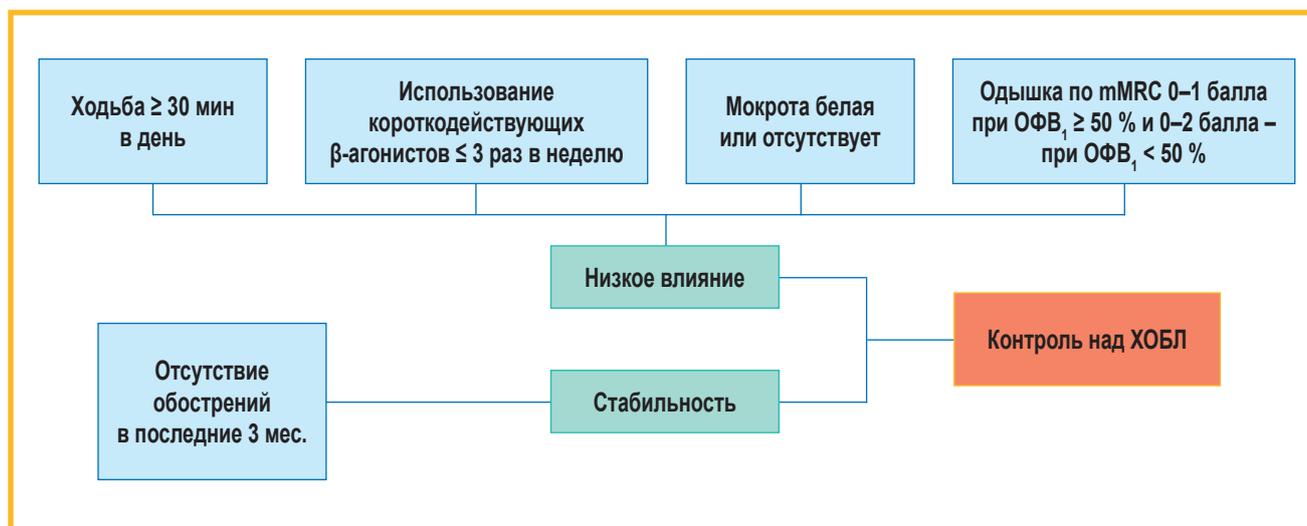


Рис. 3. Клинический инструмент для определения статуса контроля над хронической обструктивной болезнью легких. Адаптировано из [18]

Примечание: mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 3. Clinical tool for determining chronic obstructive pulmonary disease control status. Adapted from [18]

вые эффекторы врожденного (дендритные клетки, натуральные клетки-киллеры и НКТ-лимфоциты) и адаптивного (цитотоксические Т-клетки киллеры, В-лимфоциты) иммунитета, которые обеспечивают противовирусный эффект и индуцируют собственные защитные механизмы организма [20].

При вакцинации против гриппа, особенно адьювантной вакциной с азоксимера бромидом, значимо повышался уровень экспрессии рецепторов TRL8 и TRL9, ответственных за распознавание РНК вирусов и численность ДК.

Эффект от вакцинации возможен только при наличии дендритных клеток, при помощи которых формируется гуморальный и клеточный иммунный ответ. Дендритные клетки необходимы не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного ответа на любые другие патогены. Высокий уровень дендритных клеток – один из важных факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом [21, 22].

*R. Root–Bernstein* при использовании данных по заболеваемости и смертности от COVID-19 за март–апрель 2020 г. продемонстрировано, что более высокие показатели вакцинации от пневмококковой инфекции среди людей старшего возраста (> 65 лет) значимо и устойчиво коррелируют со снижением заболеваемости COVID-19 (коэффициент корреляции (R) = 0,732) и смертности (R = 0,558) на 1 млн населения [23]. По предварительным подсчетам, при своевременной вакцинации против пневмококка удалось бы избежать примерно 10 % всех смертей от COVID-19 за счет предотвращения появления пневмококковой суперинфекции [24]. При использовании конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины у пациентов с ХОБЛ отмечено значимое повышение фагоцитоза, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, уровня IgM и IgG, иммунологической памяти и адаптивного иммунитета [20].

Еще одна вакцина, изученная в период этой пандемии, – это вакцина от кори. Противокоревая вакцина может иметь положительный эффект при воздействии других патогенов, снижая смертность от инфекций, включая SARS-CoV-2. Этот положительный эффект может быть опосредован за счет увеличения ответов Th1-типа и активации CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, а также клеток памяти CD8<sup>+</sup>. Противокоревая вакцина может оказывать защитное действие против неродственных инфекций, поражающих дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [25].

С XIX в. существуют свидетельства о том, что микобактерии туберкулеза использовались в качестве адьювантов и профилактики острых респираторных инфекций. По результатам эпидемиологических отчетов и наблюдений за тем, как моноциты у пациентов, вакцинированных противотуберкулезной вакциной *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ), активно реагировали на стимуляцию неродственными микробами, показана высокая неспецифическая защита у младенцев, ранее вакцинированных БЦЖ. Наблюдения привели к появлению концепции создания «тренированного иммунитета». В настоящее время результаты исследований свидетельствуют о том, что «тренированный иммунитет» основан на эпигенетическом репрограммировании миелоидных клеток, к которым относятся дендритные клетки, макрофаги, натуральные клетки-киллеры и т. д., что приводит к изменению их фенотипического и метаболического поведения; вследствие этого миелоидные клетки производят более сильный ответ на последующие раздражители.

По данным метаанализа рандомизированных исследований продемонстрирована эффективность вакцинации БЦЖ в качестве превентивной меры при пандемии гриппа т. н. испанки (1918). При этом в группе пациентов, которые получили бактериальную вакцину БЦЖ, летальность снизилась до 70 % по сравнению с таковой у пациентов контрольной

группы. Также продемонстрировано, что после вакцинации БЦЖ возникает хороший ответ и на другие вакцины. Наблюдались также более выраженное увеличение и ускоренная индукция функциональных антител и более высокая продукция IFN- $\gamma$  и IL-6 в ответ на неродственные патогены [25].

## Заключение

По результатам опубликованных исследований по изучению НКИ отмечено, что доля больных ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2 составляет 2 %. Однако этот факт неочевиден, требуются дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ, т. к. наличие у пациентов сопутствующей ХОБЛ и факта курения учитывалось при проведении не всех исследований.

Таким образом, по данным настоящего обзора сделаны следующие выводы:

- по результатам исследований по изучению инфекции SARS-CoV-2, проведенных в период пандемии, у больных ХОБЛ отмечено не только более тяжелое течение COVID-19, но и повышенный риск госпитализации и летального исхода;
- данные исследований свидетельствуют о высоком содержании АПФ-2 у продолжающих курить больных ХОБЛ, чем можно объяснить не только более легкое проникновение SARS-CoV-2 в организм, но и тяжелое течение заболевания у инфицированных этой группы.
- несмотря на то, что по данным ряда клинических исследований убедительно продемонстрировано, что мужчины по сравнению с женщинами переносят COVID-19 тяжелее, однако половая принадлежность больных COVID-19 учитывается не всегда. Возможно, уязвимость мужчин к COVID-19 в меньшей степени связана с высоким уровнем курения и распространенности ХОБЛ среди мужчин, чем с влиянием гормонального фона, связанного с высокой выработкой у мужчин тестостерона и сцепленным с X-хромосомой наследованием гена андрогена и гена АПФ-2 – пациенты с ХОБЛ должны применять все способы защиты: вакцинироваться, использовать телемедицинские технологии, самостоятельно контролировать свое состояние при изоляции на дому, соблюдать социальную дистанцию и меры личной гигиены, носить лицевые маски, тщательно мыть руки.

## Литература / References

- Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147.
- Risk of infection with SARS-CoV-2. In: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). 2021: 131–144. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-11Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-11Nov20_WMV.pdf)
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A. COVID-19 and comorbidities: Deteriorous impact on infected patients. *J. Infect. Public. Health.* 2020; 13 (12): 1833–1839. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.21). Доступно на: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/72722.html/?ysclid=177j0q0p8r881984864> / Ministry of Health of Russian Federation. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID19)]. Version 14. (December 27, 2021). Available at: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/72722.html/?ysclid=177j0q0p8r881984864> (in Russian).
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 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 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 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.
- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
- Miravittles M., Soriano J.B., García-Río F. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009; 64 (10): 863–868. DOI: 10.1136/thx.2009.115725.
- Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
- Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *Preprints.* 2020; 2020020051. DOI: 10.20944/preprints202002.0051.v3.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Samuel R.M., Majd H., Richter M.N. et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell.* 2020; 27 (6): 876–889.e12. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.009.
- Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña X.X. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 135–141. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141. / Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña J.J. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 135–141. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141.
- Celli B.R., Fabbri L.M., Aaron S.D. et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (11): 1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
- Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena S.K., ed. *Influenza – Therapeutics and Challenges.* IntechOpen; 2018. Ch. 5: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
- Reina J. Influenza vaccination in the time of SARS-CoV-2. *Med. Clin. (Engl. Ed.).* 2021; 156 (1): 17–19. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.10.003.

22. Fink G., Orlova-Fink N., Schindler T. et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid. Based Med.* 2020; bmjebm-2020-111549. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111549.
23. Root-Bernstein R. Age and location in severity of COVID-19 pathology: do lactoferrin and pneumococcal vaccination explain low infant mortality and regional differences? *Bioessays.* 2020; 42 (11): e2000076. DOI: 10.1002/bies.202000076.
24. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
25. Larenas-Linnemann D., Rodríguez-Pérez N., Arias-Cruz A. et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (11): 100476. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100476.

Поступила: 08.02.22

Принята к печати: 06.07.22

Received: February 08, 2022

Accepted for publication: July 06, 2022

#### Информация об авторах / Authors Information

**Зарянова Елена Алексеевна** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

**Elena A. Zaryanova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

**Осипова Галина Леонидовна** – д. м. н., профессор образовательного центра, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

**Galina L. Osipova**, Doctor of Medicine, Professor of the Educational Center, Head of the Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

**Осипова Вероника Вячеславовна** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 815-03-09; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

**Veronika V. Osipova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 815-03-09; e-mail: [pulmofin@mail.ru](mailto:pulmofin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

#### Участие авторов

**Зарянова Е.А.** – разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор, обработка данных, анализ материала, написание текста, редактирование текста

**Осипова Г.Л.** – сбор и анализ материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

**Осипова В.В.** – редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Zaryanova E.A.** – development of the concept of the article and its preparation, collection and processing of the data, analysis of the material, writing the text, text editing

**Osipova G.L.** – collection and analysis of the material, text editing, approval of the final version of the article

**Osipova V.V.** – text editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.