

Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких

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

Дальнейшее изучение особенностей распространения, патогенеза вирусной инфекции, роли респираторных вирусов в формировании и обострении хронических легочных заболеваний позволит разработать новые методы защиты, создать современные фармацевтические подходы для лечения и профилактики *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19). **Целью** работы явились изучение и оценка механизмов, особенностей патогенеза, клинической картины респираторных вирусных инфекций, включая *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*. **Заключение.** Понимание специфических механизмов развития иммунного ответа организма-хозяина на респираторные вирусы позволяет выявить особенности течения новой коронавирусной инфекции, в т. ч. у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), т. к. инфекции дыхательных путей тесно связаны с формированием и обострением ХОБЛ. Респираторные вирусы вызывают активацию иммунных реакций и усугубляют основное воспаление при ХОБЛ. SARS-CoV-2 приводит к дисрегуляции иммунного ответа, а в тяжелых случаях — гиперактивному иммунному ответу, вызывающему развитие «цитокинового шторма» и острого респираторного синдрома. В отличие от сезонных респираторных вирусов, SARS-CoV-2 циркулирует в течение года и может являться источником частых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ, при которых требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: респираторные вирусы, SARS-CoV-2, иммунный ответ, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

Для цитирования: Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625

Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease

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

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

Abstract

Further study of the distribution, pathogenesis of viral infection, the role of respiratory viruses in the formation and exacerbation of chronic lung diseases will allow the development of new methods of protection, the creation of modern pharmaceutical approaches for the treatment and prevention of COVID-19. **The aim.** The article presents an analytical review of the scientific literature in *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv* which was conducted to study and evaluate the mechanisms, pathogenesis, and clinical picture of respiratory viral infections, including *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). **Conclusion.** Understanding the specific mechanisms of the development of the host's immune response to respiratory viruses allows a better understanding of the course of a new coronavirus infection, including in patients with COPD, since respiratory tract infections are closely associated with the formation and exacerbation of COPD. Respiratory viruses activate immune responses and exacerbate underlying inflammation in COPD. SARS-CoV-2 leads to a dysregulated immune response and, in severe cases, an overactive immune response, causing the development of a cytokine storm and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Unlike seasonal respiratory viruses, SARS-CoV-2 circulates throughout the year and can be a source of frequent and severe exacerbations in patients with COPD which require further monitoring and research.

Key words: respiratory viruses; SARS-CoV-2; immune response; COPD.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

For citation: Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 616–625 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625

Респираторные вирусы поражают человека на протяжении всей жизни, вызывая различные заболевания — от легкой простуды до тяжелой пневмонии. Дальнейшее изучение особенностей распространения, патогенеза вирусной инфекции, роли респираторных вирусов в формировании и обострении хронических легочных заболеваний позволит разработать

новые методы защиты, создать современные фармацевтические подходы для лечения и профилактики *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19).

Вирусы принадлежат к разным семействам. Несмотря на то, что они имеют общие признаки, многие из них обладают уникальными свойствами и характеристиками [1–8].

Большинство сезонных респираторных вирусов — РНК-содержащие, низкой патогенности, поражают преимущественно верхние дыхательные пути (ВДП).

Целью представленного обзора явилось обобщение имеющихся данных о респираторных инфекциях для правильной оценки патогенеза и лучшего понимания особенностей клинической картины инфекции, вызванной *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2).

Вирус SARS-CoV-2, впервые выделенный из образцов тканей пациентов, госпитализированных в Ухане (Китай) в декабре 2019 г., относится к группе РНК-содержащих коронавирусов, роду *Betacoronavirus* и наряду с такими коронавирусами, как SARS-CoV и *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV), имеет высокую (2-ю) группу патогенности.

Со временем вирус может мутировать и менять свои биологические свойства, которые повышают его контагиозность, патогенность и делают незаметным для вирус-нейтрализующих антител, направленных против него [9]. До появления в ноябре 2021 г. последней мутации *омикрон* инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в 20 % случаев протекала тяжело, с поражением легких, вызывая диффузное альвеолярное повреждение с поражением микрососудистого русла легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На сегодняшний день *омикрон* потерял свою тропность к легким и поражает преимущественно ВДП. Маловероятно, что *омикрон* является финальным вариантом SARS-CoV-2, поэтому требуется дальнейшее тщательное наблюдение за последующими мутациями нового коронавируса и клинической картиной заболевания.

На декабрь 2021 г. учеными выделены 5 вариантов SARS-CoV-2 (*альфа*-, *бета*-, *гамма*-, *дельта*- и *омикрон*-), вызывающих особенную обеспокоенность по причине их склонности к мутациям и изменениям своих биологических свойств. Из них особо выделяются варианты *дельта* и *омикрон*, которые получили наиболее широкое распространение и несут в своем геноме мутации, повышающие их патогенность и контагиозность. Если вариант *дельта* вызывает бо-

лее тяжелое течение заболевания, то вариант *омикрон*, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2 [10].

Для COVID-19, в отличие от тяжелого острого респираторного (SARS-CoV, 2002–2003 гг.) и ближневосточного респираторного (MERS-CoV — с 2013 г. по настоящее время) синдрома, характерно более быстрое и широкое распространение инфекции (в настоящее время пандемия затронула более 220 стран) и возрастающая со временем летальность [11–17].

Для новой коронавирусной инфекции число R_0 (среднее число вторичных инфекций, вызываемых каждым инфицированным человеком), эпидемиологический показатель, который используется для описания контагиозности вируса, в самом начале пандемии составляло 2 с последующим развитием и увеличением до 6,49, для *омикрона* оно может достигать до 9–13 [18, 19].

Этот показатель зависит от конкретного заболевания, плотности населения и частоты контактов в изучаемой группе. Пороговая активность продемонстрирована на модели болезни:

- если базовое число воспроизводства $R_0 < 1$, то ожидается снижение числа случаев заболевания;
- если $R_0 = 1$, то болезнь эндемическая;
- если $R_0 > 1$, то болезнь перерастет в пандемию [18].

Для разработки модифицированной математической модели распространения вируса SARS-CoV-2 с самого начала пандемии использовались данные зарегистрированных как симптоматических, так и бессимптомных случаев заболевания. Для моделирования динамики передачи вируса в некоторых странах Персидского залива, Европы, городах Нью-Йорке и Москве для построения модели принимались во внимание количество незарегистрированных прогнозируемых случаев и подчеркивалась важность их учета для оценки и прогноза распространения SARS-CoV-2, определения объема и уровня необходимых мер, которые должны быть заблаговременно приняты для борьбы с COVID-19 [20–22].

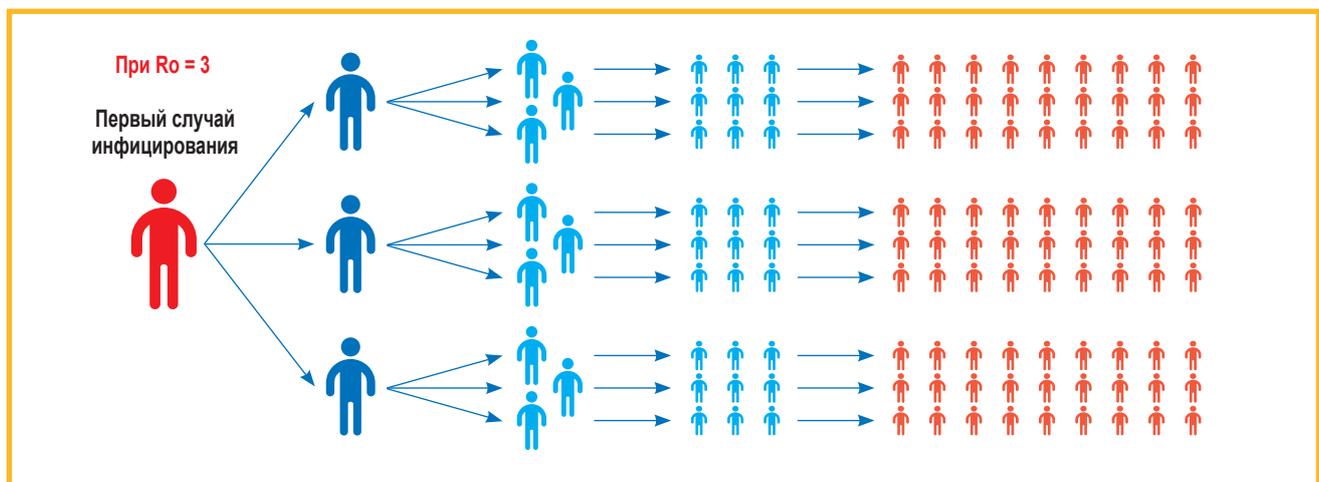


Рис. 1. Модель распространения вируса SARS-CoV-2 (адаптировано из [20])

Figure 1. Model of the spread of the SARS-CoV-2 virus (adapted from [20])

Основным путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии (< 2 м) [10].

Некоторые вирусы более уязвимы к факторам окружающей среды, чем другие. Например, самый значимый для детей респираторный синцитиальный вирус RSV не живет долго на неодушевленных поверхностях, в то время как коронавирусы гораздо более стабильны в окружающей среде и могут оставаться на поверхности, сохраняя свои патогенные свойства, до 72 ч [10, 23].

Дыхательный эпителий состоит из множества клеток, включая эпителиальные клетки верхних и нижних (НДП) дыхательных путей, бокаловидные клетки, производящие слизь, которая образует первый барьер для проникающего в организм вируса, и клетки Клара. Клетки Клара участвуют во многих процессах, включая клиренс бронхиол, синтез апопротеинов сурфактанта и белка ингибитора протеаз, обеспечивают детоксикационные процессы в легких. Клетки Клара продуцируют белок СС16 – ингибитор протеаз. Он играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких. СС16 осуществляет дозозависимое подавление фактора роста тромбоцитов, индуцирующего хемотаксис фетальных легочных фибробластов и рекрутирование фибробластов при фиброзирующих легочных расстройствах [24]. Учитывая этот факт, можно предположить, что поражение клеток Клара новым коронавирусом играет свою роль в развитии фиброзных изменений у больных с COVID-19.

Респираторные вирусы по-разному поражают эпителий ВДП и НДП, эпителиальные клетки альвеол и альвеолярные макрофаги [25]. В первую очередь вирусы поражают эпителий ВДП, некоторые из них спускаются в НДП и легкие, где поражают альвеолы. Путь вируса в альвеолы достаточно сложен из-за противодействия реснитчатого аппарата дыхательных путей, состоящего из мерцательного эпителия бронхов и работающего в противотоке движению инородных частиц. Взаимодействие вируса с эпителиальными клетками может приводить к разным сценариям развития инфекции – скрытому или стремительному развитию заболевания, длительному персистированию вируса в организме хозяина и вирусоносительству. Особенность данного типа взаимодействия заключается в том, что под действием ряда иммунных, физических и химических факторов пролонгируется размножение вируса внутри клетки и процесс воспаления приобретает затяжной характер.

Патогенное воздействие вирусов проявляется в нарушении работы мукоцилиарного клиренса, который обеспечивает очищение и защиту легких от воспалительных агентов. При инфицировании клеток эпителия облегчается повреждающее действие бактерий, подавляется противовирусная и антибактериальная защитная функция клеток иммунитета, в результате чего создаются условия для формирования вирусно-бактериальных ассоциаций. Смешанная инфекция приводит к более тяжелому течению и изменению

клинической картины заболевания. Поврежденные клетки эпителия высвобождают медиаторы воспаления, что приводит к снижению функциональной активности мерцательного эпителия дыхательных путей, нарушению дренажной функции легких и, как следствие, – затяжному разрешению воспаления.

В отличие от других коронавирусов, вызывающих сезонные острые респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 плохо предсказуем. Изначально он поражает и размножается в клетках ВДП без выраженной клинической картины. Однако через несколько суток латентного периода заболевания он может привести к серьезным изменениям в альвеолах, которые резко нарушают обычный режим работы дыхательной системы и организма в целом. Альвеолы при таком состоянии не могут обеспечить нормальный газообмен в легких, они разрушаются и гибнут с развитием диффузного альвеолярного повреждения и тяжелой дыхательной недостаточности.

Важным этапом инфицирования организма является вирусная активация эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов, стимулирующих перемещение нейтрофилов из крови через эндотелий сосудов и альвеолярный эпителий в альвеолы. Этому перемещению способствует системная воспалительная реакция и повышение проницаемости сосудистой стенки. Процессы протекают на фоне интенсивной вирусной нагрузки в легких, где в первую очередь страдают клетки альвеол – альвеолы 2-го типа, что нарушает процессы вентиляции и перфузии в легких с накоплением жидкости в межальвеолярном пространстве и альвеолах. Лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов, ангиогенных и фиброгенных факторов. Такая реакция освобождения биологически активных веществ вызывает выпадение в альвеолах фибрина, образование гиалиновых мембран, способствует тромбообразованию в микрососудистом русле легких. При этом в легких развивается интерстициальный и эксудативный отек, процесс сопровождается гипоксемией, микроангиопатией и тромбоэмболией сосудов, нарушением вентиляционной, перфузионной и дренажной функции легких. Дальнейшему прогрессированию процесса и развитию вирусно-бактериальной пневмонии способствует присоединение к вирусной вторичной бактериальной инфекции. Течение вирусно-бактериальной пневмонии не всегда сопровождается развитием ОРДС, но может оставить после себя осложнения в виде ателектазов и субателектазов, участков фиброобразования в легких. По данным клинических наблюдений показано, что организующаяся пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, чаще носит обратимый характер и исчезает со временем при проведении правильно организованных реабилитационных мероприятий.

Присутствие на клетке организма-хозяина специфических молекул, которые являются рецепторами для прикрепления и проникновения вируса в организм, определяет, какие клетки становятся инфицированными. У каждого вируса есть свой рецептор.

Так, человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) является рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2, а также для коронавируса человека NL63 [26]. В последнее время говорится о клеточном рецепторе CD147, который SARS-CoV-2 также использует для проникновения в клетку хозяина [9, 10].

Рецептором коронавируса MERS-CoV является человеческая дипептидилпептидаза-4 (DPP4), а человеческий коронавирус 229E использует в качестве рецептора аминопептидазу N. Все вирусы гриппа используют сиаловую кислоту в качестве рецептора, но и здесь есть дополнительная тонкость. Вирусы гриппа человека связываются с сиаловыми кислотами $\alpha_{2,6}$, тогда как вирусы птичьего гриппа связываются с сиаловыми кислотами $\alpha_{2,3}$ [27, 28].

Присутствие на клетках соответствующего вирусного рецептора имеет решающее значение для инициации вирусной инфекции в организме человека, а клиническая картина зависит от того, где эти рецепторы расположены. Например, если клетки, несущие вирусный рецептор, присутствуют только в ВДП, то инфекция ограничится ринитом с характерным насморком и заложенностью носа или фарингитом, сопровождающимся болью в горле. Напротив, если вирусный рецептор присутствует на клетках НДП, например, если эпителиальные клетки, экспрессирующие сиаловые кислоты $\alpha_{2,6}$, находятся в бронхах или за пределами респираторных бронхиол в альвеолах, то заражающий человека вирус гриппа вызывает инфекцию НДП – бронхит и / или пневмонию [28].

После присоединения к рецептору вирус проникает в клетку, вирусный геном обнажается и высвобождает вирусный генетический материал, который представляет собой РНК в парамиксовирусах, ортомиксовирусах, коронавирусах и ДНК – в аденовирусах.

Транскрипция вируса, которая сопровождается синтезом вирусных белков и репликация вируса с копированием вирусного генома – это сложные процессы, уникальные для каждого вирусного семейства и происходящие в определенных клеточных компонентах. Репликация парамиксовирусов, включая риносинтициальный вирус и вирусы парагриппа, происходит в ядре и цитоплазме, а вирусы гриппа полностью реплицируются в ядре и используют уникальную стратегию заимствования метилированных концов РНК (мРНК) клетки-хозяина в качестве «заготовки» для синтеза собственных мРНК. Цикл репликации коронавируса полностью происходит в цитоплазме клетки организма-хозяина и включает генерацию серии субгеномных РНК.

Одноцепочечная РНК SARS-CoV-2 имеет 5'-метилованное начало и 3'-полиаденилированное окончание. Это позволяет вирусу на собственных РНК инициировать «сборку» своих белков рибосомами клетки организма-хозяина, которая не в состоянии распознать, чья это РНК – вируса или собственная РНК клетки. Вирионы потомства выделяются из инфицированной клетки в просвет кровеносных сосудов и дыхательных путей, откуда они распространяются

при кашле и чихании наружу, в окружающую среду. Основными клетками-мишенями для коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки ВДП, альвеолярного эпителия – альвеоциты 2-го типа, в цитоплазме которых и происходит репликация вируса. После «сборки» вирионы переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. До этого времени не происходит экспрессии вируса на поверхности клетки, поэтому антителообразование и синтез интерферонов (IFN) стимулируются относительно поздно. «Собираясь» внутри клетки, новый коронавирус (особенно его последние варианты) образует своеобразный синцитий и долго не выходит из нее наружу, а продельывает своеобразные боковые ходы в другие клетки и таким образом заражает их. В этом случае он становится невидимым для атакующих и нейтрализующих его антител. Подобное ускользание от антител в начале процесса может приводить к более мощному и стремительному развитию инфекционного процесса в дальнейшем. Патогенное действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиление транспорта жидкости, насыщенной альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что приводит к коллапсу альвеол, в результате чего резко нарушается газообмен.

Когда клетки организма-хозяина, инфицированные респираторным вирусом, экспрессируют IFN I, III типов и провоспалительные цитокины, то, как правило, клеточная трансляция вируса подавляется и стимулируется местная противовирусная защита. Однако некоторые вирусы, в частности, SARS-CoV-2, блокируют активацию IFN и передачу сигналов другим клеткам, полностью или частично подавляют элиминацию вируса и клеточный апоптоз. Это не позволяет организму хозяина эффективно элиминировать инфицированные вирусом клетки, способствует дальнейшему размножению вируса в инфицированных тканях, что приводит к прогрессированию процесса, утяжелению заболевания и длительному персистенции вируса в организме [29].

Так, SARS-CoV-2 инфицирует альвеоциты 2-го типа, проникая внутрь клетки через рецептор АПФ-2, который находится на ее поверхности. В отличие от нормального противовирусного ответа, новый коронавирус запускает механизмы, которые снижают врожденный противовирусный ответ и производство IFN на вмешательство патогена.

Как правило, после первичного ответа врожденного иммунитета запускается адаптивный иммунный ответ через активацию дендритных клеток (ДК), которые стимулируют лимфоциты Th1 и активируют цитотоксические Т-клетки киллеры, участвующие в непосредственном уничтожении инфицированных вирусом клеток, наряду с выработкой плазматическими клетками противовирусных антител – иммуноглобулинов (Ig) -М и -G на более поздних стадиях инфекционного процесса.

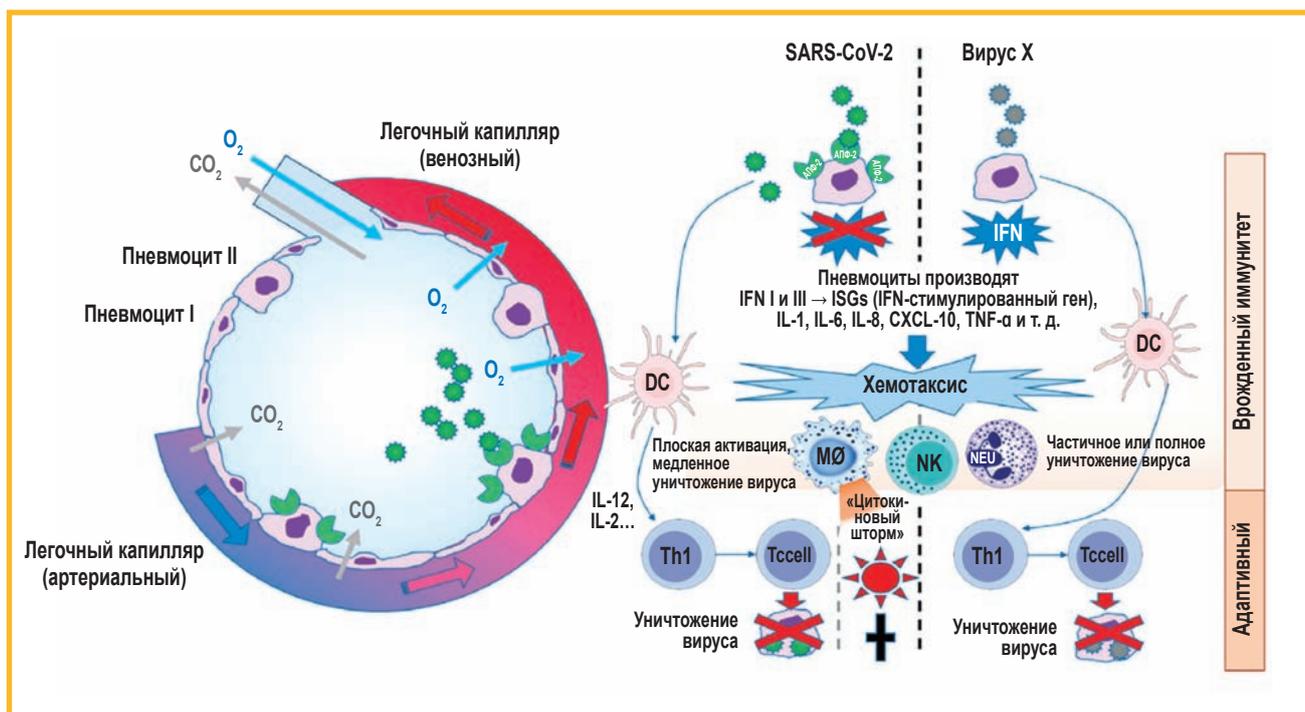


Рис. 2. Дизрегуляция иммунного ответа при SARS-CoV-2 (адаптировано из [29])

Примечание: вирус X – респираторный вирус, отличный от SARS-CoV-2; IFN – интерферон I и III типов; IL – интерлейкин; CXCL10 – CXC-хемокин-10; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; MΦ – макрофаг; NK – естественные клетки-киллеры; NEU – нейтрофилы; DC – дендритные клетки; Tcell – цитотоксические T-клетки-киллеры; Th1 – T-хелперы-1; АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа.

Figure 2. Dysregulation of the immune response in SARS-CoV-2 (adapted from [29])

Note: Virus X, a respiratory virus other than SARS-CoV-2; IFN, interferon I and III; IL, interleukin; CXCL10, CXC-chemokine-10; TNF-α, tumor necrosis factor-α; MΦ, macrophage; NK, natural killer cells; NEU, neutrophils; DC, dendritic cells; Tcell, cytotoxic T-killer cells; Th1, T-helpers-1; ACE2, angiotensin-converting enzyme type 2.

У тяжелых пациентов с COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета. Наблюдается дизрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующим их истощением (лимфопения) и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина (IL)-6, вызывающим развитие «цитокинового шторма» и системного воспаления [29].

Синдром активного высвобождения цитокинов является характерной особенностью тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Инфицируя клетки респираторного эпителия, вирус SARS-CoV-2 активирует нейтрофилы, макрофаги (моноциты) и ДК, что приводит к секреции целого ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Высвобождение IL-6 запускает целый каскад реакций. Циркулирующие комплексы IL-6 и растворимого рецептора IL-6 косвенно активируют многие типы клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к системной продукции и наводнению организма хозяина цитокинами, способствуя развитию ОРДС [30].

При инфицировании вирусом человек до появления клинических симптомов переносит скрытый период заболевания. Во время инкубационного периода вирус прикрепляется к клеткам и затем проникает в них. Если инкубационный период гриппа короткий и составляет обычно 1–2 дня, то у SARS-CoV-2 он мо-

жет колебаться от 2 до 15 дней и в среднем составляет 5–7 суток [10, 31].

Далее вирус внутри клетки размножается путем транскрипции и репликации, распространяется и заражает соседние клетки. Вирус поражает альвеолы, мелкие сосуды легких, дыхательные пути и приводит к появлению клинических симптомов, которые зависят от того, какая часть дыхательной системы инфицирована [28, 32].

Риновирусы, аденовирусы и сезонные коронавирусы обычно поражают ВДП, вирусы парагриппа вызывают круп, респираторно-синцициальный и вирус гриппа – бронхолит, а SARS-CoV, MERS-COV и SARS-CoV-2 чаще других вирусов поражают легкие и вызывают вирусную пневмонию [28].

Известно, что иммунная защита против различных патогенов, в т.ч. вирусов, осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной системы иммунитета, взаимодействие которых обеспечивает эффективную работу полного иммунного ответа. **Активация врожденного иммунитета является первым и обязательным условием развития адаптивного иммунитета.** Врожденный иммунитет активируется внедрением возбудителя в организм. В этот момент макрофаги сталкиваются с молекулярными фрагментами, которые образуются в результате вирусного повреждения собственных клеток и тканей (DAMP), инициируя воспалительный ответ. Макрофаги взаимодействуют и с патоген-ассоциированными молекулярными фрагментами (PAMP), такими как вирусная

РНК, которые инициируют воспалительный ответ непосредственно на возбудитель инфекции. DAMP и PAMP, высвобождаемые в начале инфицирования и лизиса альвеоцитов, активируют множественные врожденные иммунные пути через Toll-подобные рецепторы (TLR) [33].

TLR вносят вклад в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета. Четыре из них (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) распознают вирусную РНК и ДНК. TLR играют установленную роль в физиологической регуляции и продукции провоспалительных цитокинов, которые необходимы для иммунного ответа на инфекции, вызываемые не только вирусами, но и бактериями и грибами [34].

TLR3 взаимодействует с двухцепочечной вирусной РНК и является ключевым компонентом сигнального пути, который обеспечивает активацию противовирусного ответа. TLR8 распознает одноцепочечные РНК, в их числе — РНК SARS-CoV-2 [34].

Таким образом, существуют 2 клеточные сигнальные системы. Первая активирует антибактериальную защиту, а вторая — противовирусный ответ [34].

Неполный первичный иммунный ответ приводит к чрезмерной антигенной стимуляции Т- и В-клеток и может вызвать состояние невосприимчивости, известное как «истощение» Т- или В-клеток. Об этом фенотипе сообщалось при многих хронических вирусных инфекциях, часто он связан с лимфопенией [35].

Истощение Т-клеток с развитием лимфопении наблюдались во время вирусной пандемии, вызванной SARS-CoV в 2002–2004 гг. и в период пандемии, вызванной гриппом H1N1 в 2009–2010 гг.

Если адаптивных иммунных реакций недостаточно для элиминации вируса, то врожденные иммунные реакции будут усилены, что может привести к выраженному системному воспалению.

Местная противовирусная защита обеспечивается не только клеточным, но и гуморальным ответом. Сывороточные Ig, такие как IgG, являются доминирующими антителами, участвующими в защите от респираторных вирусов НДП, а секреторные sIgA слизистой оболочки играют важную роль в защите ВДП. Если клеточный и гуморальный ответ врожденного иммунитета способствует защите от первичной инфекции, то сохранившиеся после перенесенной вирусной инфекции специфические антиген-нейтрализующие антитела и клетки памяти, представленные Т-лимфоцитами, играют решающую роль в защите от повторного инфицирования [36].

В течение какого времени поддерживается длительная иммунологическая память после перенесенного COVID-19? Исчисляется ли она месяцами или годами? На этот вопрос сегодня нет ответа, но активно проводимые в этом направлении исследования помогут со временем получить необходимую информацию.

Известно, что «тренированный» ускоренный поствакцинальный иммунный ответ формируется через 2 нед. после вакцинации (в т. ч. против гриппа, пневмококка, кори и туберкулезной инфекции) и начинает активно работать практически сразу с момента инфицирования возбудителем, еще до появления

клинических симптомов заболевания. В этом случае ускоренный иммунный ответ при повторном контакте с патогеном формируется не через 7–8 дней, как ранее, а в течение первых 3–4 дней от начала инфицирования. «Тренированный» врожденный иммунитет быстро распознает патоген и не позволяет чужеродному микроорганизму встроиться и активно размножиться в организме, обеспечивая тем самым легкое течение заболевания.

На принципе «тренированного» и ускоренного иммунного ответа основан эффект любой вакцинации. Например, при введении вакцины против гриппа значительно повышается уровень экспрессии рецепторов клеток TLR8, TLR9, ответственных за распознавание РНК вирусов, в т. ч. SARS-CoV-2. Сегодня многие эксперты считают, что **полученный иммунитет против гриппа будет способствовать быстрому развитию неспецифического иммунного ответа против SARS-CoV-2, особенно при применении адьювантных вакцин.**

Новая коронавирусная инфекция прогрессирует от предсимптоматической стадии (3–7 дней) через симптоматическую (2–4 нед.) до длительной постсимптоматической стадии или стадии выздоровления (от 2–8 до 12 нед.) [28].

На определенных этапах инфекционного процесса сначала активируется врожденный, а затем формируется адаптивный иммунный ответ организма-хозяина. Процесс репликации вируса соотносится с определенными симптомами заболевания COVID-19 и может сопровождаться различными сценариями развития заболевания при развитии инфекции.

Инфицированный вирусом человек до появления клинических симптомов переживает скрытый период заболевания. Во время инкубационного периода иммунная система распознает патогены, в этом процессе большую роль играют TLR. Далее вирус проникает в клетки-мишени, где он размножается, копируя свой геном, и только затем распространяется, заражая соседние клетки и вызывая появление клинических симптомов заболевания. Инкубационный период при инфицировании SARS-CoV-2 в среднем составляет 3–5,8 дня, иногда может достигать до 14 дней [28].

Репликация вируса начинается еще до появления симптомов заболевания и заканчивается к 10-му дню болезни. **Активная репликация вируса приходится на конец инкубационного периода болезни и ее пик проецируется на первые 3–5 дней от начала заболевания. Именно в эти дни больной COVID-19 является активным выделителем вируса и представляет особую угрозу для окружающих.** Первым на вирус реагирует врожденный иммунитет, активируя местную защиту и процесс фагоцитоза. Активация врожденного иммунитета является первым и обязательным условием развития адаптивного иммунитета. От того, как происходит эта активация, зависит дальнейшее течение заболевания. Нарушение регуляции первичного иммунного ответа может привести к развитию гипериммунного ответа адаптивной системы с чрезмерной активацией лимфоцитов и макрофагов, развитием «цитокинового шторма» и системного воспаления, что определяет тяжелое течение заболевания вплоть до летального исхода.

COVID-19 легкого течения обычно заканчивается к 7–10-му дню болезни, при тяжелом течении продолжается неопределенно. Критическими днями для тяжелого COVID-19 считаются 7–10-й дни болезни, когда по клинической картине заболевания можно предположить, как справляется иммунитет человека с вирусной инфекцией и какого сценария в развитии болезни следует ожидать.

В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*) выпущены рекомендации по COVID-19, где выделены 3 стадии:

- острый COVID-19 (≤ 4 нед.);
- продолжающиеся ≤ 12 нед. (т. н. «долгий COVID»);
- пост-COVID (т. н. «хронический COVID»), при котором характерные симптомы COVID-19 продолжаются > 12 нед. и не могут быть объяснены другими причинами (рекомендации NICE, декабрь 2020 г.).

После острого COVID-19 могут развиваться интерстициальные заболевания легких, при которых требуется более длительное наблюдение и лечение. Это может быть организуемая COVID-ассоциированная пневмония, не исключается развитие фиброзирующего заболевания легких, связанного с COVID-19.

Течение SARS-CoV-2 различается от бессимптомного до тяжелого течения с летальным исходом. У пациентов с легким течением (80 % всех инфицированных) в период заболевания наблюдаются жар, кашель, боль в горле, потеря обоняния, головная боль и ломота в теле. Умеренное течение болезни характеризуется поражением не только ВДП, но и НДП, легких с соответствующими симптомами заболевания и присоединением одышки. При гриппе количество инокулята коррелирует с более тяжелым течением инфекции. Верно ли это для SARS-CoV-2, пока неизвестно. Отмечено, что бессимптомные пациенты с COVID-19 (они составляют от 10 до 50 % всех инфицированных) могут выделять больше вирусов, чем больные с клиническими симптомами [33].

Тяжелое течение COVID-19, связанное с плохим исходом (20 % всех инфицированных), затрагивает больных с пониженным количеством лейкоцитов, лимфопенией, увеличением протромбинового времени и повышением уровня ферментов печени, лактатдегидрогеназы, D-димера, IL-6, С-реактивного белка и прокальцитонина [9, 10, 37].

Вирусные инфекции дыхательных путей тесно связаны с формированием и обострением ХОБЛ. Респираторные вирусы вызывают активацию иммунных реакций и усугубляют основное воспаление при ХОБЛ [38, 39].

Считается, что инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом в младенческом возрасте, является возможной причиной развития детской бронхиальной астмы, а латентная аденовирусная инфекция приводит к формированию ХОБЛ [40]. Наличие стойкой респираторно-синцитиальной инфекции у пациентов с ХОБЛ приводит к быстрому снижению функции легких [40]. Риновирус чаще других вирусов

человека выявляется при обострении ХОБЛ. Однако по данным *D. Stolz et al.* [41], устоявшееся представление о том, что обострение ХОБЛ, которое развилось после инфекции ВДП, связано с теми же респираторными вирусами, не подтвердилось. Нужно отметить, что **вирусы при инфекции ВДП могут вызывать острое повреждение клеток, высвобождение активных форм кислорода и активацию транскрипционного ядерного фактора каппа-би (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells – NF- κ B*), что может приводить к невирусному обострению ХОБЛ.**

У пациентов с ХОБЛ наблюдается иммунная дисфункция, влияющая на мукоцилиарный клиренс и активность альвеолярных макрофагов, ДК, цитотоксических и регуляторных Т-клеток, а также продукцию противовирусных молекул, таких как IFN- β и sIgA. Это делает больных ХОБЛ более восприимчивыми к респираторным инфекциям, нарушающим функцию легких.

Обычно врожденные иммунные ответы включают выработку IFN I и III типов, который играет важную роль в противовирусных реакциях. При вирусном поражении эпителия дыхательных путей у больных ХОБЛ обнаруживается индуцированный вирусами дефект, который, как и при инфицировании SARS-CoV-2, проявляется нарушением и снижением выработки IFN, что делает этих людей еще более уязвимыми к вирусной инфекции.

В настоящее время ХОБЛ является 3-й по частоте причиной глобальной смертности. При обострении ХОБЛ часто требуется госпитализация для проведения интенсивной терапии. Обострения ХОБЛ связаны с ускоренным снижением функции легких и повышенным риском смерти. До недавнего времени считалось, что бактериальные патогены ответственны за большинство обострений заболевания. Однако с появлением новых методов молекулярно-генетической полимеразной цепной реакции диагностики выявлено, что вирусы выявляются почти в половине всех случаев обострения ХОБЛ и с ними связаны худшие клинические прогнозы [42]. Обострения и сопутствующие заболевания при ХОБЛ являются неотъемлемой частью этого заболевания и вносят свой значительный вклад в клиническую картину и прогноз болезни [42, 43]. ХОБЛ прогрессирует за счет возникновения и частой череды обострений, при которых могут наблюдаться ускорение снижения функции легких и увеличение смертности [44–47].

Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2020) определяет обострение как «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки обычных повседневных изменений и приводит к смене лечения» [46]. В новой интерпретации определение обострения ХОБЛ звучит иначе: «обострение – это событие, характеризующееся одышкой и / или кашлем и выделением мокроты, которое ухудшается в течение ≤ 14 дней, что может сопровождаться тахипноэ и / или тахикардией, часто связанными с усилением местно-

го и системного воспаления, вызванное инфекцией дыхательных путей, загрязнением или другим повреждением дыхательных путей» [48]. Очевидно, новое определение предполагает, что при обострении ХОБЛ важно учитывать сопутствующие, в первую очередь, сердечно-сосудистые заболевания, при которых может ухудшиться прогноз основного заболевания.

В настоящее время выделены группы риска по возникновению серьезных осложнений при COVID-19. Тяжелое течение и осложнения при COVID-19 чаще наблюдаются у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, включая ХОБЛ, сахарный диабет, гипертонию и другие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [49]. Смертность при ХОБЛ повышается с увеличением числа обострений [45], а обострения часто приводят к госпитализации с высокими затратами на лечение [44]. Поэтому активная профилактика и эффективное лечение обострений ХОБЛ в период пандемии SARS-CoV-2 имеет большое значение [47].

Обычно обострения ХОБЛ развиваются в осенне-зимние месяцы. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ могут встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Значимую роль в этиологии обострений ХОБЛ играют риновирусы как один из наиболее частых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций [43].

Распространенность вирусной инфекции при обострениях ХОБЛ систематически анализировалась *A. Mohan*, в обзоре которого продемонстрирована относительно высокая распространенность пикорнавирусов и вирусов гриппа при обострениях ХОБЛ [50]. При обострении ХОБЛ вирусы обнаруживаются в образцах, взятых как из ВДП, так и НДП. Наиболее распространенными являются риновирусы, респираторно-синцитиальный и вирус гриппа. Аденовирус, метапневмовирус человека, бокавирус встречаются реже и, по-видимому, не связаны с обострением ХОБЛ. Таким образом, вклад различных респираторных вирусов в обострение ХОБЛ до конца неясен и изучается [51]. Понятно, что обострение является важным событием в естественном течении ХОБЛ и вирусная инфекция остается основным триггером этих обострений [52].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование заболевания. Около 50–80 % больных с ХОБЛ умирают от прогрессирующей дыхательной недостаточности в период обострения и развития злокачественных опухолей легких.

Инфекции MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 при обострениях ХОБЛ практически не изучались. Поэтому в настоящее время у всех пациентов с ХОБЛ, инфицированных SARS-CoV-2 и имеющих респираторные симптомы, требуется изменение и усиление терапии. Такие пациенты должны рассматриваться как больные с обострением и получать соответствующее лечение обострения ХОБЛ, как и без COVID-19 [53].

Заключение

Таким образом, для оценки течения и прогноза инфекционного заболевания, разработки эффективных мер защиты, лечения и профилактики должны учитываться общие и индивидуальные характеристики каждого респираторного вируса, включая SARS-CoV-2.

В отличие от сезонных респираторных вирусов, SARS-CoV-2 циркулирует в течение 1 года и может являться источником частых обострений ХОБЛ. При длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме может стать причиной формирования и / или тяжелого течения, прогрессирования хронического заболевания легких и высокого риска развития серьезных осложнений у больных ХОБЛ и COVID-19.

Литература / References

- Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92: 214–217. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
- Rocklöv J., Sjödin H., Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J. Travel Med.* 2020; 27 (3): taaa030. DOI: 10.1093/jtm/taaa030.
- Freeman C. Magic formula that will determine whether Ebola is beaten. Available at: <https://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/ebola/11213280/Magic-formula-that-will-determine-whether-Ebola-is-beaten.html> [Accessed: May 10, 2020].
- Guerra F.M., Bolotin S., Lim G. et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17 (12): e420–428. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- Coburn B.J., Wagner B.G., Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009; 7: 30. DOI: 10.1186/1741-7015-7-30.
- Wallinga J., Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (6): 509–516. DOI: 10.1093/aje/kwh255.
- Kucharski A.J., Althaus C.L. The role of superspreading in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill.* 2015; 20 (25): 14–18. DOI: 10.2807/1560-7917.es2015.20.25.21167.
- Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel coronavirus-Infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (13): 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 13 (November 14, 2021). Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (in Russian).
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).
- Чучалин А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века. *Пульмонология.* 2009; (6): 5–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-6-

- 5–8. / Chuchalin A.G. [Historical aspects of the epidemic comfort of the XX century]. *Pul'monologiya*. 2009; (6): 5–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-6-5-8 (in Russian).
12. Харченко Е.П. Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 24–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34. / Harchenko E.P. [The Hong Kong influenza virus: treats to the portrait after 50 years and the future influenza pandemic]. *Yepidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2020; 19 (1): 24–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34 (in Russian).
 13. Медвестник. По уровню смертности коронавирус значительно уступает другим четырем инфекциям. Доступно на: <https://medvestnik.ru/content/news/Po-urovnu-smertnosti-koronavirus-znachitelno-ustupaet-drugim-chetyrem-infekciyam.html> [Дата обращения: 16.03.2020]. / Medvestnik. [In terms of increased redundancy, COVID is inferior to other four infections]. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Po-urovnu-smertnosti-koronavirus-znachitelno-ustupaet-drugim-chetyrem-infekciyam.html> [Accessed: March 16, 2020] (in Russian).
 14. Вести RU. Летальность – 35%: ковидный прогноз от ученых. Доступно на: <https://www.vesti.ru/article/2594895> [Дата обращения: 31.07.2021] / Vesti RU. [Lethality – 35%: COVID forecast from scientists]. Available at: <https://www.vesti.ru/article/2594895> [Accessed: July 31, 2021] (in Russian).
 15. CSSEGISandData. COVID-19 data repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> [Accessed: November 29, 2021].
 16. РИА Новости. Летальность от COVID-19 в Москве на начало июля составила почти 4%. Доступно на: <https://ria.ru/20210713/kovid-1741109284.html> [Дата обращения 13.07.2021] / RIA Novosti. [Mortality from COVID-19 in Moscow at the beginning of July was almost 4%]. Available at: <https://ria.ru/20210713/kovid-1741109284.html> [Accessed: July 13, 2021] (in Russian).
 17. Стопкоронавирус.РФ. Оперативные данные. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф/> [Дата обращения: 20.01.2022]. / Stopcoronavirus.RF. [Real-time data]. Available at: <https://стопкоронавирус.рф/> [Accessed: January 20, 2022] (in Russian).
 18. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.* 2020; 27 (2): taaa021. DOI: 10.1093/jtm/taaa021.
 19. PCR News. Омикрон в России и в мире: эпидемиология, диагностика и особенности клинического течения. Доступно на: <https://pcr.news/webinars/Omicron/> [Дата обращения: 01.01.22] / PCR News. [Omicron in Russia and the world: epidemiology, diagnostics and course features]. Available at: <https://pcr.news/webinars/Omicron/> [Accessed: January 01, 2022] (in Russian).
 20. Sallahi N., Park H., El Mellouhi F. et al. Using unstated cases to correct for COVID-19 pandemic outbreak and its impact on easing the intervention for qatar. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (6): 463. DOI: 10.3390/biology10060463.
 21. Криворотько О.И., Кабанихин С.И., Зятков Н.Ю. и др. Математическое моделирование и прогнозирование COVID-19 в Москве и Новосибирской области. *Сибирский журнал вычислительной математики*. 2020; 23 (4): 395–414. DOI: 10.15372/SJNM20200404. / Krivorot'ko O.I., Kabanihin S.I., Zyat'kov N.Yu. et al. [Mathematical modeling and forecasting of COVID-19 in Moscow and the Novosibirsk region]. *Sibirskiy zhurnal vychislitel'noy matematiki*. 2020; 23 (4): 395–414. DOI: 10.15372/SJNM20200404 (in Russian).
 22. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., ред. Эволюция пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2021. Доступно на: https://bmoc-spb.ru/wp-content/uploads/2021/03/covid_19_ii.pdf?ysclid=15uobztr1w97956710 / Beljakov N.A., Bagnenko S.F., eds. [The evolution of the COVID-19 pandemic]. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center; 2021. Available at: https://bmoc-spb.ru/wp-content/uploads/2021/03/covid_19_ii.pdf?ysclid=15uobztr1w97956710 (in Russian).
 23. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJM2004973.
 24. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (1): 290–297. DOI: 10.1164/ajrcm.152.1.7541278.
 25. Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T. et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (13): 4620–4624. DOI: 10.1073/pnas.0308001101.
 26. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
 27. Paules C., Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017; 390 (10095): 697–708. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
 28. Subbarao K., Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52 (6): 905–909. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.004.
 29. 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.
 30. Moore J.B., June C.N. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
 31. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (9): 577–582. DOI: 10.7326/M20-0504.
 32. Chen J., Subbarao K. The immunobiology of SARS. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 443–472. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706.
 33. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.
 34. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. 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: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
 35. Blank C.U., Haining W.N., Held W. et al. Defining “T cell exhaustion”. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19 (11): 665–674. DOI: 10.1038/s41577-019-0221-9.
 36. Sant A.J., McMichael A. Revealing the role of CD4(+) T cells in viral immunity. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (8): 1391–1395. DOI: 10.1084/jem.20121517.
 37. Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (18): 1757–1766. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249.
 38. 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. *EClinical Medicine*. 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
 39. Matsumoto K., Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir. Investig.* 2014; 52 (2): 92–100. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.08.005.
 40. Higashimoto Y., Elliott W.M., Behzad A.R. et al. Inflammatory mediator mRNA expression by adenovirus E1A-transfected bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (2): 200–207. DOI: 10.1164/rccm.2111032.
 41. Stolz D., Papakonstantinou E., Grize L. et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (4): 1900407. DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.
 42. Linden D., Guo-Parke H., Coyle P.V. et al. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180063. DOI: 10.1183/16000617.0063-2018.
 43. Министерство здравоохранения РФ. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2018. Доступно на: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2018/16551?ysclid=15uqrnyls683889791> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines]. 2018. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2018/16551?ysclid=15uqrnyls683889791> (in Russian).
 44. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.

45. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
46. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
47. Zwaans W.A., Mallia P, van Winden M.E., Rohde G.G. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *J. Clin. Virol.* 2014; 61 (2): 181–188. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
48. 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.
49. 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.
50. Mohan A., Chandra S., Agarwal D. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*. 2010; 15 (3): 536–542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
51. Cameron R.J., de Wit D., Welsh T.N. et al. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Int. Care Med.* 2006; 32 (7): 1022–1029. DOI: 10.1007/s00134-006-0202-x.
52. 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.
53. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD. 2021 Report. Доступно на https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMv.pdf

Поступила 07.02.22

Принята к печати 20.06.22

Received: February 07, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author 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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Елена А. Зарянова, Candidate of Medicine, senior researcher 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 (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 (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 (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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Veronika V. Osipova, Candidate of Medicine, senior researcher of the Clinical Research Department. Federal State Budgetary Institution «Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation»; tel.: (916) 815-03-09; e-mail: 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.