

Курение табака и COVID-19: старый враг в новом облики. Обзор текущей научной литературы

Гамбарян М. Г., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В работе обобщены имеющиеся на настоящий момент научные факты, посвященные взаимосвязям курения табака, потребления электронных сигарет и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease-19). Проанализированы социально-демографические особенности пациентов с COVID-19 и сопутствующие заболевания, которые указывают на возможную связь между курением и развитием заболевания. Показаны результаты последних крупных метаанализов, свидетельствующих о повышенном риске прогрессирования, развития тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19 у курильщиков, а также у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, для которой курение является ведущим фактором риска. Предполагается, что курение табака и потребление электронных сигарет вызывает дозозависимую активацию рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 — рецептора проникновения в клетку вируса, что может объяснить более высокий риск развития тяжелого COVID-19 у курильщиков и вейперов. Отмечается некоторая противоречивость в интерпретации данных, основанная на наблюдениях относительно низкой распространенности курения среди пациентов с COVID-19 по сравнению с таковой в популяции, которая, в частности, была связана

с некачественным сбором информации о курении, но, тем не менее, послужила основанием для гипотезы о протективном воздействии никотина в отношении COVID-19. Необходимо дальнейшее изучение вопроса, с большим числом независимых исследований, однако пока очевидно, что курение связано с прогрессированием и неблагоприятным исходом COVID-19.

Ключевые слова: курение, COVID-19, коронавирусная инфекция, курение табака, потребление электронных сигарет, вейпы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/06-2020

Рецензия получена 03/06-2020

Принята к публикации 05/06-2020



Для цитирования: Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом облики. Обзор текущей научной литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3):2604. doi:10.15829/1728-8800-2020-2604

Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications

Gambaryan M. G., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review summarizes the current data on the relationship of tobacco smoking, e-cigarette use and the novel coronavirus infection COVID-19. The socio-demographic characteristics of patients with COVID-19 and associated diseases, which indicate a possible relationship between smoking and the disease, are analyzed. Recent large meta-analyses demonstrating the increased risk of progression, the development of severe complications and adverse outcomes of COVID-19 in smokers, as well as in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for which smoking is a leading risk factor, are shown. It is believed that tobacco smoking and e-cigarette use causes dose-dependent activation of the angiotensin-converting enzyme-2 receptor, by which virus penetrates to host cell. This may explain the higher risk of complicated COVID-19 in smokers and vapers. There is conflicting data because some studies showed some relatively low smoking prevalence among patients with COVID-19 compared with general population. This, in particular, was associated with poor-quality data collection about smoking, but, nevertheless, was the basis for hypotheses about the protective effect of nicotine against COVID-19. This issue needs further large independent studies, but it is clear so far that smoking is associated with the progression and adverse outcomes of COVID-19.

Key words: smoking, COVID-19, coronavirus infection, tobacco smoking, e-cigarette use, vapes.

Relationships and Activities: none.

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mgambar@mgnicpm.com

Received: 01/06-2020

Revision Received: 03/06-2020

Accepted: 05/06-2020

For citation: Gambaryan M. G., Drapkina O. M. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2604. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2604

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mgambar@mgnicpm.com

Тел.: +7 (926) 526-93-64

[Гамбарян М. Г.* — к. м. н., руководитель Отдела центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645; Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОР — относительный риск (отношение рисков), ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, $\alpha 7nAChR$ — $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы), CDC — Centre for Disease Control (Центр по контролю и профилактике заболеваний США), COVID-19 — CoronaVirus Disease-19 (коронавирусная болезнь 2019 года), EVALI — E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (поражение легких, вызванное потреблением вейпов и электронных сигарет), FDA — Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), hACE2 — human recombinant soluble Angiotensin converting enzyme 2 (человеческий рекомбинантный растворимый АПФ-2), MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome CoronaVirus (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома), NL638 — Neurologin (nl638 нейролигин), SARS — Severe Acute Respiratory Syndrome (тяжелый острый респираторный синдром), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома).

Введение

Пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease-19, коронавирусная болезнь 2019) привела мировое здравоохранение к всеобщей мобилизации, и выдвинула новые проблемы для ученых и медицинских работников во всем мире [1].

COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром, вызванный новым штаммом коронавируса — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), имеющим некоторое сходство с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома — SARS-CoV, 2003, и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome CoronaVirus), 2012 [2].

Ежедневно публикуется новая информация о заболевании, появляются факты о новых его проявлениях, о которых ранее не подозревали, предлагаются новые схемы лечения, пишутся и переписываются рекомендации. Ученые всего мира пытаются выяснить, как справиться с этим вирусом, и естественно, что все аспекты, связанные с болезнью, всесторонне изучаются.

COVID-19 поражает дыхательную систему и легкие. Поэтому вполне естественно, что изучение связи между курением табака и потреблением электронных сигарет, с одной стороны, и развитием COVID-19, с другой, представляется крайне актуальной задачей, хотя в этом аспекте имеется довольно много противоречивой информации.

Цель настоящей работы — обобщить имеющиеся на настоящий момент научные факты относительно курения табака и потребления электронных сигарет, как потенциальных факторов риска, связанных с развитием новой коронавирусной инфекции.

В работе проанализированы статьи, систематические обзоры, метаанализы, а также препринты статей и результаты наблюдательных исследований, в которых изучали взаимосвязи между курением табака, потреблением электронных сигарет и COVID-19, опубликованные в базе данных MEDLINE с января по конец мая 2020г.

Социально-демографические особенности пациентов COVID-19

Исследования показывают, что мужчины и женщины примерно в равных долях заражаются SARS-CoV-2, но у мужчин, значительно чаще, чем у женщин, наблюдается тяжелое течение и неблагоприятные исходы заболевания. Уровень смертности у мужчин также значительно выше, чем у женщин. Такая же тенденция отмечалась и при инфекциях,

вызванных другими коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV) [2-7].

В качестве возможного объяснения этой разницы выдвигается гипотеза полового диморфизма, более высокой распространенности курения среди мужчин по сравнению с женщинами и лучшее соблюдение правил личной гигиены женщинами. Половой диморфизм врожденного и приобретенного иммунитета объясняется иммуностимулирующим действием эстрогенов и иммунодепрессивным действием тестостерона, а также содержанием в X-хромосоме большего количества генов, кодирующих белки иммунного ответа, по сравнению с Y-хромосомой [8]. Еще одно предположение заключается в том, что мужчины курят чаще, чем женщины: так, в Китае курят 52,9% мужчин и только 2,4% женщин [3, 7].

По результатам вышеуказанных исследований складывается впечатление, что COVID-19 в основном поражает людей среднего и пожилого возраста [2-5]. В Китае и в Италии средний возраст госпитализированных пациентов с COVID-19 был >50 лет. Данные Центра по контролю и профилактике заболеваний США — CDC (Centre for Disease Control), показали, что COVID-19 поражает молодых людей чаще, чем предполагалось ранее — пациенты в возрасте до 45 лет в США составляли более трети всех заболевших, и каждый пятый из них нуждался в госпитализации. Эксперты связывают подобное развитие событий с популярностью электронных сигарет и вейпинга среди молодых людей, как факторов, способных ухудшить состояние инфицированных.

В исследованиях, проведенных в Китае и Италии (по данным на 13 апреля 2020г), показано, что уровень летальности у пациентов с COVID-19 увеличивается с возрастом, составляя 8,0% среди пациентов 70-79 лет и 14,8% у пациентов ≥ 80 лет в Китае, и 9,7% среди пациентов 70-79 лет и 21,4% у лиц ≥ 80 лет в Италии [2, 8].

В британском исследовании, включавшем данные 17 млн взрослых пациентов Национальной службы здравоохранения Великобритании, были изучены факторы, связанные с госпитальной летальностью от COVID-19; было показано, что вероятность летального исхода от COVID-19 была выше у мужчин — отношение рисков (ОР)=1,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,88-2,10, а также среди пожилых и социально-уязвимых слоев населения (оба с сильным градиентом). Риск летальности был выше у темнокожих по сравнению с пред-

ставителями белой расы: с поправкой на возраст и пол ОР=2,17; 95% ДИ: 1,84-2,57; с поправкой на все факторы ОР=1,71; 95% ДИ: 1,44-2,02; и у лиц азиатского происхождения: с поправкой на возраст ОР=1,95; 95% ДИ: 1,73-2,18; с поправкой на все факторы ОР=1,62; 95% ДИ: 1,43-1,82 [9].

Факторы риска и сопутствующие заболевания

По данным метаанализов [10] наиболее распространенными заболеваниями у госпитализированных пациентов с COVID-19 были артериальная гипертензия (16,4%), другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (12,1%), сахарный диабет (СД) (7,9%) и курение (7,6%), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наличие сопутствующих заболеваний значительно повышало риск неблагоприятного прогноза COVID-19 [2-5].

Согласно данным уже упомянутого британского исследования [9], наличие сопутствующих заболеваний было связано с более высоким риском летальности от COVID-19: для СД (в т.ч. неконтролируемого) — ОР=2,36; 95% ДИ: 2,18-2,56, для тяжелой бронхиальной астмы — ОР=1,25; ДИ: 1,08-1,44. Аналогичные данные были получены для респираторных заболеваний, ССЗ, заболеваний печени, инсульта/деменции, других неврологических заболеваний, снижения функции почек, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, волчанка или псориаз) и других иммуносупрессивных состояний. Наличие злокачественных заболеваний крови, выявленных <5 лет назад, втрое повышало риск летальности от COVID-19, если же заболевание диагностировано >5 лет назад, то риск возрастал двукратно. Другие злокачественные новообразования (в основном те, что были диагностированы за последние годы), также повышали риск летального исхода от COVID-19 [9].

Курение и повышенный индекс массы тела рассматривались как факторы, ассоциированные со смертностью от COVID-19, однако анализ был затруднен из-за большого количества пропущенных данных, которые автоматически квалифицировались как отсутствие фактора риска. Тем не менее, была показана связь высокого уровня летального исхода от COVID-19 с более высокой степенью ожирения (индекс массы тела >40): с поправкой на все факторы (ОР=2,27; 95% ДИ: 1,99-2,58). Курение, как в настоящее время, так и в прошлом было связано с более высоким риском летальности в моделях, скорректированных по возрасту и полу, однако при включении в модель хронических респираторных заболеваний и степени социальной деградации эта связь нивелировалась [9].

Стоит отметить, что многие сопутствующие заболевания, в т.ч. ХОБЛ, рак легких и ССЗ являются болезнями, связанными с потреблением табака.

Курение табака и COVID-19

В ранних наблюдениях китайских исследователей показано, что COVID-19 наносит удар по дыхательной и сердечно-сосудистой системам, а курение, которое повышает риск респираторных инфекций, ХОБЛ, ССЗ и СД, ослабляет иммунную систему, делает пациентов более уязвимыми в отношении COVID-19, усугубляет тяжесть течения болезни и ухудшают прогноз [3, 11].

Эти исследования показали, что среди пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 доля курильщиков составляла 16,9%, доля бывших курильщиков — 5,2%, а среди пациентов с более легкими симптомами доля курящих в настоящее время составляла 11,8%, а бывших курильщиков — 1,3%. Кроме того, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, либо среди тех, кто нуждался в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в интенсивной терапии, либо среди тех, кто умер, 25,5% курили в настоящее время, а 7,6% курили в прошлом. В то же время, среди курящих 12,4% пациентов нуждались в ИВЛ, в интенсивной терапии, либо умерли, а среди никогда не куривших таковых было всего 4,7% [3].

По данным Liu W, et al., в группе пациентов, у которых COVID-19 прогрессировала, доля пациентов с курением в анамнезе была достоверно выше, чем в группе выздоровевших: 27,3% vs 3,0% ($\chi=9,291$, $p=0,018$). Наличие фактора курения в анамнезе в 14 раз увеличивало вероятность прогрессирования заболевания у инфицированных SARS-Cov-2 с отношением шансов (ОШ)=14,28; 95% ДИ: 1,58-25,00 ($p=0,018$) [12].

В опубликованном в журнале TID — Tobacco Induced diseases (Заболевания, вызванные табаком) за март 2020г систематическом обзоре “COVID-19 и курение” проанализированы 5 исследований, представляющих данные о статусе курения пациентов, инфицированных COVID-19. Анализ показал, что у курильщиков в 1,4 раза чаще имелись серьезные симптомы COVID-19 — ОР=1,4; 95% ДИ: 0,98-2,00; более того, курильщики примерно в 2,4 раза чаще поступали в отделение интенсивной терапии, нуждались в ИВЛ или умирали по сравнению с некурящими: ОР=2,4; 95% ДИ: 1,43-4,04 [13].

В противовес этой работе, в предварительном метаанализе Lippi G, et al. было показано, что активное курение не является значимым предиктором тяжести COVID-19, несмотря на заметную тенденцию к повышению риска заболевания. Работа, как и предыдущая, включала 5 исследований, часть из которых совпадала с публикациями из предыдущего анализа [14]. Однако приведенные данные были скудными и результаты в представленном анализе не были скорректированы с учетом других потенциально важных факторов, включая пол, возраст и сопутствующие заболевания.

Опубликованный недавно метаанализ, основанный на 15 исследованиях, показал, что у пациентов с ХОБЛ риск тяжелого течения COVID-19 составлял 63%, и был выше, чем у пациентов без ХОБЛ (33,4%): ОР=1,88; 95% ДИ: 1,4-2,4. Кроме того, наличие ХОБЛ в анамнезе ассоциировалось с более высоким уровнем летальности от COVID-19, который достигал 60%. Исследование также показало, что у 22% курильщиков и у 46% бывших курильщиков имелись тяжелые осложнения COVID-19. У курящих в настоящее время вероятность возникновения серьезных осложнений COVID-19 была в 1,45 раза выше, чем у бывших курильщиков и никогда не куривших; у курильщиков был и более высокий уровень летальности (38,5%) [15].

В другом систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований, включавших в общей сложности 11590 пациентов с COVID-19 и изучавших связь курения и прогрессирования COVID-19, было показано, что у 29,8% пациентов с анамнезом курения наблюдались осложнения по сравнению с 17,6% некурящих. Метаанализ выявил, что курение ассоциировано с осложнениями COVID-19 (ОШ=1,91; 95% ДИ: 1,42-2,59, $p=0,001$) — у курильщиков более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [16].

В метаанализе, включавшем 8910 пациентов с COVID-19 на трех континентах, Mehra MR, et al., продемонстрировали, что курение в настоящее время является независимым фактором риска летальности у госпитализированных пациентов (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,29-2,47) [17]. На сегодняшний день это самые крупные исследования, посвященные связи курения и COVID-19.

Однако у врачей и исследователей вызывал сомнение тот факт, что доля курящих среди госпитализированных пациентов была относительно низкой по сравнению с распространенностью курения в популяции. Например, в 10 исследованиях, проведенных в Китае, частота курения среди госпитализированных пациентов варьировала от 3,8% до 14,6%, тогда как среди китайского населения она составляет 27,7% (52,1% среди мужчин и 2,7% среди женщин). Низкая распространенность курения среди госпитализированных пациентов наблюдалась также в Корее и в США [16]. Анализ совокупных данных 11 исследований выявил относительно низкую частоту курения в настоящее время по сравнению с ожидаемой, скорректированной по полу и возрасту [18].

Причины этому могут быть самые разные и пока глубоко не изучались. Например, среди заболевших — большинство представители старшего возраста, а среди них распространенность курения в разы ниже, чем среди более молодых. Самые банальные причины — некачественно собранные данные о статусе курения, что было показано

в обзоре, включающем 67 наблюдательных исследований из разных стран. В 11 исследованиях не были указаны источники информации о статусе курения, а 52 исследования содержали большое количество пропущенных данных по статусу курения, которые автоматически причислялись к категории некурящих [19].

Следует учитывать, что все наблюдения собирались в условиях нарастающей эпидемии, когда регистрация различных факторов риска не является приоритетом. Кроме того, пациенты с тяжелыми симптомами COVID-19 могли отказаться от курения практически накануне госпитализации и, таким образом, быть зарегистрированными как “бывшие курильщики” несмотря на то, что, по определению Всемирной организации здравоохранения, бывшими считаются курильщики, бросившие курить минимум 6 мес. назад. В результате достоверной разницы между курильщиками/бывшими курильщиками и никогда не курившими в отношении положительных результатов тестирования SARS-CoV-2 не наблюдалось, также не было обнаружено различий в необходимости госпитализации по поводу заболевания. Только в 3 исследованиях “удовлетворительного” качества риск развития тяжелой формы COVID-19 у нынешних курильщиков был выше по сравнению с никогда не курившими: ОР=1,37; 95% ДИ: 1,07-1,75 ($p=0,01$). Результаты по смертности от COVID-19 среди нынешних и бывших курильщиков по сравнению с никогда не курившими, согласно данным этих 3 исследований, оказались противоречивыми [19]. Эти противоречия не остались незамеченными и сразу же послужили поводом для самых разнообразных спекуляций, в т.ч. и в средствах массовой информации, несмотря на подробный анализ экспертами и доказательства несостоятельности этих доводов [20]. Так, тут же стала обсуждаться теория о протективной роли никотина в отношении развития COVID-19.

Роль АПФ-2 в происхождении COVID-19

Вопрос о том, увеличивает или уменьшает курение сигарет риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжесть развивающегося острого респираторного синдрома, важен для понимания биологических механизмов, оценки риска, лечения этого заболевания и разработки рекомендаций для общественного здоровья. Потребителями табака во всем мире являются >1,1 млрд чел. [21], а COVID-19, вызываемый коронавирусом SARS-CoV-2, — это глобальная пандемия, затрагивающая большинство стран и территорий мира, поэтому важность изучения взаимосвязи между SARS-CoV-2 и курением не вызывает сомнений. В отсутствие весомых эпидемиологических исследований к диспуту подключаются молекулярные биологи и нейрофизиологи.

Взаимосвязь между курением и инвазивностью SARS-CoV-2 в действительности сложная и противоречивая. Ранее считалось, что курение снижает активность рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [22], через который, как теперь известно, SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина. Однако позднее было показано, что курение сигарет повышает активность этого рецептора, обеспечивающего связывание и коронавируса SARS-CoV, вызывающего SARS, и респираторного коронавируса человека NL638 и, тем самым, повышает риск развития коронавирусной инфекции [23, 24].

В работе Smith JC, et al. указывается на высокий уровень рецепторов АПФ-2 в дыхательных путях и эпителиальных клетках полости рта у курильщиков в отличие от никогда не куривших или бывших курильщиков. Авторы также обнаружили, что курение табака (выраженное в пачках/лет) вызывает зависимую от дозы активацию рецепторов АПФ-2, что продолжительное курение увеличивает экспрессию гена, кодирующего рецептор АПФ-2, и что отказ от курения приводит к снижению активности рецепторов АПФ-2 в легких. Методом многофакторной линейной регрессии было подтверждено, что курение в анамнезе является значимым предиктором уровня экспрессии гена рецептора АПФ-2 даже при коррекции на возраст, пол, расовую принадлежность и индекс массы тела пациента. По мнению авторов, эти результаты могут частично объяснить, почему курильщики особенно предрасположены к тяжелой форме инфекции SARS-CoV-2 и почему отказ от курения может снизить восприимчивость к коронавирусу. Кроме того, как утверждают авторы, активация рецепторов АПФ-2 при прекращении курения может быть обратимой [25].

В исследовании Leung JM, et al. впервые продемонстрировано повышение экспрессии гена рецептора АПФ-2 в дыхательных путях у курильщиков и пациентов ХОБЛ, что согласуется с результатами других исследований. Уровень экспрессии гена рецептора АПФ-2 достоверно коррелирует с показателями функции дыхания и обратно пропорционален уровню объема форсированного выдоха в 1-ю секунду. Статус курения также был в значительной степени связан с экспрессией гена рецептора АПФ-2: у курящих в настоящее время наблюдалась значительно более высокая экспрессия гена, чем у никогда не куривших, а у бывших курильщиков уровень экспрессии был между таковым у нынешних курильщиков и у лиц, никогда не куривших. Данные получены из 3 разных когортных исследований, что указывает на их надежность и возможность экстраполяции на популяцию [26]. Таким образом, активация АПФ-2 рецепторов может предрасполагать людей к повышенному риску коронавирусной инфекции, когда этот

рецептор используется для проникновения вируса в эпителиальные клетки. Это может частично объяснить повышенный риск вирусной инфекции дыхательных путей у активных курильщиков и вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ. Выявленные доза-эффект зависимости в указанных выше исследованиях имеют важное значение для оценки причинно-следственных связей.

Терапевтические перспективы

Считается, что рецептор АПФ-2, являясь молекулой адгезии для SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, может быть потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения развития фатальных инфекций. Выяснить, так ли это и что с этим делать — первостепенная задача исследователей. Если виновником худших исходов у курильщиков в этой пандемии является повышенная регуляция рецептора АПФ-2 в эпителии дыхательных путей, растворимый АПФ-2 может быть терапевтическим решением, считают ученые. Monteil V, et al. показали, что человеческий рекомбинантный растворимый АПФ-2 (hrsACE2) снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в инфицированных клетках Vero-E6 в 1000-5000 раз [27], а в модельных системах блокирует вызываемые SARS-CoV-2 инфекции органоидов клеток почек и сосудов. В настоящее время hrsACE2 находится на второй стадии испытания в Европе в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04335136). Будет ли такая терапия полезна для курильщиков и пациентов с ХОБЛ, у которых активность рецептора АПФ-2 в дыхательных путях повышена, а течение COVID-19 тяжелое с неблагоприятным прогнозом, еще предстоит определить. Однако данные о статусе курения должны собираться во всех выявленных случаях COVID-19, считают ученые.

“Никотиновая” гипотеза

В защиту теории о протективной роли никотина в отношении развития COVID-19 была выдвинута так называемая “никотиновая” гипотеза происхождения COVID-19. Эта гипотеза происхождения COVID-19 строится исключительно на основании наблюдений, указывающих на относительно низкую распространенность курения среди больных COVID-19 по сравнению с популяцией [28]. Авторы этой гипотезы выступают против общепринятой теории о значении усиленной регуляции АПФ-2 при повышенной восприимчивости к коронавирусу или тяжести COVID-19, утверждая, что активация АПФ-2, возможно, защищает от повреждения тканей, вызванного SARS-CoV-2. Возможные нейробиологические механизмы развития воспаления и большинство клинических характеристик тяжелого COVID-19 авторы пытаются объяснить нарушением регуляции холинергической

противовоспалительной системы. Они выдвигают гипотезу о том, что вирус может проникать в организм через нейроны обонятельной системы и что частицы вируса, в силу их возможного генетического родства с геномом нейротоксина змеиного яда, взаимодействуют с $\alpha 7$ -ацетилхолиновыми рецепторами ($\alpha 7$ nAChR), блокируя действие холинергического противовоспалительного пути, нарушая его способность контролировать и регулировать иммунный ответ. Это, в свою очередь, приводит к развитию цитокинового шторма, острой воспалительной реакции с поражением легких, острому респираторному дистресс-синдрому, нарушениям коагуляции и полиорганной недостаточности. Согласно данной гипотезе, COVID-19 вообще может оказаться заболеванием никотиновой холинергической системы, а никотин — потенциальным средством избавления от него. Согласно этим предположениям, никотин может поддерживать или восстанавливать функцию холинергической противовоспалительной системы и, таким образом, контролировать иммунный ответ и предотвращать вышеупомянутые реакции. Никотиновая гипотеза выдвигалась и в исследовании французских авторов [29]. Однако это только гипотеза, не подтвержденная какими-либо экспериментами и, тем более, клиническими доказательствами. Эксперты уже признали доводы, на которых эта гипотеза основана, несостоятельными [20].

Примечательно, что ведущие авторы обеих вышеуказанных публикаций имеют историю сотрудничества с табачной индустрией (<https://tobaccotactics.org/search-results/?q=Konstantinos%20Farsalinos>, https://exposetobacco.org/news/flawed-covid19-studies/#_ftn1 https://exposetobacco.org/news/flawed-covid19-studies/#_ftn1).

Потребление электронных сигарет

Все вышесказанное относится и к электронным системам доставки никотина — электронным сигаретам и продуктам нагревания табака, таким, как Iqos. Потребление электронных сигарет, вейпов, продуктов нагревания табака и других электронных продуктов доставки никотина, а также кальянов столь же опасно с точки зрения инфицирования SARS-CoV-2 и развития тяжелых последствий COVID-19, как и курение [30]. Электронные сигареты содержат такие химические вещества, как пропиленгликоль, глицерин и ароматизаторы, и эти химические вещества способны проникать глубоко в легочную ткань, повреждая ее, что опасно при инфекции COVID-19, также поражающей паренхиму легких [30].

Использование электронных сигарет подавляет активность генов иммунного и воспалительного ответа в клетках слизистых верхних дыхательных путей, причем, даже в большей степени, чем куре-

ние табачных изделий [31]. Поэтому независимо от того, производят ли курительные устройства пар или дым, они опасны с точки зрения развития инфекционного воспалительного поражения легочной ткани, как и обычные сигареты, и поэтому их нельзя рассматривать как “менее опасные” альтернативы курению [32].

Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) связывают “помолодевшую” статистику случаев COVID-19 в США с популярностью электронных сигарет и вейпинга среди молодых людей, как фактора, способного ухудшить состояние инфицированных. Приблизительно каждый 4-й подросток в США потребляет электронные сигареты, и FDA уже объявило подростковое использование этих продуктов общенациональной эпидемией, а CDC предупреждает об угрожающем жизни заболевании вейпингом под названием EVALI — “поражение легких, вызванное потреблением вейпов и электронных сигарет”. Поскольку доказано, что не только курение, но и вейпинг опасны для легких и дыхательных путей, эксперты считают, что потребление электронных сигарет, также может усугублять симптомы COVID-19 [33].

Возможность того, что вейпинг вызывает воспаление легких при инфекции SARS-CoV-2, все еще остается гипотетической, учитывая, что до настоящего времени ни в одном из эпидемиологических исследований нет указаний о распространенности вейпинга среди пациентов с COVID-19. Одна из причин — невысокая распространенность потребления электронных сигарет среди населения и, в частности, среди наиболее пожилой его части. В Китае из 10233 чел. в 5 городах в 2018г только 0,9% потребляли электронные сигареты в течение последних 30 сут., а среди лиц ≥ 65 лет — только из 0,2% vs 1,5% в возрастной группе 15-24 лет [4]. В США в 2016г из 32931 взрослого, включенного в национальное обследование состояния здоровья, 1,0% людей >65 лет были постоянными потребителями электронных сигарет по сравнению с 4,6% в возрастной группе 18-44 лет [34]. С одной стороны, пожилые пациенты чаще, чем молодые, попадающие в больницу с тяжелыми формами COVID-19, с меньшей вероятностью потребляют электронные сигареты. С другой стороны, у молодых возрастных групп, заболевание может протекать легко или вообще бессимптомно, и тогда никто не будет определять ни потребление электронных сигарет, ни наличие коронавирусной инфекции в условиях ограниченных ресурсов. Необходим качественный сбор данных, в т.ч. у амбулаторных пациентов с легкими формами COVID-19. Вполне возможно, что потребление электронных сигарет, подобно курению табака, может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания.

Заключение

Все имеющиеся в настоящее время факты свидетельствуют о том, что многое о COVID-19 еще неизвестно и многое еще предстоит понять, в т.ч. и роль курения в развитии и течении болезни. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение вопроса, с большим числом независимых исследований, без участия табачной промышленности и производителей электронных сигарет, с качественными данными и анализом с корректировкой результатов и учетом других факторов, потенциально значимых для прогрессирования заболевания. Кроме того, необходима регулярная регистрация статуса курения и потребления электронных сигарет во всех регистрах и клинических историях болезни. Однако уже сейчас очевидно, что курение связано с прогрессированием и тяжелыми исходами COVID-19. Как основной фактор риска бронхолегочных, сердечно-сосудистых, онкологических и других хронических заболеваний, курение делает пациентов более восприимчивыми и более уязвимыми в отношении развития COVID-19, усугубляя тяжесть болезни и ухудшая прогноз.

Кроме того, курение и потребление электронных сигарет способствуют распространению инфек-

ции: процесс курения подразумевает, что пальцы и, возможно, зараженные сигареты, соприкасаются с губами, что увеличивает вероятность передачи вируса через рот, а кальяны, нередко способствуют распространению разного рода инфекций, и не только коронавирусов. Даже при использовании одноразовых мундштуков, которые, тоже далеко не стерильные и не всегда в наличии, есть еще шланги, внутри которых активно размножаются разного рода бактерии и вирусы, включая туберкулезную палочку и COVID-19 [35].

Таким образом, несмотря на все противоречия, имеющиеся сведения достоверно подтверждают следующее: курение табака опасно и вредно для здоровья, в особенности в условиях глобальной вирусной пандемии, и на сегодняшний день нет каких-либо доказательств, свидетельствующих о том, что курение защищает от COVID-19. По рекомендациям экспертов, отказ от курения — неотъемлемая часть борьбы с COVID-19.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak <https://www.who.int>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi:10.1111/all.14238.
- Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139:715-23. doi:10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
- 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.
- Cattaruzza MS, Zagà V, Gallus S, et al. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature *Acta Biomed*. 2020;91(2):106-12. doi:10.23750/abm.v91i2.9624.
- The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv preprint* doi:10.1101/2020.05.06.20092999.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35. PMID: PMC7096724.
- Lawrence H, Hunter A, Murray R, et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza—Systematic review. *J Infect*. 2019;79(5):401-6. doi:10.1016/j.jinf.2019.08.014.
- Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 2020;133(9):1032-8. doi:10.1097/CM9.0000000000000775.
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. doi:10.18332/tid/119324.
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;S0953-6205(20)30110-2. doi:10.1016/j.ejim.2020.03.014.
- Alqahtani J, Oyelade T, Aldahir A, 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.
- Patanavanich R, Glantz S. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020;ntaa082, doi:10.1093/ntr/ntaa082.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J*. 2020. doi:10.1183/13993003.01589-2020.
- Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. (version 3) *Qeios*. 2020; ID: UJR2AW.4 doi:10.32388/UJR2AW.4.
- Gilmore A. Review of: Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. 2020; ID: 37F3UD Open Access CC BY Cite. doi:10.32388/37F3UD.

21. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
22. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(5):R895-R906.5. doi:10.1152/ajpregu.00099.2018.
23. Wang J, Luo Q, Chen R, et al. Susceptibility analysis of COVID-19 in smokers based on ACE2. Preprints. 2020;2020030078. doi:10.20944/preprints202003.0078.v.
24. Brake SJ, Barnsley K Lu W, et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med.* 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841.
25. Smith JC, Sheltzer JM. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.03.28.01367.
26. Leung J M, Yang Ch 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):200068. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
27. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004.
28. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system, *Toxicol Rep.* 2020;7:658-63. doi:10.1016/j.toxrep.2020.04.012.
29. Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for COVID-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios.* 2020; doi:10.32388/FXGQSB.2.
30. Miyashita L, Suri R, Dearing E, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur Respir J.* 2018;51(2): 1701592. doi:10.1183/13993003.01592-2017.
31. Martin EM, Clapp PW, Rebuli ME, et al. E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311(1):L135-44. doi:10.1152/ajplung.00170.2016.
32. McAlinden KD, Sohal SS, Sharma P. There can be smoke without fire: warranted caution in promoting electronic cigarettes and heat not burn devices as a safer alternative to cigarette smoking. *ERJ Open Research.* 2019;5:00114-2019. doi:10.1183/23120541.00114-2019.
33. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1589-98. doi:10.1056/NEJMoa1915314.
34. Bao W, Xu G, Lu J, et al. Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016. *JAMA.* 2018;319(19):2039-41. doi:10.1001/jama.2018.4658.
35. Information note on COVID-19 and NCDs-WHO, 23 March 2020. (In Russ.) Информационная записка: COVID-19 и НИЗ-ВОЗ, 23 марта 2020г. <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-and-ncds>.