

C.Z.U.: 617.98:578.834.1:616.24-036.12

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.46>

COMORBIDITATEA COVID-19 - BPOC: PARTICULARITĂȚI ȘI EVOLUȚIE

¹Anna MOSCOVCIUC, dr. în șt. med., conf. cercet.,¹Diana CONDRATCHI, cercet. științific,²Irina ȘINCARENCO, dr. în șt. biol., conf. univ.,¹Larisa PROCOPȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.,¹Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cercet.¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinăue-mail: anamoscovciuc@yandex.ru

Rezumat.

Potrivit studiilor BPOC în rândul persoanelor infectate cu SARS-CoV2 nu este o patologie concomitentă comună. Frecvența de depistare a BPOC printre bolile concomitente la pacienții cu COVID-19 este detectată mai rar decât în populație generală. Cu toate acestea, BPOC agravează evoluția infecției cu coronavirus, crescând riscul de rezultate nefaste ale bolii și a riscului de deces. Infecția cu coronavirus la pacienții cu BPOC evoluează mai sever în comparație cu alte boli concomitente și duce mai des la spitalizare în comparație cu alte boli concomitente. BPOC, fiind un factor de risc pentru COVID-19 sever, crește probabilitatea spitalizărilor repetate, transferurilor în secție de terapie intensivă și sporirea numărului deceselor.

Cuvinte cheie: COVID-19, BPOC, comorbiditate, SARS-CoV-2.

Summary. Comorbidity of COVID-19 - COPD: Characteristics and Evolution.

According to studies, COPD is not a common comorbidity among people infected with SARS-CoV2. The frequency of COPD detection among comorbidities in patients with COVID-19 is less frequent than in the general population. However, COPD worsens the course of coronavirus infection, increasing the risk of adverse outcomes and death. Coronavirus infection in patients with COPD is more severe compared to other comorbidities and more often leads to hospitalization compared to other comorbidities. COPD, being a risk factor for severe COVID-19, increases the likelihood of rehospitalizations, transfers to intensive care units and increased mortality.

Keywords: COVID-19, COPD, comorbidity, SARS-CoV-2.

Реферат. Коморбидность КОВИД-19 - ХОБЛ: характеристика и эволюция.

По данным исследований, ХОБЛ у лиц инфицированных SARS-CoV2, не является частой сопутствующей патологией. Частота выявления ХОБЛ среди сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 выявляется реже, чем в общей популяции. Однако ХОБЛ ухудшает течение коронавирусной инфекции, повышая риск неблагоприятных исходов заболевания и риск летального исхода. Коронавирусная инфекция у больных ХОБЛ протекает тяжелее по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями и чаще приводит к госпитализации по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. ХОБЛ, являясь фактором риска тяжелого течения COVID-19, увеличивает вероятность повторных госпитализаций, переводов в отделения интенсивной терапии и увеличения смертности.

Ключевые слова: КОВИД-19, ХОБЛ, коморбидность, SARS-CoV-2.

Introducere.

La sfârșitul anului 2019, a fost identificată o nouă infecție respiratorie acută cauzată de coronavirus din genul Betacoronavirus, numită SARS-COV-2, iar în martie 2020 au apărut date care indică apariția COVID-19 în majoritatea țărilor lumii [1]. Potrivit datelor OMS, 771 de milioane de persoane au fost infectate cu COVID-19 din 2020 până în octombrie 2023, iar peste 6,9 milioane de cazuri au fost fatale. O nouă infecție cu coronavirus a provocat o situație epidemiologică globală dificilă, devenind

o problemă la nivel mondial [2, 3]. Coronaviruşii sunt o familie de viruși ARN care provoacă leziuni ale tractului respirator superior și, mai rar, tractului gastrointestinal și altor organe. Cele mai periculoase pentru om, care provoacă sindrom respirator sever, sunt: SARS-COV-2, care a provocat o epidemie de sindrom respirator acut în 2002; MERS-COV în 2012 a provocat o infecție respiratorie severă și SARS-COV-2, care produce dezvoltarea pneumoniei interstițiale și a sindromului de detresă respiratorie acută [4, 5].

Scopul.

Analiza și sinteza literaturii pe specialitate privind particularitățile evolutive ale comorbidității COVID-19 - BPOC.

Material și metode.

S-au analizat rezultatele studiilor referitor BPOC și COVID-19. Totodată, în articol sunt reflectate principiile și particularitățile evolutive al comorbidității BPOC + COVID-19. Ca sursă de literatură științifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, MEDLINE, EMBASE, PubMed. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „BPOC”, „COVID-19”, „comorbiditate”, „SARS-COV-2”.

Rezultate și discuții.

Noua infecție cu coronavirus provoacă o gamă largă de procese patologice la om. Coronavirus SARS-COV-2 este o boală zoonotică, ale cărei simptome principale sunt insuficiența respiratorie și sindromul de detresă respiratorie [6]. Datele din literatură conchid că noul coronavirus folosește receptorii enzimei de conversie a angiotensinei pentru a pătrunde în celule II (ACE_2) de pe epiteliul mucoasei [7]. Receptorii ACE_2 se găsesc în cantități mari în membrana mucoasă a tractului respirator superior, plămâni, rinichi, inimă și glanda tiroidă. Pătrunderea virusului în celulă depinde de activitatea proteazei TMPRSS2 [8, 9, 10]. Atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate are loc hiperactivarea limfocitelor Th-1, Th-17, eliberarea masivă de citokine antiinflamatorii IL-1, IL-6, IL-8, IL-24, TNF-alfa, ce poate duce la detresă respiratorie acută - sindrom și afectarea severă a funcției pulmonare [11, 12]. În comorbiditatea COVID-19 și BPOC, severitatea modificărilor fibrotice în țesutul pulmonar este asociată cu producția de IL-6 și alte citokine antiinflamatorii [13]. O evoluție severă a COVID-19 este observată la persoanele care au o expresie ridicată a ACE_2 : în țesuturile persoanelor cu diabet zaharat, boli ale sistemului cardiovascular și bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) [14].

BPOC este una dintre cele mai frecvente boli respiratorii cronice, care se caracterizează prin inflamarea persistentă a căilor respiratorii și limitarea fluxului de aer, iar în unele cazuri, în prezența distrugerii țesutului pulmonar – emfizem. Pe măsura progresiei bolii, apare hiperinflația pulmonară, din cauza golirii incomplete a alveolelor – formarea capcanelor de aer. Evoluția progresivă a BPOC duce la afectarea perfuziei țesutului pulmonar, hipoxemie și hipercapnie. În BPOC, procesul patologic în tractul respirator inferior este ireversibil și progresiv [15, 16]. Prevalența BPOC în rândul celor infectați cu SARS-CoV2 nu este o patologie concomitentă comună. Frecvența de depistare a BPOC în șirul

bolilor concomitente la persoanele cu COVID-19 a fost detectată mai rar decât în populație generală [17, 18]. Potrivit GOLD, 2021 prevalența BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 rămâne scăzută [19]. Rezultatele publicate ale unei analize naționale efectuate în China în 2020 au arătat că BPOC a fost diagnosticată la 2% dintre persoanele diagnosticate cu COVID-19 [20]. Un alt studiu realizat în China, care a inclus 1009 pacienți cu COVID-19 diagnosticat în laborator, a constatat BPOC în 1,1% [21]. Lupia T. confirmă poziția incidenței scăzute a BPOC la pacienții cu COVID-19, conform căreia BPOC este diagnosticată la 2,9% dintre pacienții cu COVID-19 [22]. Date privind prevalența relativ scăzută a BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 au fost obținute în SUA – 5,1% [23]. O prevalență similară a BPOC (3%) s-a înregistrat la pacienții cu COVID-19 care solicitau asistență în instituțiile medicale din New York [24]. Datele prezentate din literatura străină și autohtonă menționează faptul că BPOC, deși nu este o patologie comorbidă comună cu COVID-19, în același timp agravează evoluția infecției cu coronavirus, în vederea agravării stării pacienților, la fel crescând riscul de rezultate nefaste ale bolii, toate împreună reducând calitatea vieții și speranța de viață. Savanții chinezi, la fel și studiile retrospective au demonstrat că dezvoltarea COVID-19 pe fondalul BPOC crește riscul de infecție severă de 5,97 ori [14, 25]. Date similare au fost obținute în studiile savanților italieni, confirmând influența BPOC ca patologie comorbidă care crește riscul de COVID-19 sever de aproape 5 ori [14, 25].

Rezultatele studiilor indică faptul că BPOC este un factor care influențează evoluția COVID-19 și duce la un rezultat nefavorabil al bolii. Principalele cauze patogene sunt exprimarea crescută a receptorilor ACE_2 , modificările răspunsului inflamator local și sistemic la pacienții cu BPOC, scăderea stării imunitare, clearance-ul mucociliar afectat și arhitectura bronșică [26, 43, 44]. O meta-analiză a unor autori italieni [26] confirmă, de asemenea, similitudinea rezultatelor obținute, indicând o creștere de cinci ori a severității bolii atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate [26, 27]. Date similare au fost obținute într-un studiu Zhao Q. et al. conform căruia prezența BPOC a condus la o evoluție mai severă (de aproape 4 ori) a COVID-19 [28]. O evoluție mai severă a COVID-19 a fost observată și la pacienții cu BPOC supraponderali [29]. Conform datelor prezentate în literatura de specialitate pentru COVID-19, frecvența BPOC ca boală comorbidă este descrisă mai puțin frecvent în comparație cu alte nosologii comorbide [30, 31]. Infecția cu coronavirus la pacienții cu BPOC este mai severă în comparație cu

alte boli concomitente și duce mai des la spitalizare în comparație cu alte boli concomitente [32, 33].

Un studiu realizat în Italia indică faptul că prezența BPOC ca patologie comorbidă crește riscul de COVID-19 sever de peste 5 ori, cu o incidență mai mare a spitalizării primare și reinternări cu 2,3% [34]. Un studiu care examinează rolul comorbidităților în COVID-19 a relevat o prevalență ridicată a BPOC (18%) în rândul pacienților internați [35]. Rezultatele unui studiu realizat în SUA au arătat că atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate, pacienții se confruntă cu spitalizări mai lungi în secții de boli infecțioase, o frecvență crescută a spitalizării în secții de terapie intensivă, o necesitate mare de ventilație mecanică și mortalitate spitalicească ridicată [36].

BPOC, fiind un factor de risc pentru COVID-19 sever, crește probabilitatea unui rezultat nefavorabil al bolii. Principalele puncte care contribuie la creșterea riscului de COVID-19 sever în BPOC sunt: modificările morfologice sub formă de emfizem; patologia comorbidă în BPOC, asociată în principal cu sistemul cardiovascular și endocrin.

Când BPOC și COVID-19 sunt comorbide, apar o serie de factori care contribuie la severitatea bolii: hipoxia; reducerea funcției de drenaj a plămânilor; afectarea epiteliului ciliat; sindrom bronho-obstructiv; formarea inflamației cronice; stresul oxidativ [32, 37].

Din datele prezentate reiese clar că, în ciuda prevalenței relativ mici a BPOC în timpul infecției cu SARS-CoV-2, această patologie comorbidă duce la o agravare semnificativă a evoluției bolii, spitalizare mai frecventă în secțiile de terapie intensivă și mortalitate ridicată intraspitalicească.

Într-un studiu realizat de Mehra M.R. din 9.000 de pacienți cu COVID-19, în combinație cu BPOC, numărul deceselor spitalicești a crescut de trei ori comparativ cu pacienții fără BPOC [38]. O meta-analiză a datelor din 11 studii, care au inclus 2002 de pacienți cu BPOC și COVID-19 confirmată în laborator, a arătat o creștere de patru ori a dezvoltării bolii severe și o creștere de două ori a deceselor [28, 39].

Rezultatele unei meta-analize efectuate de savanți chinezi indică faptul că rata globală de mortalitate din cauza COVID-19 a fost de 2,3%, în timp ce la pacienții cu o combinație de COVID-19 + BPOC – 6,3% [11].

Un studiu al impactului BPOC asupra rezultatului COVID-19 indică faptul că atunci când BPOC și COVID-19 sunt combinate, spitalizarea crește de 4 ori; în secția de terapie intensivă – de 1,35 ori; iar numărul deceselor de 2,47 ori [11].

Pe baza rezultatelor care au evaluat impactul BPOC asupra mortalității în COVID-19, s-a ajuns la

concluzia că BPOC, alături de hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și vârsta peste 65 de ani, se numără printre afecțiunile asociate cu un risc ridicat de deces [32, 40]. Analiza datelor și a studiilor publicate au relevat o relație între BPOC și COVID-19 sever. Combinația unei noi infecții cu coronavirus cu BPOC, înrăutățirea stării pacienților, duce la spitalizarea în secțiile de terapie intensivă, un nivel ridicat al deceselor și este astfel un predictor direct al rezultatelor adverse. O altă caracteristică a evoluției unei noi infecții cu coronavirus în combinație cu BPOC este sexul pacienților. Rezultatele rezumate ale mai multor studii indică caracteristici de gen în răspândirea și cursul COVID-19. Conform rapoartelor medicale obținute de la 552 de spitale situate în 30 de provincii din China, majoritatea pacienților (58%) erau bărbați. La bărbați, noua infecție cu coronavirus a fost diagnosticată mai des și a fost mai severă decât la femei [31, 41, 42].

Potrivit rezultatelor studiilor, pacienții cu BPOC au un prognostic mai rău după ce au suferit o nouă infecție cu coronavirus [45]. Studiile reflectă din ce în ce mai mult consecințele pe termen lung ale COVID-19. La marea majoritate a pacienților (80%), boala cauzată de noua infecție cu coronavirus a fost ușoară sau asimptomatică. Acești pacienți au primit tratament în ambulatoriu. În 20% din cazuri, evoluția (COVID-19 + BPOC) a fost mai gravă și a necesitat spitalizare, din care un sfert dintre pacienți au necesitat terapie intensivă [46].

La o serie de pacienți, după un anumit timp după îmbolnăvire cu COVID-19, indiferent de severitatea patologiei comorbide, au fost diagnosticate boli cronice stabilite anterior sau au fost diagnosticate pentru prima dată alte boli [47]. Potrivit OMS, fiecare a zecea persoană care a suferit de COVID-19 a prezentat complicații a diferitor organe și sisteme [48]. Conform datelor obținute, în timpul exacerbării patologiei concomitente (BPOC) după suportarea COVID-19, reinternările după externarea din spital au fost observate mai des (6,8%) decât în rândul celor internați inițial (2,9%) [34].

Concluzie.

BPOC ca patologie comorbidă la pacienții cu COVID-19 are un prognostic mai rău după contracararea infecției noi cu coronavirus. Conform rezultatelor studiilor publicate, în timpul pandemiei, proporția pacienților cu BPOC în rândul celor infectați cu SARS-CoV-2 a fost scăzută în comparație cu alte boli concomitente. În același timp, combinația BPOC cu COVID-19 crește riscul de evoluție severă, crescând frecvența spitalizărilor, adesea cu transfer în secții de terapie intensivă și sporirea deceselor.

Astfel, prezența BPOC la pacienții cu COVID-19 este un predictor direct al unui rezultat nefavorabil al COVID-19.

Bibliografie.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://data.who.int/>
3. 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):
4. Zhang, X.Y., Huang, H.J., Zhuang, D.L., et al. *Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2*. Infect Dis Poverty. 2020. 9(1). p.99.
5. Marcello, R.K., Dolle, J., Grami, S. et al. *Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System*. PLoS One. 2020 Dec 17;15(12):e0243027.
6. Huang, Y., Tan, C., Wu, J., et al. *Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase*. Respir. Res. 2020. 21(1). p. 163.
7. Beyerstedt, S., Casaro, E.B., Rangel, É.B. *COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARSCoV-2 infection*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021;40(5):905–919.
8. Saheb Sharif-Askari, N., Saheb, Sh. F., Alabed, M. et al. *Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. Version 2*. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2020; 18: 1–6.
9. 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.
10. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor*. Cell. 2020; 16:181(2): 271-280.
11. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The Lancet. 2020;395(10223):497-506.
12. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., et al. *Coronavirus infections and immune responses*. Journal of medical virology. 2020; 92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
13. Leask, A. *COVID-19: is fibrosis the killer?* Journal of Cell Communication and Signaling. 2020;14(2):255.
14. Wang, B., Li, R., Lu, Z., et al. *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*. Aging (Albany NY). 2020; 12 (7): 6049–6057.
15. Смирнова, М.И., Антипушина, Д.Н., Курехян, А.С. *Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике*. Профилактическая медицина. 2020; 23(8):37–44.
16. Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ “Хроническая обструктивная болезнь легких”, 2018. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
17. Павленко, В.И., Кулик, Е.Г., Нарышкина, С.В. *Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19*. Амурский медицинский журнал, 2021, nr. 1, pp. 11-17.
18. Yin, T, Li, Y, Ying, Y, et al. *Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors*. BMC Infect Dis. 2021 Feb 22;21(1):200. doi: 10.1186/s12879-021-05915-0.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *GOLD COVID-19 Guidance*. Available at: GOLD COVID-19 Guidance Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD (goldcopd.org).
20. Fang, X., Li, S., Yu, H., et al. *Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Aging (Albany NY). 2020. 12(13). P.12493-12503.
21. 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). P. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
22. Lupia, T., Scabini, S., Mornese, P.S. et al. *2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge*. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2020; 21: 22–27.
23. Goyal, P., Choi, J.J., Pinheiro, L.C. et al. *Clinical characteristics of COVID-19 in New York city: Multicenter study*. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (24): 2372–2374.
24. Argenziano, M.G., Bruce, S.L., Slater, C.L. et al. *Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series*. BMJ, 2020, vol. 369: m1996.
25. Svist, P.G., Torchinsky, N.V., Briko, N.I., et al. *Prevalence of bronchial asthma and COPD in comorbidity with COVID-19*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024; 23(1):66-76 (In Russ.).
26. Lippi, G., Henry, B.M. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Respir. Med. 2020. 167. P.105941.
27. Shchikota, A.M., Pogonchenkova, I.V., Turova, E.A., et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: topical issues*. Pulmonologiya. 2020; 30 (5): 599–608 (in Russian).
28. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R. et al. *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis*. J. Med. Virol. 2020; 92 (10):1915–1921.
29. Higham, A., Singh, D. *Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight*. Obesity (Silver Spring). 2020; 28 (9): 1586–1589.

30. Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., et al. *COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features*. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1; 201(11):1380-1388.
31. Guan, W.J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N. Engl. J. Med., 2020, Vol. 382, № 18. P. 1708–1720.
32. 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*. E Clinical Medicine. 2021; 33:100789.
33. Wu, F., Zhou, Y., Wang, Z., et al. *Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter, retrospective, observational study*. J. Thorac. Dis. 2020;12(5):1811–1823.
34. Somani, S., Richter, F., Fuster, V., et al. *Characterization of patients who return to hospital following discharge from hospitalization for COVID-19*. medRxiv. 2020.
35. Docherty, A.B., Harrison, E.M., Green, C.A. et al. *Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. BMJ. 2020; 369: m1985.
36. Sheikh, D., Tripathi, N., Chandler, T.R., et al. *Clinical outcomes in patients with COPD hospitalized with SARS-CoV-2 versus non-SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia*. Respir. Med. 2022 an; 191: 106714.
37. Zaryanova, E.A., Osipova, G.L., Osipova, V.V. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19*. Pulmonologiya. 2022; 32 (5): 755–762 (in Russian).
38. Mehra, M.R., Desai, S.S., Kuy, S., et al. *Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19*. N. Engl. J. Med., 2020; 382(25):e102.
39. Krayushkin, S.I., Ivakhnenko, I.V., Sushchuk, E.A., et al. *Management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in COVID 19 pandemic*. Medical alphabet. 2020; (19): 77–80.
40. Samoylov, K.V., Bukreeva, E.B., Boyarko, V.V., et al. *Features of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and cardiovascular comorbidity*. The Siberian Journal of Clinical and Exp. Med. 2022; 37(4):63–69.
41. 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.
42. Zhang, H., Tang, K., Fang, R., et al. *What dermatologists could do to cope with the novel coronavirus (SARS-CoV-2): a dermatologist's perspective from China*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020 May;34(5):e211-e212.
43. Condrățchi, D. *Optimizarea expertizei medico-sociale în bronhopneumopatia obstructivă cronică*. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2024. 31 p.
44. Moscovciuc, A., Simionica, I., Scalețchi, V., Șincarenco, I. *Bronhopneumopatia obstructivă cronică: interconexiunea genelor candidate ACE cu manifestări clinice de boală (sinteza de literatură)*. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences, 63(3), 271-275.
45. Emami, A., Javanmardi, F., Pirbonyeh, N., et al. *Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Arch Acad Emerg Med. 2020 Mar 24;8(1):e35.
46. Wu, Z., McGoogan, J.M. *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA 2020; 323 (13): 1239–1242.
47. Silva, A.B., Siqueira, S., et al. *Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms*. Viruses. 2021 Apr 18;13(4):700.
48. World Health Organization. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_cond. (6 October 2021).

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120102 Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice.