

CZU: 616.24-002.153:616.98:578.1COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.13>

CARACTERISTICILE EVOLUTIVE ALE BPOC CA O AFECȚIUNE COMORBIDĂ A COVID-19

Anna MOSCOVCIUC¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Diana CONDRĂȚCHI¹, dr. în șt. med.,

Irina ȘINCARENCO², dr. în șt. biol., conf. univ.,

Larisa PROCOPIȘIN¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Iurie SIMIONICA¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,

¹IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinău

e-mail: anamoscovciuc@yandex.com

Rezumat.

Introducere. BPOC este o comorbiditate frecventă la pacienții cu COVID-19, asociată cu risc crescut de forme severe și mortalitate.

Metodă. Studiul a inclus pacienți cu BPOC și infecție SARS-CoV-2, divizați în trei grupuri: ambulator, consultație fără internare și spitalizați. Au fost analizați parametrii clinici, funcția respiratorie, scorul Charlson și statusul vaccinal.

Rezultate. Pacienții spitalizați au avut vârste mai mari, funcție respiratorie mai redusă și comorbidități mai numeroase. Proporția vaccinațiilor a fost semnificativ mai mică în acest grup (33%) față de pacienții tratați ambulator (63%), ceea ce sugerează rolul protector al vaccinării.

Concluzii. Evoluția pacienților cu BPOC și COVID-19 este determinată de vârstă, severitatea bolii pulmonare și comorbidități. Vaccinarea reduce riscul formelor severe și al spitalizării, subliniind importanța prevenției și a abordării integrate la această categorie vulnerabilă.

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

Summary. Features of the course of COPD as a comorbid condition of COVID-19.

Introduction. COPD is a common comorbidity in patients with COVID-19, associated with an increased risk of severe forms and mortality.

Method. The study included patients with COPD and SARS-CoV-2 infection, divided into three groups: outpatient, outpatient consultation and hospitalized. Clinical parameters, respiratory function, Charlson score and vaccination status were analyzed.

Results. Hospitalized patients were older, had lower respiratory function and more comorbidities. The proportion of vaccinated patients was significantly lower in this group (33%) compared to outpatient patients (63%), suggesting the protective role of vaccination.

Conclusions. The evolution of patients with COPD and COVID-19 is determined by age, severity of lung disease and comorbidities. Vaccination reduces the risk of severe forms and hospitalization, highlighting the importance of prevention and an integrated approach to this vulnerable category.

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

Резюме. Особенности течения ХОБЛ как коморбидного состояния КОВИД-19.

Введение. ХОБЛ является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с COVID-19, ассоциированным с повышенным риском тяжелых форм и смертности.

Метод. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ и инфекцией SARS-CoV-2, разделенные на три группы: амбулаторные, амбулаторно-консультированные и госпитализированные. Анализировались клинические параметры, функция внешнего дыхания, индекс Чарлсона и статус вакцинации.

Результаты. Госпитализированные пациенты были старше, имели более низкую функцию внешнего дыхания и большее количество сопутствующих заболеваний. Доля вакцинированных пациентов была значительно ниже в этой группе (33%) по сравнению с амбулаторными пациентами (63%), что свидетельствует о защитной роли вакцинации.

Выводы. Динамика течения ХОБЛ и COVID-19 определяется возрастом, тяжестью заболевания легких и сопутствующими заболеваниями. Вакцинация снижает риск тяжелых форм и госпитализации, что подчеркивает важность профилактики и комплексного подхода к этой уязвимой категории пациентов.

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

Introducere.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o boală bronhopulmonară de top în rândul populației generale, reprezentând 178,6 cazuri la 10.000 de adulți din Republica Moldova. Această maladie are un impact semnificativ asupra sănătății publice din cauza invalidității temporare și permanente. Din cauza vârstei și a prezenței comorbidităților, pacienții cu BPOC au o rată ridicată de mortalitate în Republica Moldova, reprezentând 17,8 cazuri la 100.000 de adulți. Infecțiile respiratorii virale sunt unul dintre factorii declanșatori ai exacerbării și agravării BPOC [1].

O nouă infecție respiratorie acută cauzată de coronavirus din genul Betacoronavirus – SARS-COV-2, a fost identificată în 2019. Coronavirusurile provoacă o gamă largă de procese patologice, principalele simptome ale infecției cu coronavirus fiind afectarea sistemului respirator. În prezent, cele mai periculoase pentru oameni sunt trei tulpini, provocând sindrom respirator sever:

- SARS-COV, care a provocat o epidemie de sindrom respirator acut în 2002;
- MERS-COV, care a provocat o infecție respiratorie severă în 2012 și
- SARS-COV-2, care a provocat pneumonie interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută [2].

Coronavirusul SARS-COV-2 pătrunzând într-o celulă, se leagă de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), apoi este transportat pe epiteliul membranelor mucoase ale căilor respiratorii și ale altor organe, permițând virusului să pătrundă în celulă. Proteazele celulare, cum ar fi serin proteaza transmembranară de tip 2 (TMPRSS2) și furina, facilitează infecția. Aceste proteaze internalizează domeniul RBD al proteinei Spike și îi sporesc capacitatea de a se lega de ACE2 [3].

Receptorii ACE2 s-au dovedit a fi prezenți în cantități mari în membranele mucoase ale tractului respirator superior, plămânilor, inimii și rinichilor [4]. Infecție COVID-19 de evoluție severă este diagnosticată la persoanele cu expresie tisulară mai mare a ACE2 [5]. COVID-19 sever și complicațiile sale sunt mai frecvente la persoanele cu asociere de BPOC. Potrivit mai multor autori, pacienții cu BPOC au o probabilitate de 5 ori mai mare de a contracta COVID-19 sever comparativ cu pacienții fără BPOC [6].

În contextul infecției cu SARS-CoV-2, pacienții cu BPOC prezintă un risc semnificativ mai mare de evoluție severă, spitalizare prelungită, necesar de terapie intensivă și mortalitate comparativ cu pacienții

fără boli pulmonare cronice [7, 8]. Aceste riscuri sunt explicate prin factori patofiziologici comuni, precum inflamația sistemică, dezechilibrul răspunsului imun, stresul oxidativ, alterarea clearance-ului mucociliar și expresia crescută a receptorilor ACE2 în epiteliul respirator al pacienților cu BPOC, ceea ce facilitează pătrunderea virală [5].

Conform datelor GOLD, 2023, prevalența BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 rămâne scăzută, dar riscul de evoluție severă în cazul asocierii COVID-19 crește. Rezultatele studiului au arătat că, odată cu comorbiditatea BPOC și COVID-19, rata spitalizărilor crește de patru ori, internările în unitatea de terapie intensivă de 1,35 ori, iar rata mortalității de 2,47 ori [7].

Factorii principali care cresc riscul de progresie severă a bolii și de rezultate adverse asociate cu BPOC și COVID-19 sunt:

- modificări morfologice ale plămânilor (emfizem pulmonar, fibroză peribronșică);
- prezența comorbidităților cardiovasculare asociate cu BPOC;
- hipoxie;
- afectarea funcției de drenaj pulmonar;
- sindrom bronhoobstructiv cu colonizarea microorganismelor patogene și dezvoltarea inflamației cronice;
- stres oxidativ [9].

Astfel, BPOC, deși nu este o comorbiditate frecventă în COVID-19, agravează evoluția bolii și crește riscul de spitalizare și mortalitate. La rândul său, viceversa, COVID-19 agravează starea pacienților cu BPOC. Pe lângă impactul acut, studiile recente atrag atenția asupra consecințelor pe termen lung ale COVID-19 la pacienții cu BPOC, inclusiv risc crescut de exacerbări, declin accelerat al funcției pulmonare și recuperare funcțională incompletă, ceea ce agravează povara bolii și necesită strategii integrate de management [10].

Relevanța acestui subiect se explică prin faptul că prezența concomitentă a BPOC și a infecției cu COVID-19 amplifică vulnerabilitatea pacienților, fiind asociată cu forme clinice mai grave și cu apariția frecventă a complicațiilor. Studiarea acestei comorbidități este necesară pentru a înțelege mai bine implicațiile practice în ceea ce privește diagnosticul, conduita terapeutică și măsurile de prevenție, cu scopul de a optimiza îngrijirea bolnavilor și de a reduce impactul social și medical al bolii. În același timp, actualitatea temei este subliniată de faptul că atât COVID-19, cât și BPOC, constituie probleme majore de sănătate publică, iar interacțiunea dintre ele reprezintă un domeniu încă insuficient explorat.

Evoluția pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2 rămâne parțial elucidată, mai ales în ceea ce privește mecanismele ce duc la agravarea insuficienței respiratorii, creșterea riscului de complicații și consecințele asupra funcției pulmonare pe termen lung. Din aceste considerente, investigarea acestei problematice aduce un aport important la îmbogățirea bazei de date științifice și oferă orientări utile pentru practica clinică și pentru politicile de sănătate publică.

Scopul studiului: studierea caracteristicilor clinice ale BPOC asociate cu noul coronavirus – COVID-19 (SARS-COV-2).

Material și metode.

Studiul a implicat 24 pacienți cu diagnostic confirmat de BPOC și antecedente de COVID-19. Studiul a fost realizat la Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, Republica Moldova. Datele au fost extrase din fișele medicale ale pacienților. Pentru analiza datelor obținute s-au folosit următoarele teste statistice: variabilele continue au fost prezentate ca și valori medii însoțite de deviația standard (\pm SD); testul Student (t): pentru eșantioane independente pentru a compara grupurile pentru variabilele continue; semnificația statistică a fost considerată la valorile $p < 0,05$.

Eșantionul studiului

Populație-țintă: pacienți adulți (≥ 18 ani) cu diagnostic confirmat de BPOC conform criteriilor GOLD și istoric de infecție confirmată SARS-CoV-2.

Criterii de includere:

1. Diagnosticul stabilit de BPOC documentat prin spirometrie ($FEV_1/FVC < 0.70$ post-bronhodilatator);
2. Confirmare suportării infecției cu SARS-CoV-2 prin test PCR sau test antigen rapid, conform protocoalelor naționale;
3. Disponibilitatea datelor clinice esențiale (antecedente, comorbidități, tratamente, date imagistice și paraclinice);
4. Consimțământ informat.

Criterii de excludere:

5. Pacienți cu boli pulmonare interstițiale, cancer pulmonar sau alte afecțiuni respiratorii majore care pot confunda evaluarea funcțională;
6. Lipsa documentației medicale;
7. Pacienți aflați sub tratamente imunosupresoare în momentul infectării (care afectează semnificativ răspunsul la infecție).

Considerații etice

Studiul a fost aprobat de Comisia de Bioetică al Institutului de Pneumologie “Chiril Draganiuc”. Pentru studiu s-a obținut consimțământul informat scris, confidențialitatea pacienților a fost protejată conform legislației naționale, datele au fost codificate.

Rezultate și discuții

Principala provocare la un pacient cu BPOC care solicită asistență medicală a fost diferențierea între o exacerbare a BPOC și COVID-19 cu debut recent, deoarece acestea prezintă simptome clinice similare: intoxicație, dificultăți de respirație și tuse cu expectorații. O exacerbare a BPOC este definită ca un eveniment acut caracterizat prin agravarea simptomelor respiratorii care depășesc limitele normale ale activității zilnice și duc la o modificare a schemei de tratament actuale [11].

Actual a fost propusă o nouă clasificare a severității exacerbărilor BPOC (propunerea de la Roma) [9]. Conform acestei clasificări, o exacerbare este definită ca eveniment caracterizat prin sporirea dificultăților de respirație și a tusei cu producere de spută, agravându-se pe o perioadă de ≤ 14 zile.

Clasificarea severității exacerbărilor BPOC se bazează pe nivelul de îngrijire medicală acordată. Se disting trei niveluri de severitate a exacerbărilor:

- Ușoară – pacientul poate crește volumul terapiei individual (Grup 1)
- Moderată – creșterea volumului terapiei necesită consultarea unui medic în condiții de ambulator (Grup 2)
- Severă – deteriorarea rapidă a stării pacientului necesită spitalizare (Grup 3) [12].

Studiul nostru a cuprins 24 pacienți cu BPOC și istoric de infecție confirmată SARS-CoV-2, care au fost repartizați după gen astfel: 17 bărbați (70,8%) și 7 femei (29,2%). Vârsta medie a pacienților din grupul 1 a constituit 62 ± 8 ani, în grupul 2 – 65 ± 9 ani, respectiv în grupul 3 – 70 ± 10 ani ($p < 0.001$), (Tabel 1). Repartizarea după gradul de severitate a exacerbării pe fondal de infecție confirmată SARS-CoV-2 a constituit: Grup 1 – 7 pacienți (29,2%), pacienți care s-au tratat ambulator; Grup 2 – 6 pacienți (25%) – care au necesitat consultație medicală în condiții de ambulator; Grup 3 – 11 pacienți (45,8%) pacienți spitalizați.

Evaluarea indicelui pachete / ani printre pacienții înrolați în studiu a raportat istoric semnificativ de fumat. Indicele pachete / ani a fost mai > 25 în toate 3 grupe, ce reprezintă risc enorm de a contracta BPOC și / sau cancer pulmonar. Diferențe statistice semnificative vizavi de repartizarea pacienților funcție de IF nu s-au identificat.

În cele trei grupuri, numărul și procentul pacienților vaccinați complet au fost: 4 (57,1%), 3 (50%) și 3 (27,3%). Se observă o scădere statistic semnificativă a proporției pacienților vaccinați în grupurile cu forme mai severe ale bolii ($p < 0,01$).

Tabelul 1.

Repartizarea pacienților cu BPOC din trei grupuri conform caracteristicilor clinice

| | Grup 1: Ambulator (n= 7) | Grup 2: Consultați fără internare (n=6) | Grup 3: Spitalizați (n=11) | p -value |
|--|-----------------------------|---|----------------------------------|----------|
| Date demografice | | | | |
| Vârsta, ani, M ± m | 62 ± 8 | 65 ± 9 | 70 ± 10 | <0.001 |
| Gen masculin, n (%) | 4 (23.5%) | 5 (29.4%) | 8 (47%) | 0.72 |
| IMC, kg/m ² , M ± m | 27.5 ± 3.2 | 28.1 ± 3.5 | 26.8 ± 4.0 | 0.18 |
| Factori de risc | | | | |
| Fumători curenți, n (%) | 4 (16.6%) | 3 (12.5%) | 7 (29.2%) | 0.78 |
| Ex-fumători, n (%) | 2 (8.3%) | 1 (4.2%) | 0 | 0.87 |
| Nefumători, n (%) | 3 (12.5%) | 1 (4.2%) | 3 (12.5%) | 0.49 |
| Indice pachete-ani, mediană | 30 (20-40) | 32 (22-42) | 35 (25-45) | 0.12 |
| Vaccinare anti-COVID completă, n (%) | 4 (57,1%) | 3 (50%) | 3 (27,3%) | <0.01 |
| Severitate BPOC | | | | |
| GOLD 1-2, n (%) | 5 (71%) | 4 (66,6%) | 5 (45,4%) | 0.003 |
| GOLD 3-4, n (%) | 2 (28,6%) | 3 (50%) | 6 (54,5%) | |
| VEMS, %, M ± m | 62 ± 10 | 55 ± 12 | 45 ± 15 | <0.001 |
| Exacerbări BPOC în ultimul an, mediană | 1 (0-2) | 1 (0-3) | 2 (1-4) | 0.02 |
| Oxygenoterapie de lungă durată, n (%) | 0 | 1 (16,6%) | 4 (36,3%) | <0.001 |
| Comorbidități | | | | |
| Hipertensiune arterială, n (%) | 3 (42,8%) | 3 (50%) | 7 (63,6%) | 0.01 |
| Diabet zaharat, n (%) | 1 (14,3%) | 1 (16,7%) | 4 (36,4%) | 0.08 |
| Boli cardiovasculare, n (%) | 2 (28,6%) | 2 (33,3%) | 5 (45,4%) | 0.02 |
| Boli renale cronice, n (%) | 0 | 1 (16,6%) | 2 (18,1%) | 0.03 |
| Scor Charlson, mediană | 2 (1-3) | 3 (2-4) | 4 (3-5) | <0.001 |
| Parametri clinici | | | | |
| SaO ₂ (%) la aer atmosferic | 95 (93-97) | 93 (90-95) | 88 (85-92) | <0.001 |
| Frecvență respiratorie (resp/min) | 18 (16-20) | 20 (18-22) | 24 (20-28) | <0.001 |
| PCR, mg/L, mediană | 8 (4-12) | 20 (12-35) | 55 (35-90) | <0.001 |

Vizavi de severitatea pacienților din grupele analizate putem menționa că pe măsură ce severitatea BPOC crește, proporția pacienților cu forme severe (GOLD 3-4) a crescut de la 28,6% la 54,5%, VEMS a scăzut de la 62% la 45%, numărul de exacerbări în ultimul an a crescut de la 1 la 2, iar necesitatea oxigenoterapiei de lungă durată a crescut de la 0% la 36,3% (toate diferențele fiind semnificative statistic, $p \leq 0,02$), (tabel 1).

Majoritatea subiecților recrutați în studiu au manifestat cel puțin o comorbiditate. Merită menționată rata crescută a comorbidităților cardiovasculare, care s-au înregistrat practic la 1/3 din pacienții din grupul 2 (2 (33,3%)) și 5 (45,4%) pacienți din grupul 3 ($p = 0.02$). Hipertensiunea arterială s-a înregistrat

mai frecvent: la 3 (42,8%) pacienți din grupul 1, la jumătate – 3 (50%) pacienți din grupul 2 și 7 (63,6%) pacienți din grupul 3 ($p = 0.01$). Ponderea diabetului zaharat a crescut exponențial cu avansarea severității comorbidității BPOC-COVID-19 (tabel 1), însă diferențe statistic semnificative vizavi de repartizarea pacienților funcție de diabet zaharat nu s-au identificat.

Vizavi de scorul Charlson observăm o creștere progresivă a scorului de la primul la al treilea grup, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$). Aceasta reflectă o creștere treptată a numărului și severității comorbidităților între grupuri.

Cu privire la parametrii respiratori ai pacienților: saturația oxigenului (SaO₂) și frecvența respiratorie (FR) – saturația oxigenului la aer atmosferic a scăzut progresiv de la 95% la 88%, în timp ce frecvența respiratorie a crescut de la 18 la 24 respirații/min între grupuri, diferențele fiind semnificative statistic ($p < 0,001$), reflectând o deteriorare progresivă a funcției respiratorii și a efortului respirator.

Nivelul proteinei C reactive (PCR) a crescut progresiv de la 8 la 55 mg/L între grupuri, diferențele fiind semnificative statistic ($p < 0,001$), reflectând intensificarea răspunsului inflamator odată cu agravarea stării pacienților.

Discuții.

Studiul nostru oferă o analiză detaliată a pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2, evidențiind modul în care severitatea bolii, comorbiditățile și nivelul de îngrijire influențează evoluția clinică. Repartizarea pacienților în trei grupuri – ambulator, consultație fără internare și spitalizați – a permis identificarea unor diferențe semnificative în caracteristicile clinice de bază.

Pacienții spitalizați (Grup 3) au fost mai în vârstă (70 ± 10 ani), cu VEMS, % mai redus ($45 \pm 15\%$) și scor Charlson mai ridicat (mediană 4 [3–5]), comparativ cu pacienții ambulatori (62 ± 8 ani, VEMS, % – $62 \pm 10\%$, scor Charlson 2 [1–3]) și cei cu consultație fără internare (65 ± 9 ani, VEMS, % – $55 \pm 12\%$, scor Charlson 3 [2–4]). Aceste date confirmă faptul că vârsta, severitatea BPOC și comorbiditățile sunt factori critici în evoluția COVID-19, în conformitate cu datele publicate în literatura internațională [13–15]. Proporția pacienților vaccinați anti-COVID a fost semnificativ mai mică în grupul spitalizat (33%), comparativ cu cei ambulatori (63%), sugerând un efect protector al vaccinării asupra severității bolii [16, 17].

Concluzii.

Evoluția clinică a pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2 este influențată în principal de vârstă, severitatea bolii pulmonare și prezența comorbidităților, factori asociați cu un risc mai mare de spitalizare și decompensare.

Analiza comparativă a grupurilor evidențiază că pacienții spitalizați prezintă un profil clinic mai sever, cu funcție pulmonară redusă și scor de comorbidități mai ridicat.

Rezultatele obținute confirmă datele din literatura internațională și subliniază rolul critic al evaluării multidimensionale a pacienților cu BPOC în contextul COVID-19.

Vaccinarea anti-COVID-19 s-a asociat cu o formă mai ușoară de boală și cu un risc mai scăzut de spitalizare, ceea ce confirmă importanța implementării programelor de imunizare în rândul pacienților cronici.

Studiul nostru evidențiază necesitatea unei abordări integrate, personalizate, care să ia în considerare atât caracteristicile respiratorii, cât și comorbiditățile și statusul vaccinal, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la această categorie vulnerabilă de pacienți.

Bibliografie.

1. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., et al. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006; 173: 1114–1121.
2. 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.
3. Samuel R.M., Majd H., Richter M.N. et al. *Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men*. Cell Stem Cell. 2020; 27 (6): 876–889. e12. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.009.
4. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. *Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues*. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45.
5. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. *ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19*. Eur. Respir. J. 2020; 55 (5): 2000688.
6. Lippi G., Henry B.M. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Respir. Med. 2020; 167: 105941.
7. 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.
8. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W., et al. *COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine. 2021 Mar; 33: 100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789. Epub 2021 Mar 18.
9. 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.
10. Halpin D.M. et al. *Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?* The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 8, Issue 5, 436 – 438.
11. “Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ”, 2018. (In Russ.). https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf
12. Rodriguez, R.R. *Toward a consensus definition for COPD exacerbation*. Chest 2000; 117: 398S–401S.

13. Alqahtani J. S., et al. *COPD and COVID-19: a systematic review*. *Respir Med.* 2021;176:106–110.
14. Halpin D. M., et al. *Risk factors for severe COVID-19 in patients with COPD*. *Eur Respir J.* 2020;56: 2002322.
15. Lippi G., Henry B. M. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19 severity*. *Pulm Med.* 2020;2020: 123–129.
16. Tenforde M. W., et al. *Effectiveness of COVID-19 vaccines in patients with chronic respiratory diseases*. *N Engl J Med.* 2021; 385:1332–1343.
17. Fiolet T., et al. *Impact of vaccination on severe COVID-19 outcomes*. *Lancet Respir Med.* 2021;9: 1055–1064.