



RELAXANDO.IT.RU/AIR

Qeios, CC-BY 4.0 · Article, April 21, 2020

Qeios ID: WPP19W.3 · <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3/13>

Низкий уровень заболеваемости у курящих пациентов с симптомами COVID-19

Аннотация

Важно:

Так как пандемия COVID-19 все еще находится на стадии развития, выявление прогностических факторов остается глобальной задачей. Курение было включено в группу эпидемиологических факторов риска, хотя это является весьма спорным фактом.

Цель:

Изучить взаимосвязь курения и предрасположенности к развитию инфекции SARS-CoV-2.

Участники исследования:

В данном исследовании была рассмотрена доля курильщиков среди пациентов больницы университета Франции с COVID-19: с 28 февраля 2020г по 30 марта 2020г амбулаторная группа пациентов, с 23 марта 2020г по 9 апреля 2020г стационарная группа.

Дизайн:

Доли курильщиков в обеих группах были сопоставлены с долей курильщиков в общей популяции Франции, установленных по результатам исследования в 2018, после стандартизации по полу и возрасту.

Результаты:

Стационарная группа состояла из 343 пациентов, средний возраст 65 лет: 206 мужчин (60,1%, средний возраст 66 лет) и 137 женщин (39,9%, средний возраст 65 лет), среди них курящих 4,4% (5,4% мужчин и 2,9% женщин). Амбулаторная группа состояла из 139 пациентов, средний возраст 44 года: 62 мужчины (44,6 %, средний возраст 43 года) и 77 женщин (55,4 %, средний возраст 44 года).

Количество курящих составляло 5,3% (5,1% мужчин и 5,5 % женщин).

Среди жителей Франции количество курильщиков составляло 25.4% (28.2% мужчин и 22.9% женщин). По сравнению с долей курильщиков в общей численности населения Франции со стандартизованными коэффициентами заболеваемости по полу и возрасту 0.197 [0.094 - 0.41] и 0.246 [0.148 - 0.408] соответственно, количество курящих было значительно ниже среди амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 (80,3% и 75,4% соответственно). Данное соотношение существенно не различалось между двумя группами ($P=0.63$).

Выводы и актуальность:

Данное перекрестное исследование амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19, дает веские основания предполагать, что у курильщиков вероятность развития симптоматической или тяжелой инфекции SARS-CoV-2 намного ниже, чем у населения в целом.

Введение

Поскольку пандемия COVID-19, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), все еще находится на стадии развития, выявление прогностических факторов остается глобальной задачей. На сегодняшний день, роль курения, как эпидемиологического фактора риска, не ясна. На начальном этапе было выявлено, что курение связано с неблагоприятным прогнозом COVID-19¹, хотя данный вывод остается спорным². Показатели распространенности курения среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, неоднородны и составляют от 1,4% до 12,5% (Таблица 1, ³⁻¹⁰). Тем не менее, среди населения Китая среднего возраста количество курильщиков в настоящее время остается поразительно низким (средний возраст 47.0 лет; в промежутке от 35.0 до 58.0; Guan и др.¹). Несмотря на данные результаты, невозможно сделать четкие выводы из доступных исследований COVID-19, поскольку не были учтены основные факторы, такие как возраст и пол. Кроме того, в данном исследовании участвовали в основном госпитализированные пациенты, и низкий процент курильщиков в настоящее время может быть связан как с высоким процентом пациентов с сопутствующими заболеваниями (курильщикам рекомендовано бросить курить), так и с тяжестью COVID-19. Это может привести к путанице. Чтобы обеспечить достоверные результаты сравнительного анализа населения, данные о доле курильщиков в популяции, используемые для сравнения, должны быть получены как можно ближе к моменту начала

пандемии COVID, и именно последние данные должны использоваться для анализа и пациентов с COVID-19, и населения в целом. По результатам последних общепопуляционных исследований в Китае (2015 год) сообщалось, что количество курящих мужчин составляло 52% и 2.5 % женщин ¹¹ .

Некоторое время назад Центр Контроля Заболеваний США опубликовал анализ текущего уровня курения среди пациентов с COVID-19 в США: 1,3% для всех пациентов с COVID-19, 1% для амбулаторных пациентов, 2% для пациентов, не госпитализированных в отделение интенсивной терапии и 1% - госпитализированных в отделение интенсивной терапии ¹²

Тем не менее, большая часть данных о стаже курения отсутствовала, и сравнение с общей совокупностью населения не проводилось.

Таблица. 1 Распространенность курящих пациентов среди пациентов с COVID-19

N (общее кол-во пациентов)	Средний возраст (год)	Пол(%) М/Ж	Страна	% курильщиков	% курильщиков среди общей популяции Франции, М/Ж (дата)	Вмешивающиеся в анализ факторы	№
1099	47	58.1/41.9	China	12.6	52%/2.5% (2015)	Нет разделения амбулаторных и стационарных пациентов, не учтен пол	1
191	56.0	62/38	China	6.0		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	3
41	49	73/27	China	7.0		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	4
52	59.7*	67/33	China	4.0		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	5
140	57	50.7/49.3	China	1.4		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	6
155	54	55.5/44.5	China	3.9		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	7
135	47	53.3/46.7	China	6.7		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	8
78	38	50/50	China	6.4		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	9
66	35	36/64	China	2		Только стационарные пациенты Пол и возраст контрольной группы неизвестны	10
7162	NA	NA	USA	1.3	15.6%/12.0% (2018)	Нет стандартизации по возрасту и полу - Высокий процент недостающих данных	12

*СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

Таким образом, гипотетический «защищающий от инфицирования SARS-CoV-2» эффект курения, в основе которого лежит низкий процент курильщиков среди зараженных, еще не определен. Чтобы точно оценить, связано ли курение с риском заражения симптоматической инфекцией SARS-CoV-2, был проведен сравнительный анализ показателей курящих пациентов с COVID-19 (деление по полу и возрасту, группа амбулаторных пациентов (впоследствии не были госпитализированы) и курильщиков, которые были зарегистрированы среди населения Франции в 2018 году.¹³

Материалы и методы Участники и дизайн

Данное перекрестное исследование посвящено изучению количества курящих среди пациентов с COVID-19, как среди госпитализированных пациентов (с тяжелыми симптомами COVID-19), так и среди амбулаторных пациентов (с не тяжелыми симптомами COVID-19). Текущая доля курильщиков сравнивалась с долей курильщиков среди населения Франции в качестве эталона после стандартизации по возрасту и полу. Подходящие для исследования пациенты - пациенты с подтвержденным COVID-19 в больнице APHP Pitié-Salpêtrière Hospital, Париж, Франция: стационарные пациенты, госпитализированные в медицинские учреждения, но не в отделения интенсивной терапии, и амбулаторные пациенты, проходившие лечение в инфекционных отделениях и которые не нуждались в госпитализации до конца острого периода инфекции. Были собраны данные стационарных пациентов, госпитализированных с 23 марта по 9 апреля 2020г, и пациентов, проходивших амбулаторное лечение с 28 февраля по 30 марта 2020г. Данное исследование проводилось методом наблюдения. Данные собирались в рамках оказания медицинской помощи при помощи анонимных опросных листов, поэтому в соответствии с законодательством Франции, включая Генеральный регламент о защите персональных данных (GDPR), информированное согласие пациента не запрашивалось. Данное исследование одобрено Этическим Комитетом университета Сорбонны (2020 - CER-2020-13).

Определения и собранные данные

Подтверждением наличия у пациента COVID-19 являлся положительный результат анализа ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени) мазков из носа и глотки. Был проведен сбор данных о стаже курения. Пациентов спрашивали, курят ли они сейчас

(если да, то уточняли частоту курения (регулярно или эпизодически), тип табачных продуктов, количество сигарет в день), курили ли в прошлом или не курили никогда. К курящим относятся те, кто сообщал о ежедневном курении или о количестве и частоте курения в течение дня сигарет (промышленного изготовления или самокруток) или других табачных продуктов (сигар, сигарилл, трубки, кальяна)¹³.

К курящим эпизодически относятся те, кто курит, но не каждый день. К бывшим курильщикам относятся те, кто курил постоянно или эпизодически в прошлом и бросил курить до начала исследования. Термин "абсолютно некурящие" относится к тем пациентам, которые никогда не курили.

Количество выкуренного табака было рассчитано с учетом следующего эквивалента: 1 сигара = 1 сигарилла = 2 сигареты.

В дополнение к стажу курения из медицинских карт были взяты следующие данные: возраст, пол, сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на течение болезни COVID-19, включая диабет, гипертензию, ожирение, сниженный иммунитет, респираторные заболевания (такие как ХОБЛ) и другие клинические проявления COVID-19.

Доля курильщиков в контрольной группе населения

Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости (SIR) рассчитывался на основе данных общей совокупности населения Франции. Последние данные о курильщиках среди французского населения были собраны в 2018 году (за 10 лет) с разделением по полу и возрасту при помощи опроса "Baromètre de Santé Publique France" и перекрестного телефонного опроса, проводимого ежегодно на репрезентативной двухуровневой выборке людей от 18 до 75 лет, проживающих в материковой части Франции¹³. В исследовании 2018 года участвовало 9074 человека. Последние данные были собраны с 10 января по 25 июля 2018 года, в которых использовались те же определения, для курящих, эпизодически курящих, курящих в прошлом и абсолютно не курящих, приведенные выше.

Статистический анализ

Описательный анализ был проведен отдельно по каждой группе (стационарные пациенты - амбулаторные пациенты). Качественные показатели приведены в числовом формате и в процентах, количественные - по среднему значению и в межквартальном диапазоне.

Качественные показатели амбулаторных и стационарных пациентов сравнивались по критерию хи-квадрата Пирсона или критерию точной вероятности Фишера (в зависимости от конкретного случая), количественные показатели по Т-критерию Вилкоксона. Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости (SIR) использовался для сравнения показателей курящих амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 с показателями курящих в контрольной группе населения, в данном случае общей совокупности населения Франции в 2018г.

Рассчитанный Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости и доверительный интервал 95% - разница между фактическим и предполагаемым количеством курящих пациентов с COVID-19 среди общего населения с разделением по полу и возрасту.

В основной анализ были включены данные всех пациентов; пациенты старше 75 лет, были отнесены к группе 65-75 лет для стандартизации, что для нашей гипотезы является консервативным подходом, поскольку текущие показатели курильщиков с возрастом уменьшаются. У 7 амбулаторных и 2 стационарных пациентов медицинские карты, а следовательно, и стаж курения, были недоступны. Последние пациенты не включены в основной анализ, так как стаж курения в анамнезе может быть не точным. Были проведены два анализа чувствительности, один из которых исключал пациентов старше 75 лет, а в другом учитывались показатели пациентов, у которых стаж курения не указан.

Результаты

Демографические и клинические характеристики

В данном исследовании участвовали 343 стационарных и 139 амбулаторных пациентов.

Демографические и клинические характеристики обеих групп приведены в *Таблице 2*.

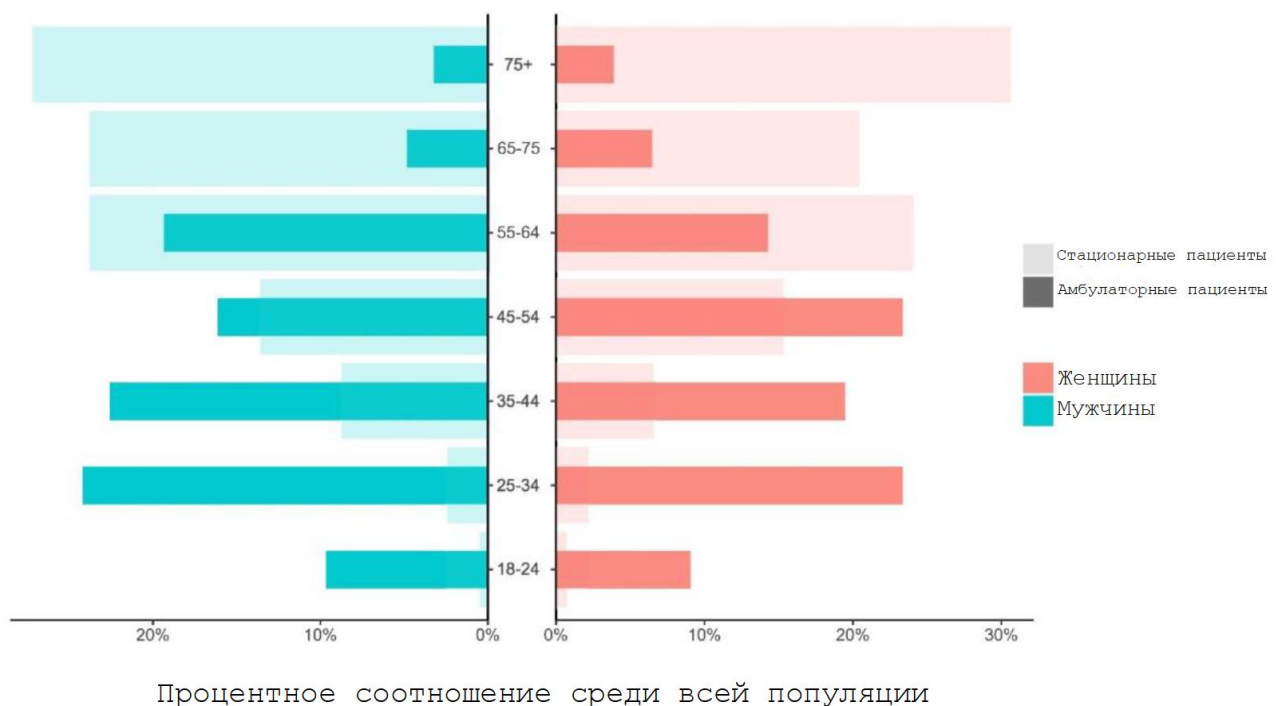
Стационарная группа состояла из 343 пациентов, средний возраст 65 лет: 206 мужчин (60.1%, средний возраст 66 лет) и 137 женщин (39.9%, средний возраст 65 лет).

Количество курящих составляло 4,4 (5,4% мужчин и 2,9% женщин).

Амбулаторная группа состояла из 139 пациентов, средний возраст которых составлял 44 года: 62 мужчины (44.6 %, средний возраст 43 года) и 77 женщин (55.4 %, средний возраст 44 года). Количество курящих составляло 5.3% (5.1% мужчин и 5.5 % женщин).

По данным других авторов[1], у стационарных больных часто наблюдались гипертензия (41,4%), сахарный диабет (27,7%), ожирение (14,4%) и иммунодефицит (17,8%), в то время, как ХОБЛ встречалась реже (7,9%). У амбулаторных больных некоторые сопутствующие заболевания встречались реже: гипертензия - 12.1%, (P<0.0001), диабет - 5.3% (P<0.0001), ожирение - 7.6% (P=0.045), иммунодефицит - 3.0 % (P<0.0001), ХОБЛ - 1.5% (P= 0.009).

Рисунок 1. Возрастно-половая пирамида стационарных и амбулаторных пациентов с COVID-19.



На *Рисунке 1* показано распределение амбулаторных и стационарных пациентов по возрасту, где видно, что амбулаторные пациенты были моложе, а стационарные - старше.

Темные и светлые заштрихованные гистограммы показывают количество амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 соответственно. На момент исследования количество курящих среди стационарных пациентов (4.4%) не сильно отличалось от количества курящих среди амбулаторных пациентов (5.4%; P= 0.67; *Таблица 2*).

Таблица 2. Клинические характеристики и стаж курения пациентов с COVID-19

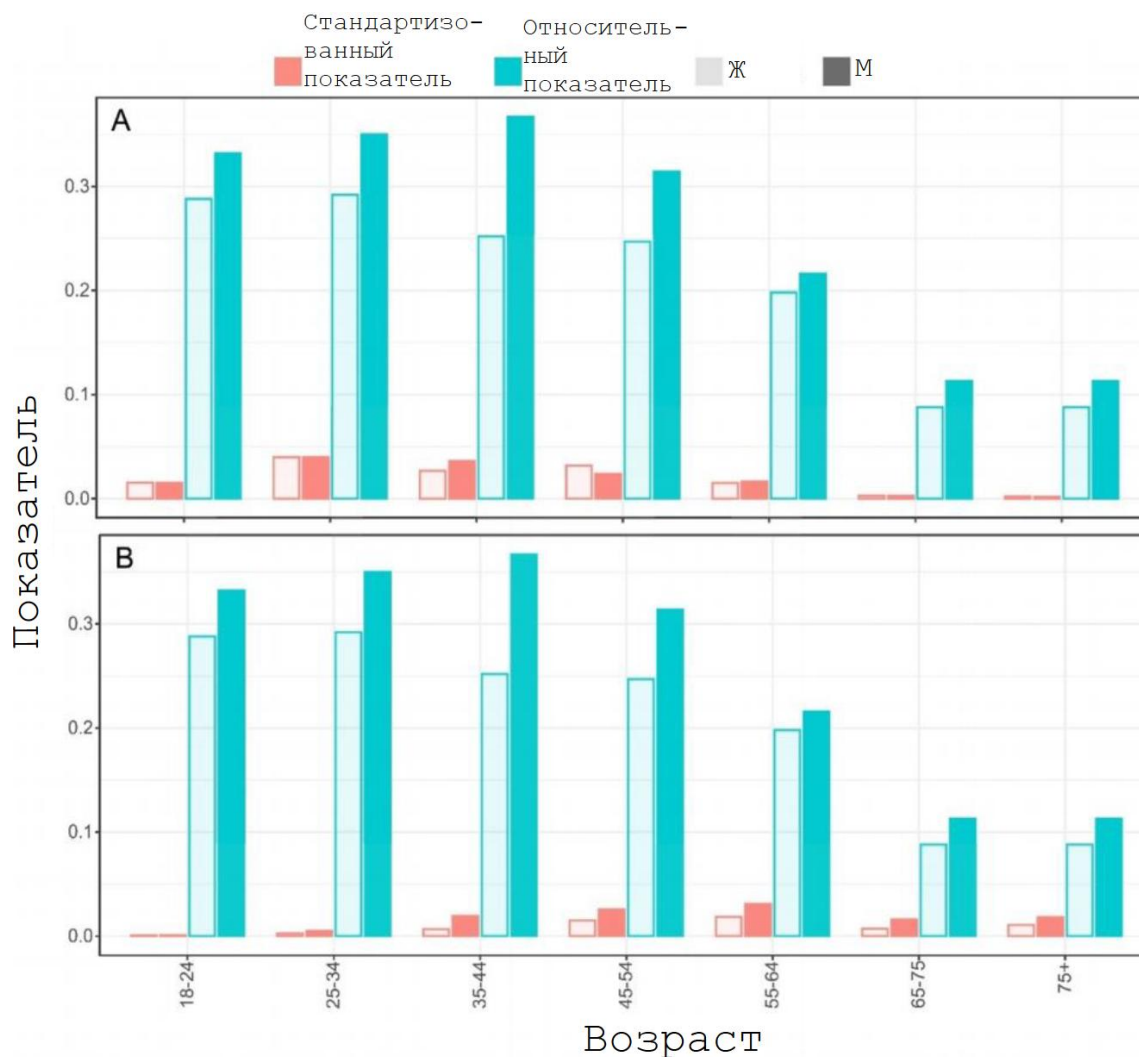
	Амбулаторные пациенты			Стационарные пациенты			Амбулаторные/ Стационарные пациенты Соотношение
	Кол-во мужчин(%)	Кол-во женщин(%)	Всего	Кол-во мужчин(%)	Кол-во женщин(%)	Всего	
Пациенты	64 (44.6)	76 (55.3)	139	206 (60.1)	137(39.9)	343	0.002
Средний возраст (МКИ)(год)	43 (32-55)	44 (32-54)	43 (32-55)	66 (54-76)	65 (55-79)	65 (54-77)	<0.0001
ПЦР +	64(100)	76(100)	139(100)	206(100)	137(100)	343 (100)	
Существующие патологии							
Высокое кровеное давление	9(15.3%)	7 (9.6%)	16(12.1%)	85 (41.3%)	57(41.6%)	142 (41.4%)	<0.0001
Диабет	4 (6.8%)	3(4.1%)	7 (5.3%)	54 (26.2%)	41 (29.9%)	95 (27.7%)	<0.0001
Ожирение	4 (6.8%)	6 (8.2%)	10 (7.6%)	29 (14.6%)	19(14.1%)	48(14.4%)	0.045
Иммунодефицит	3 (5.1%)	1 (1.4%)	4 (3.0%)	34(16.5%)	27(19.7%)	61 (17.8%)	<0.0001
ХОБЛ	2 (3.4%)	0 (0%)	2(1.5%)	18(8.7%)	9 (6.6%)	27 (7.9%)	0.0095
Курильщики							
Активно курящие	3 (5.1%)	4 (5.5%)	7 (5.3%)	11 (5.4%)	4 (2.95%)	15 (4.4%)	0.675
Эпизодическ и курящие	3(5.1%)	3(4.1%)	6 (4.6%)	5 (2.4%)	1 (0.75%)	6(1.8%)	0.103
Никогда не курили	21 (35.6%)	21 (28.8%)	42 (31.8%)	78(38.1%)	34 (25.0%)	112(32.8%)	0.831
Бывшие курильщики	32 (54.2%)	45 (61.6%)	77 (58.3%)	111 (54.1%)	97 (71.3%)	208 (61.0%)	0.595
Не учтено	3 (4.8%)	4 (3.9%)	7 (5.0%)	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	

Эпизодическое курение чаще наблюдалось среди амбулаторных пациентов, чем среди стационарных (4.6 против 1.8 %; P=0.10), но количество опрошенных пациентов было невелико.

Сравнение с общей совокупностью населения Франции

На *Рисунке 2* приведен Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости курящих пациентов с разделением по полу и возрасту. Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости составлял 0.197 [0.094 - 0.414] и 0.246 [0.148 - 0.408] у амбулаторных и стационарных пациентов соответственно.

Рисунок 2. Показатели заболеваемости и Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости курящих пациентов с COVID-19.



Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости амбулаторных пациентов не сильно отличался от Коэффициента стационарных пациентов ($P = 0.63$). Анализ чувствительности дал аналогичные результаты (см. доп. таблицы).

(А) для амбулаторных пациентов Общий Стандартизированный Уровень Заболеваемости составляет 26,87% [25,61-28,02] и Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости, рассчитанный как отношение наблюдаемого и ожидаемого числа случаев соответственно: 0.1973 [0.0941- 0.4139].

(В) для стационарных пациентов Общий Стандартизированный Уровень Заболеваемости и Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости составляет 17.85 % [16.89-18.89] и 0.2462 [0.1484-0.4083] соответственно.

Прозрачные гистограммы розового и голубого цвета представляют коэффициент ежедневно курящих женщин и мужчин соответственно. Количество сигарет, выкуриваемых ежедневно, представлено в *Таблице 3*. В 2018 году среднее количество употребляемых в день сигарет населением Франции составляло 13,0 сигарет, 14,0 сигарет для мужчин и 11,9 для женщин [13]. 2 из 7 амбулаторных и 5 из 15 стационарных пациентов употребляли большое количество сигарет в день - 20 или более (данные недоступны для 1 стационарного пациента).

Таблица 3. Ежедневное потребление сигарет в амбулаторных и стационарных условиях

	Пол	Возраст	Кол-во сигарет в день
OUT1	ВСЕ	47	5
OUT2	Ж	37	5
OUT3	Ж	25	<5
OUT4	М	27	5
OUT5	Ж	28	>=20
OUT6	М	55	>=20
OUT7	Ж	18	10
IN1	М	49	<5
IN2	Ж	57	>=20
IN3	М	48	NA (переведены в ОРИТ)
IN4	М	60	>=20
IN5	Ж	81	>=20
IN6	М	74	>=20
IN7	Ж	39	5
IN8	М	36	<5
IN9	М	66	10
IN10	М	31	5
INI 1	М	43	10
IN 12	М	64	8
IN13	М	61	15
IN 14	Ж	61	>=20
IN15	М	36	1

OUT – амбулаторные пациенты IN – стационарные пациенты

Выводы

Данное перекрестное исследование амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19, дает веские основания предполагать, что у курящих ежедневно вероятность развития симптоматической или тяжелой инфекции SARS-CoV-2 намного ниже, чем у населения в целом. Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 составлял 0.197 [0.094 - 0.41] и 0.246 [0.148 - 0.408] соответственно, что указывает на значительно более низкий уровень ежедневного курения - 80,3% и 75,4% амбулаторных и стационарных пациентов соответственно по

сравнению с общей совокупности населения Франции. Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости амбулаторных пациентов не отличался от Коэффициента стационарных, что свидетельствует о том, что защитный эффект курения распространяется на всех пациентов с симптомами (как тяжелыми, так и нетяжелыми).

Один из нерешенных вопросов заключался в следующем: "предотвращает ли курение заражение SARS-CoV-2 и влияет ли на тяжесть заболевания?"

Данное исследование является первым, которое включает анализ именно курящей группы амбулаторных пациентов с COVID-19 (нетяжелые случаи) и стационарных пациентов (тяжелые случаи). Фактически, все предыдущие исследования, кроме двух, в которых сообщалось о курении, включали только стационарных пациентов (*Таблица 1*).

К сожалению, в исследовании Guan¹ данные о курении не были разделены по группам для стационарных и амбулаторных пациентов, и в отчете ЦКЗ недоставало многих данных¹².

Следует отметить, что из-за низкого количества курящих участников данного исследования нельзя сделать вывод влияет ли ежедневное курение на тяжесть COVID-19. Однако Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости стационарных и амбулаторных пациентов не отличался. Кроме того, в данное исследование не были включены более тяжелые пациенты с COVID-19, госпитализированные в отделение интенсивной терапии.

Более масштабное исследование, включающее пациентов отделения интенсивной терапии, безусловно, поможет решить этот вопрос.

Поскольку данное исследование является срезовым, невозможно подтвердить причинно-следственную связь курения и тяжести COVID-19. Также невозможно определить, какой именно компонент табака защищает от COVID-19. Однако имеются научные данные, позволяющие предположить, что защитный эффект курения, скорее всего, обусловлен никотином.

Известно, что SARS-CoV2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) для проникновения в клетку¹⁴⁻¹⁶, и есть доказательства того, что никотин снижает экспрессию ACE2¹⁷, которая, в свою очередь, может снизить функцию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Предполагается, что SARS-CoV2 может изменить контроль никотиновых рецептора ацетилхолином.

Эта гипотеза может также объяснить, почему предыдущие исследования обнаружили связь между курением и тяжестью COVID-19^{1,9,10}. Поскольку больницы обычно вынуждают отказаться от курения и никотина во время

госпитализации, отказ от табака (никотина) может привести к высвобождению никотиновых рецепторов на клеточную мембрану из эндосом (количество рецепторов на мембране снижается за счет постоянной стимуляции никотином у курильщиков, и часть рецепторов инактивируется и погружается внутрь клетки; при прекращении употребления табака рецепторы возвращаются на мембрану) и к “эффекту отмены”, ответственному за ухудшение заболевания, наблюдаемое у госпитализированных курильщиков.

Данные выводы следует толковать с осторожностью, и мы осознаем их ограниченность.

Во-первых, исследование было проведено в 2020 году, и его результаты сопоставлены с данными общей совокупности населения Франции 2018 года. Однако маловероятно, что с середины 2018 года потребление табака во Франции резко сократилось.

Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости рассчитывался с учетом предположения, что исследуемая группа населения, проживающая на ограниченной территории вокруг парижской больницы, имеет те же привычки к курению, что и общая совокупность населения Франции. В действительности, уровень курения различается в разных социально-профессиональных группах и, следовательно, может различаться в разных географических районах.

Также следует отметить, что в данном исследовании участвовало большое количество медицинских работников, так как их проверяли при появлении симптомов сразу на рабочем месте, но их включили в амбулаторную группу, а не в стационарную (данные не показаны). Однако маловероятно, что низкий Стандартизованный Коэффициент Заболеваемости амбулаторной и стационарной групп зависит от места проведения исследования.

Недостаточное или чрезмерное информирование о привычках курения также может быть проблемой для исследований. Сообщалось, что стаж курения чаще регистрируется в медицинских картах пациентов с сопутствующими заболеваниями. Тем не менее, в данном исследовании мало недостающих данных о курении, и анализ чувствительности показал, что они не влияют на достоверность результатов.

В довершение всего, стаж курения оценивался только у пациентов с симптомами COVID-19, в то время как у значительной части инфицированных заболевание протекает бессимптомно¹⁸.

В заключение, результаты данного исследования показывают, что активные курильщики как среди амбулаторных пациентов (с менее серьезными

инфекциями), так и среди госпитализированных пациентов, могут быть защищены от симптоматического COVID-19.

Никотин и никотиновые рецепторы (не сигаретный дым как таковой, из-за которого умирает более 78000 человек ежегодно только во Франции) действительно могут быть вовлечены в патогенез вирусной инфекции, особенно тяжелой формы. Никотин может вводиться, например, внутривожно для возобновления защитного эффекта курения от инфекции SARS CoV2.

Список литературы

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
2. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. 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.
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020.
7. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M, Chen T, Song S, Ma Z, Chen X, Zheng R, Cao Q, Wang F, Zhang Y. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
8. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020.
9. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, Shuang W, Yan D, Jing L, Liu HG, Ming Y, Yi H. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020.
10. Liu J, Liu Ouyang PG, Hai sheng Wu, Peng Fu, Yu liang Chen, Dan Yang, Xiao yu Han, Yu kun Cao, Osamah Alwalid, Juan Tao, Shu yi Peng, He shui Shi, Fan Yang, Chuan sheng Zheng. Epidemiological, Clinical Characteristics and Outcome of Medical Staff Infected with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Analysis. *medRxiv* 2020.
11. Prevention CCfDCa. China Adult Tobacco Survey Report. Beijing, 2015. 2015.

12. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382-6.
13. Andler R, Richard JB, Guignard R, Quatremère G, Verrier F, Gane J, Nguyen-Thanh V. Reduction of daily smoking rate among adults: results from the 2018 santé publique france health barometer. *Bull Epidémiol Hebd* 2019; 15:271-7.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
15. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020.
16. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367:1444-8.
17. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315:R895-R906.
18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020.

Дополнительная таблица 1 Пациенты старше 75 лет не учитывались

Пол	Возрастная группа	Общий коэффициент	Ориентировочный коэффициент	Классовый коэффициент	Общий стандартизованный коэффициент [IC95%]	SIR [IC95%]	P	Общий коэффициент	Ориентировочный коэффициент	Классовый коэффициент	Общий стандартизованный коэффициент [IC95%]	SIR [IC95%]	P
Женщины	18-24	0.0000	0.288	0.0159	27.55	0.1429	<0.001	0.0000	0.288	0.0012	20.91	0.2744	<0.001
	25-34	0.0157	0.292	0.0414				0.0000	0.292	0.0036			
	35-44	0.0079	0.252	0.0278				0.0041	0.252	0.0093			
	45-54	0.0000	0.247	0.0331				0.0000	0.247	0.0213			
	55-64	0.0000	0.198	0.0156				0.0082	0.198	0.026			
	65-75	0.0000	0.088	0.0028				0.0000	0.088	0.0101			
Мужчины	18-24	0.0000	0.332	0.0157	[26.33 - 28.59]	[0.0595 - 0.3434]	<0.001	0.0000	0.332	0.0014	[19.8- 21.98]	[0.1625 0.4633]	<0.001
	25-34	0.0079	0.350	0.0413	0.0041	0.350		0.0072					
	35-44	0.0000	0.367	0.0376	0.0123	0.367		0.0271					
	45-54	0.0079	0.314	0.0247	0.0082	0.314		0.036					
	55-64	0.0000	0.216	0.0170	0.0123	0.216		0.0434					
	65-75	0.0000	0.113	0.0027	0.0082	0.113		0.0227					

Дополнительная таблица 2 (Стаж курения для 9 пациентов неизвестен, они включены в группу активных курильщиков)

Пол	Амбулаторные пациенты							Стационарные пациенты					
	Возрастная группа	Общий коэффициент	Ориентировочный коэффициент	Классовый коэффициент	Общий стандартизованный коэффициент [С95 %]	SIR [С95%]	P	Общий коэффициент	Ориентировочный коэффициент	Классовый коэффициент	Общий стандартизованный коэффициент [С95%]	SIR [С95%]	P
Женщины	18-24	0.0000	0.288	0.0145	26.66	0.3778	<0.001	0.0000	0.288	0.0008	17.85	0.2776	<0.001
	25-34	0.0144	0.292	0.0378				0.0000	0.292	0.0026			
	35-44	0.0144	0.252	0.0272				0.0029	0.252	0.0066			
	45-54	0.0072	0.247	0.0320				0.0000	0.247	0.0151			
	55-64	0.0072	0.198	0.0157				0.0087	0.198	0.019			
	65-75	0.0072	0.088	0.0032				0.0000	0.088	0.0072			
	>75	0.0072	0.088	0.0019				0.0029	0.088	0.0108			
Мужчины	18-24	0.0000	0.332	0.0143	[25.37 - 27.87]	[0.2238 - 0.6379]	0.0000	0.332	0.001	[16.9- 18.7]	[0.1726 - 0.4465]		
	25-34	0.0072	0.350	0.0378			0.0029	0.350	0.0051				
	35-44	0.0072	0.367	0.0370			0.0087	0.367	0.0193				
	45-54	0.0072	0.314	0.0226			0.0058	0.314	0.0256				
	55-64	0.0144	0.216	0.0186			0.0087	0.216	0.0309				
	65-75	0.0000	0.113	0.0024			0.0058	0.113	0.0161				
	>75	0.0072	0.113	0.0016			0.0029	0.113	0.0184				

СПИСОК АВТОРОВ:

Makoto Miyara^{1*}, Florence Tubach^{2*}, Valérie Pourcher³, Capucine Morélot-Panzini⁴, Julie

Pernet⁵, Julien Haroche⁶, Said Lebbah², Elise Morawiec⁷, Guy Gorochov¹, Eric Caumes³,

Pierre Hausfater⁵, Alain Combes⁸, Thomas Similowski⁴, Zahir Amoura^{6#}

Sorbonne Université, Inserm UMR-S 1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne-université, site Pitié-Salpêtrière, Département d'immunologie,

Sorbonne Université, Inserm UMR-S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne-Université, site Pitié- Salpêtrière, Département de Santé Publique, Unité de Recherche Clinique Pitié, CIC-1422, F75013, Paris, France

Sorbonne Université, Inserm UMR-S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne-Université, site Pitié- Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales

Sorbonne Université, Inserm, UMRS-1158 ; APHP, Groupe Hospitalier Universitaire APHP-Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (Département R3S), Paris, France

Sorbonne Université, GRC-14 BIOSFAST, UMR Inserm 1166, IHU ICAN, Service d'accueil des Urgences, Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne-université, site Pitié- Salpêtrière, Paris, France

Sorbonne Université, Inserm UMR-S 1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne-université, site Pitié-Salpêtrière, service de médecine interne 2

APHP, Groupe Hospitalier Universitaire APHP.Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (Département R3S), Paris, France

Sorbonne Université, Inserm, UMRS_1166-ICAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, APHP.

Sorbonne-université, Service de médecine intensive-réanimation, Institut de Cardiologie, site Pitié-Salpêtrière, F-75013 PARIS, France.*Contributed equally

#corresponding author: zahir.amoura@aphp.fr

zahir.amoura@aphp.fr