



УДК 616.233.002.-085

COVID-19 И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)
(Обзор литературы)

Нигматуллаева М.А., Тиллоева Ш.Ш.

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ **Резюме**

В обзорной статье объединены современные знания о происхождении, патогенезе, эпидемиологии, клинической и лабораторной диагностике, а также терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции; описана возможная взаимосвязь коронавирусной инфекции с бронхиальной астмой, а также вероятные варианты действия коронавирусной инфекции на тяжесть течения бронхиальной астмы собранные из публикаций специалистов РФ и исследователей различных стран.

Ключевые слова: коронавирусной инфекция, коронавирус, COVID-19, бронхиальная астма, пандемия

COVID-19 AND BRONCHIAL ASTHMA (CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS)
(Literature review)

Nigmatullayeva M.A., Tilloyeva Sh.Sh.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ **Resume**

The review article combines modern knowledge about the origin, pathogenesis, epidemiology, clinical and laboratory diagnostics, as well as therapy and prevention of new coronavirus infection; describes the possible relationship of coronavirus infection with bronchial asthma, as well as possible options for the effect of coronavirus infection on the severity of bronchial asthma collected from publications of specialists of the Russian Federation and researchers from various countries.

Keywords: coronavirus infection, coronavirus, COVID-19, bronchial asthma, pandemic

COVID-19 VA BRONXIAL ASTMA (KLINIK VA EPIDEMIOLOGIK JIHLAR)
(Adabiyotlar sharhi)

Nigmatullayeva M.A., Tilloyeva Sh.Sh.

Buxoro Davlat Tibbiyot Instituti, O'zbekiston

✓ **Rezyume**

Sharh maqolasida yangi koronavirus infeksiyasini kelib chiqishi, patogenezi, epidemiologiyasi, klinik va laboratoriya diagnostikasi, shuningdek davolash va oldini olish; koronavirus infeksiyasining bronxial astma bilan mumkin bo'lgan munosabatlari, shuningdek koronavirus infeksiyasining bronxial astma kasalligini kechish og'irligiga ta'sirining mumkin bo'lgan variantlari bo'yicha Rossiya Federatsiyasi mutaxassislari va turli mamlakatlar tadqiqotchilarining nashrlarida keltirilgan zamonaviy bilimlar birlashtirilgan.

Kalit so'zlar: koronavirus infeksiyasi, koronavirus, COVID-19, bronxial astma, pandemiya

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) относится к широко распространенным хроническим болезням органов дыхания (ХБОД). Согласно недавнему докладу Всемирной организации здравоохранения, число больных БА в мире составляет более 339 млн [1]. Эксперты прогнозируют увеличение числа больных БА к 2025 г. до 400 млн [2, 3].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19. На состоявшемся 26 марта Чрезвычайном саммите глав государств Группы 20 по COVID-19 генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус заявил: «Мы собрались, чтобы обсудить меры противодействия жесточайшему кризису нашего времени в области здравоохранения. Мы находимся в состоянии войны с вирусом, который грозит разрушить нашу жизнь, если мы не будем ему противостоять». Впервые о широком распространении нового коронавируса на территории Китайской Народной Республики (КНР) было заявлено в конце 2019 г. [4].

К началу 2020 г. подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях КНР. Более 80% случаев заболевания выявлено в Юго-Восточной части КНР, с эпицентром в провинции Хубэй. Национальная комиссия здравоохранения Китая сообщила подробности первых 17 смертей до 22 января 2020 г. [5]. 25 января 2020 г. было подтверждено в общей сложности 1975 случаев инфицирования COVID-19 в материковом Китае с общим числом смертей 56. С середины января 2020 г. инфекция, вызванная новым вирусом, стремительно распространилась по странам Азии, Америки, Европы и далее была зафиксирована на территории РФ.

Начиная с первого отчета от 7 января 2020 г., по данным PubMed [6], менее чем за 2 мес было опубликовано более 200 работ по вопросам вирусологии, эпидемиологии, этиологии, диагностики и лечения COVID-19.

Возбудителем стал вирус нового типа из семейства РНК-содержащих коронавирусов. Впервые об этом заявил научный сотрудник Инженерной академии Китая Сюй Цзяньцзян, возглавлявший группу по оценке результатов тестирования патогенных микроорганизмов.

Coronaviridae (CoV) – одни из основных патогенов как человека, так и позвоночных, имеющих различный спектр хозяев и широкий тканевый тропизм. Среди данного семейства выделяют несколько групп инфекционных агентов, которые вызывают заболевания от легких форм воспаления верхних дыхательных путей до тяжелых (в редких случаях) у детей и являются непосредственно опасными для человека – это вирусы HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NKU1 и вирус SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, первый случай заболевания которой был зарегистрирован в 2002 г.; вирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (англ. Middle East Respiratory Syndrome, - MERS), вспышка которого произошла в 2012 г. в Саудовской Аравии.

После расшифровки генома [7], сделав его общедоступным для научного сообщества, Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 февраля 2020 г. ВОЗ официально утвердила название новой инфекции – COVID-19 (аббревиатура от англ. COrona VIRUS Disease 2019 – тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 Coronavirus disease 2019) [8].

С момента своего открытия вирус распространился более чем в 210 странах мира, вызвав тысячи смертей, и оказал огромное влияние на их системы здравоохранения и экономику.

В условиях пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) врачи столкнулись с трудностями диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы, в том числе бронхиальной астмы (БА) [1, 14, 16, 36, 37], которой страдают более 300 млн пациентов во всем мире [32]. В свете этой уникальной медицинской проблемы клиницисты в каждом конкретном случае вынуждены принимать решение о выборе компонентов базисной терапии или терапии по требованию у больных впервые выявленной БА, о возможности продолжения лечения пациентов с уже имеющимся диагнозом БА рекомендованными лекарственными препаратами [2, 4, 5, 37], а также в случаях сочетания БА и COVID-19.

Влияние бронхиальной астмы на риск развития COVID-19

Данные, полученные в Китае в начале пандемии, не свидетельствовали о более высоком риске развития COVID-19 у больных с БА. Было проведено несколько клинических разборов, посвященных оценке сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 старше 18 лет, проходивших лечение в стационаре, однако БА не была включена в перечень учитываемой сопутствующей патологии, поэтому ее связь с COVID-19 не могла быть достоверно установлена [26, 62]. Guan W. J. et al. представили данные национального регистра, включавшего 1 590 случаев COVID-19 в Китае, согласно которым ни один из пациентов не имел БА [35]. По результатам исследования, проведенного Li X. et al. в Ухане, среди 584 пациентов с COVID-19 БА в качестве сопутствующего заболевания встречалась значительно реже (0,9%) по сравнению с общей популяцией (6,4%) [45]. В исследовании, включившем 290 пациентов с подтвержденным COVID-19, Zhang J. J. et al. также обнаружили очень низкую распространенность БА, которая составила 0,3% [62]. Кроме того, Zhang J. J. et al. провели анализ 140 клинических случаев COVID-19, ни у одного из пациентов не выявлено БА или других аллергических заболеваний. Это явилось основанием предполагать, что данная патология не является фактором риска возникновения COVID-19 [63]. В системном обзоре 12 760 случаев COVID-19 Khan M. et al. выявили сопутствующую БА у 1,4% [41]. В подтверждение вышеупомянутых результатов, коморбидная БА не обнаружена ни у одного из 99 пациентов с COVID-19 в исследовании, представленном Chen N. et al., а также среди 138 больных, обследованных Wang D. et al. [19, 59].

Однако в других исследованиях, проведенных за пределами Китая, результаты которых описаны ниже, показана более высокая распространенность БА среди пациентов с подтвержденным COVID-19. Недавно проведенные в США и Великобритании исследования выявили повышенную встречаемость БА среди госпитализированных больных старше 18 лет с COVID-19 [15, 25]. В работе Chhiba K. D. et al. сопутствующая БА обнаружена у 220 (14%) из 1 526 пациентов с COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом наличие БА не повышало риск госпитализации данных больных [20]. Опубликованные Центром по контролю и профилактике заболеваний результаты исследования, включавшего пациентов с подтвержденным COVID-19 из нескольких больниц по всей территории США, показали, что 27,3% больных COVID-19 в возрасте от 18 до 49 лет имели сопутствующую БА, в то время как заболеваемость БА в общей популяции составляет 8,9% [22, 31]. Однако не указано, являлась ли БА аллергической или неаллергической по своей этиологии [39]. Zhu Z. et al., анализируя данные 492 768 пациентов биобанка Великобритании, выявили, что больные БА имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19. При этом не установлено значимой связи между наличием аллергической астмы и тяжелым течением COVID-19 [65]. В Страсбурге, Франция, по данным Grandbastien M. et al., из 106 госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование, БА страдали 23 [34].

В 9 больницах Сиэтла Bhatraju P. K. et al. был проведен анализ 24 клинических случаев COVID-19, из которых 3 (14%) пациента имели сопутствующую БА [15]. БА явилась четвертой по распространенности сопутствующей патологией (14% случаев) среди 16 749 госпитализированных больных в Великобритании, вошедших в исследование, представленное Docherty A. B. et al. [25]. В целом 17% пациентов, госпитализированных с COVID-19, страдали БА, и 27,3% в возрасте от 18 до 49 лет, по данным исследования, проведенного Garg S. et al. в 14 штатах США [31].

Низкая встречаемость БА, по результатам исследований в КНР, может объясняться гиподиагностикой и/или недостаточным учетом всего спектра сопутствующей патологии дыхательной системы у пациентов с COVID-19. Кроме того, противоречивые данные о встречаемости БА у больных COVID-19 в различных исследованиях могут быть связаны с общими отличиями в распространенности сопутствующих заболеваний, в том числе БА, в разных странах.

В ретроспективном исследовании, проводимом в 60 регионах Российской Федерации, Авдеев С. Н. и др. изучали распространенность БА и хронической обструктивной болезни легких у 1 307 больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. БА имела место у 1,8% больных. Было сделано

предположение, что, в отличие от сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, хронические респираторные заболевания незначительно повышают риск развития тяжелой формы COVID-19, требующей госпитализации в отделения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких.

При этом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких наблюдалась тенденция к более тяжелому течению COVID-19, в том числе большая потребность в неинвазивной вентиляции легких, и большая частота развития шока [14].

Особенности течения бронхиальной астмы у пациентов с COVID-19

В настоящее время не существует однозначного мнения относительно особенностей патофизиологии БА у пациентов с подтвержденным COVID-19. Теоретически, пациенты с БА имеют повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и склонность к более тяжелому течению COVID-19 из-за снижения противовирусного иммунитета и риска вирусиндуцированного обострения [48].

Однако интересно предположение, что цитокины, опосредующие воспаление второго типа (интерлейкины-4, -5 и -13), и эозинофилия при БА могут защищать от COVID-19. SARS-Cov-2, аналогично SARS-Cov и другим коронавирусам, для проникновения в клетку использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [39, 53]. Считается, что повышенная экспрессия АПФ2 увеличивает восприимчивость к COVID-19. У пациентов с БА клетки респираторного эпителия имеют сниженную экспрессию генов рецепторов АПФ2, что может обеспечивать защиту от инфекции SARS-Cov-2 [39, 48, 53]. Однако при неаллергической БА экспрессия генов рецепторов АПФ2 остается на прежнем уровне [39]. Также выяснено, что воспаление второго типа ассоциируется с повышенным уровнем трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease 2), которая обеспечивает эффективное связывание вируса с клеточной мембраной [53].

Возможно, снижение экспрессии гена АПФ2 с запасом компенсирует минимальное увеличение экспрессии TMPRSS2, что потенциально позволяет рассматривать связанное с БА воспаление второго типа как защитный фактор от COVID-19 [48, 53, 65].

Напротив, другими авторами высказано предположение, что связанное с БА воспаление второго типа снижает противовирусный иммунитет организма [18]. Помимо этого, обструкция нижних дыхательных путей при БА может усугубить гипоксемию, возникшую вследствие диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19 [23, 43]. Выявлено, что вирусные инфекции, в том числе несколько видов коронавирусов, вызывают обострение БА, способствуют воспалению дыхательных путей и гиперсекреции слизи [44]. Тем не менее обнаружено, что возбудители SARS, так же как и MERS (Middle East Respiratory Syndrome), схожие виды коронавирусов, не способствуют увеличению риска обострения БА, тогда как сезонные коронавирусы действительно повышают его [50]. Grandbastien M. et al. определили, что инфекция SARS-Cov-2 не повышает частоту тяжелых обострений БА [34]. Однако предполагается, что, как и в случае с другими коронавирусами человека (HCoV – Human Corona Virus), SARS-Cov-2 способствует развитию обострения БА [44]. По этим и другим причинам пациентам с БА рекомендуется продолжать поддерживающую терапию на протяжении всей пандемии COVID-19 [7, 37, 54].

Является ли БА фактором риска тяжелого течения COVID-19?

На сегодняшний день нет доказательств того, что БА сама по себе является фактором риска заражения или развития тяжелого течения COVID-19. Первично все пациенты с хроническими заболеваниями легких были отнесены к группе риска, и, согласно актуальным клиническим рекомендациям, пациенты с БА требуют госпитализации даже при легком течении COVID-19. Однако появляется всё больше статей, авторы которых предполагают, что БА не только не способствует тяжелому течению новой коронавирусной инфекции, но и может оказывать протективный эффект. Кроме указанных выше особенностей патогенеза, существуют данные, свидетельствующие о снижении экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который является мишенью для вируса, у пациентов с atopической БА и у пациентов, получающих Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

Назначение низких доз короткодействующих ИГКС в первые дни от начала заболевания сопровождалось уменьшением продолжительности дополнительной кислородной поддержки.

Кроме того, в этой группе пациентов наблюдались меньшая выраженность клинических симптомов и более низкая смертность [12, 54, 60]. По мнению Licskai C. et al., с учетом действующих рекомендаций, системные глюкокортикостероиды, такие как преднизолон, допустимо использовать в лечении тяжелого обострения БА независимо от того, вызвано ли оно инфекцией COVID-19 или имеет другую этиологию [32, 33, 37].

В опубликованных на текущий момент руководствах по ведению пациентов с БА во время пандемии COVID-19, подготовленных специалистами в области пульмонологии, аллергологии, клинической иммунологии, рекомендуется сохранять поддерживающую терапию и терапию обострений в прежнем объеме [7, 37, 46]. Кроме того, необходимо применять дополнительные меры предосторожности, соблюдая комплекс противоэпидемических мероприятий (социальное дистанцирование, гигиеническая обработка рук), избегать воздействия триггеров обострения БА, строго следовать технике использования ингаляторов [10, 46]. Не рекомендуется изменять заранее выбранную тактику ведения пациентов с БА при отсутствии показаний к интенсификации терапии.

Заключение

Вышеприведенные результаты имеющихся на сегодняшний день исследований, посвященных проблеме сочетания БА и COVID-19, не позволяют сделать однозначного вывода о большей предрасположенности к инфекции SARS-CoV-2 и о более тяжелом течении COVID-19 у больных БА и, наоборот, о негативном влиянии COVID-19 на течение и контроль БА. Большинство специалистов склоняются к необходимости продолжения базисной терапии и терапии по требованию для профилактики обострений БА в период пандемии COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Accessed October 20, 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
3. Diagnosing asthma: a 21st century challenge. Accessed June 03, 2020. <https://www.asthma.org.uk/a54e6a69/globalassets/get-involved/external-affairs/campaigns/diagnostics/diagnosing-asthma-21st-century-challenge.pdf>
4. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus // *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 123.
5. Wang W., Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. 441–447.
6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
7. URL: <http://viro-logical.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>; Wuhan-Hu-1, GenBank accessionNo.MN908947.
8. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
9. Abrams E. M., Greenhawt M. Risk communication during COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1791-1794. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.012.
10. Abrams E. M., Szeffler S. J. Managing asthma during coronavirus disease-2019: an example for other chronic conditions in children and adolescents // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 222. – P. 221-226. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.049.
11. Amirav I., Newhouse M. T. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, № 13. – E346. DOI: 10.1503/cmaj.75066.
12. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197, № 6. – P. 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
13. Ari A. Promoting safe and effective use of aerosol devices in COVID-19: risks and suggestions for viral transmission // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1509-1513. DOI: 10.1080/17425247.2020.1811225.

14. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 10. – P. 2703-2704. DOI: 10.1111/all.14420.
15. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – Case series // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 21. – P. 2012-2022. DOI:10.1056/nejmoa2004500.
16. Bousquet J., Bergmann K. C., Zuberbier T., Bedbrook A., Onorato G. L., Jutel M., Akdis C. A., Akdis M., Klimek L., Pfaar O., Nadeau K. C., Chinthrajah S., Eiwegger T., Ansotegui I. J., Anto J. M., Bachert C., Bateman E. D., Bennoor K. S., Berghea E. C., Blain H. et al. ARIA-EAACI statement on Asthma and COVID-19 (JUNE 2, 2020) // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, № 3. – P. 689-697. DOI: 10.1111/all.14471.
17. Bozek A., Winterstein J. Montelukast's ability to fight COVID-19 infection // *J. Asthma*. – 2020. – P. 1-2. DOI:10.1080/02770903.2020.1786112.
18. Brough H. A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies и X immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 442-448. DOI:10.1111/pai.13262.
19. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 15, № 395. – P. 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
20. Chhiba K. D., Patel G. B., Vu T. H. T. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 307-314.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.010.
21. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T. et al. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 199-216.e11. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.015.
22. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R. et al. 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. – Vol. 69, № 13. – P. 382-386. DOI:10.15585/mmwr.mm6913e2.
23. Crimi C., Impellizzeri P., Campisi R. et al. Practical considerations for spirometry during the COVID-19 outbreak: literature review and insights // *Pulmonology*. – 2020. – S2531-0437(20)30175-6. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.011.
24. Dempsey O. Leukotriene receptor antagonist therapy // *Postgrad Med. J.* – 2000. – Vol. 76, № 902. – P. 767-773. DOI:10.1136/pgmj.76.902.767.
25. 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 // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985.
26. Dong X., Cao Y. Y., Lu X. X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1699-1709. DOI: 10.1111/all.14289.
27. Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic—only emergencies allowed! // *Pulmonology*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 244-245. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.002.
28. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
29. Esquivel A., Busse W. W., Calatroni A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196, № 8. – P. 985-992. DOI: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
30. Ferastraoar D., Hudes G., Jerschow E. et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 1152-1162.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045.
31. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March

- 1-30, 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. – Vol. 69, № 15. – P. 458-464. DOI:10.15585/mmwr.mm6915e3.
32. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf> (Accessed March 23, 2021).
 33. Gosens R., Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 701247. DOI: 10.1183/13993003.01247-2017.
 34. Grandbastien M., Piotin A., Godet J. et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 2600–2607. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.032.
 35. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 36. Halpin D. M., Singh D., Hadfield R. M. et al. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. Soc.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020.
 37. Interim guidance about COVID-19 and asthma. Updated 20 Dec 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf (Accessed March 20, 2021).
 38. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases // *J. Infect. Chemother.* – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 625-632. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
 39. Jackson D. J., Busse W. W., Bacharier L. B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 203-206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
 40. Khan A., Misdary C., Yegya-Raman N. et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19 // *Research Square.* – 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-52430/v1.
 41. Khan M., Khan M. N., Mustagir M. G. et al. Effects of pre-existing morbidities on occurrence of death among COVID-19 disease patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Global. Health.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 020503. DOI:10.7189/jogh.10.020503.
 42. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1546-1554. DOI: 10.1111/all.14336.
 43. Konopka K. E., Wilson A., Myers J. L. Postmortem lung findings in a patient with asthma and coronavirus disease 2019 // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, № 3. – P. e99-e101. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.032.
 44. Kumar K., Hinks T. S. C., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2020. – Vol. 318, № 6. – P. L1244-L1247. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2020.
 45. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
 46. Licskai C., Yang C. L., Ducharme F. M. et al. Addressing therapeutic questions to help Canadian physicians optimize asthma management for their patients during the COVID-19 pandemic // *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep. Med.* – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 73-76. DOI: 10.1080/24745332.2020.1754027.
 47. Lindsley A. W., Schwartz J. T., Rothenberg M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 1-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
 48. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 59, № 1. – P. 78-88. DOI: 10.1007/s12016-020-08797-3.
 49. Matsuyama S., Kawase M., Nao N. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15 // *BioRxiv.* – 2020. DOI:10.1101/2020.03.11.987016.

50. Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19 // *Cleve Clin. J. Med.* – 2020. DOI:10.3949/ccjm.87a.ccc002.
51. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 1. – P. 83-90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
52. Riggioni C., Comberiati P., Giovannini M. et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2 // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 2503-2543. DOI: 10.1111/all.14449.
53. Sajuthi S. P., DeFord P., Jackson N. D. et al. Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium // *Biorxiv.* – 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-18781-2.
54. Schleicher G. K., Lowman W., Richards G. A. Case study: a patient with asthma, Covid-19 pneumonia and cytokine release syndrome treated with corticosteroids and tocilizumab // *Wits J. Clin. Med.* – 2020. – № 2 (SI). – P. 47-52.
55. Shang L., Zhao J., Hu Y. et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 683-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
56. Starshinova A., Malkova A., Zinchenko U., Kudlay D., Glushkova A., Dovgalyk I., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: A comprehensive review // *Life.* – 2021. – № 11. – P. 753. <https://doi.org/10.3390/life11080753>.
57. Vultaggio A., Agache I., Akdis C. A. et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI statement // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 2764-2774. DOI: 10.1111/all.14407.
58. Wan G.-H., Tsai Y.-H., Wu Y.-K., Tsao K.-C. A large-volume nebulizer would not be an infectious source for severe acute respiratory syndrome // *Infect. Control. osp Epidemiol.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1113-1115. DOI: 10.1086/502353.
59. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P.1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
60. Wang Y., Jiang W., He Q. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China // *medRxiv.* – 2020. DOI:10.1101/2020.03.06.20032342.
61. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 155-168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
62. Zhang J. J., Cao Y. Y., Dong X. et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2 // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1809-1812. DOI: 10.1111/all.14316.
63. Zhang J. J., Dong X., Cao Y. Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730-1741. DOI:10.1111/all.14238.
64. Zhang W., Lin C., Sampath V., Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma // *Immunotherapy.* – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 579-593. DOI: 10.2217/imt-2017-0138.
65. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 327-329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.

Поступила 09.04.2022