

Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19

В.В.Осипова , Г.Л.Осипова, Е.А.Зарянова, Д.В.Терехов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

При появлении нового заболевания COVID-19 (*CoRoNaVirus Disease-2019*), вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, значительно изменилась привычная схема взаимодействия врача и пациента. По данным крупных исследований выявлен ряд факторов риска развития тяжелого течения заболевания COVID-19 – пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких. Однако бронхиальная астма (БА) и респираторная аллергия не идентифицированы как существенные факторы риска тяжелого течения заболевания, а выявление этих факторов дает важную информацию о патогенезе COVID-19, подходах к базисной, таргетной и аллерген-специфической терапии (АСИТ) в условиях пандемии при различных фенотипах и эндотипах БА. **Целью** обзора явилось обобщение имеющихся в настоящее время знаний о SARS-CoV-2, T2-эндотипе БА, эозинофильном воспалении. Представлены данные исследований по изучению особенностей течения COVID-19 у пациентов с БА, основные рекомендации Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2021) и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Показано, что ориентирование на эндотипы и фенотипы БА способствует выбору оптимальной тактики ведения пациентов с COVID-19 и БА. Рассмотрено влияние дисбаланса иммунной системы, провоспалительных цитокинов, эффекторных клеток у больных БА на развитие и прогрессирование COVID-19. Приведены рекомендации по ведению пациентов препаратами базисной, таргетной терапии, АСИТ в условиях пандемии. **Заключение.** Текущие рекомендации по лечению БА, основанные на результатах последних исследований, в контексте с COVID-19 углубляют понимание особенностей течения коорновиральной болезни у пациентов с различными фенотипами и эндотипами БА и подходов к традиционным методам ее лечения согласно клиническим рекомендациям в условиях пандемии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19; SARS-CoV-2, иммунный ответ 2-го типа, фенотип, эндотип, ангиотензинпревращающий фермент II типа, интерферон-β, эозинофилы, аллерген-специфическая иммунотерапия, вакцина.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствует.

Для цитирования: Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов Д.В. Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 663–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670

Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic

Veronika V. Osipova , Galina L. Osipova, Elena A. Zaryanova, Dmitry V. Terekhov

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The emergence of a new disease COVID-19 (coronavirus disease 2019), caused by the coronavirus named SARS-CoV-2, has significantly changed the usual interaction pattern between a doctor and a patient. Previous large studies have identified risk factors for a severe course of COVID-19, including old age, hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, and chronic obstructive pulmonary disease. However, asthma and respiratory allergy have not been identified as risk factors for the severe disease. These factors give clues to the pathogenesis of COVID-19, approaches to the controller medications, target therapy, allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with various phenotypes and endotypes of asthma during the pandemic. **The purpose** of this review is to summarize the currently available knowledge about SARS-CoV-2, T2-endotype of asthma, eosinophilic inflammation. The article provides an overview of the data from studies of COVID-19 patients with asthma, the main recommendations of the Global Initiative for Asthma (2021) and the Ministry of Health of the Russian Federation. It shows that targeting the endotypes and phenotypes of asthma can influence the management of COVID-19 patients with asthma. The influence of the imbalance of the immune system, pro-inflammatory cytokines, and effector cells in patients with asthma on the development and progression of COVID-19 is considered. Recommendations are given for the controller medications, targeted therapy, allergen-specific immunotherapy during the pandemic. **Conclusion.** The current recommendations for asthma treatment, based on the latest research of COVID-19, deepen our understanding of the course of COVID-19 in patients with different phenotypes and endotypes of asthma, approaches to traditional methods of treating asthma according to clinical guidelines during the pandemic.

Key words: asthma, COVID-19, SARS-CoV-2, type 2 immune response, phenotype, endotype, type II angiotensin-converting enzyme, interferon-β, eosinophils, allergen-specific immunotherapy, vaccine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding and sponsorship. This publication was not sponsored.

For citation: Osipova V.V., Osipova G.L., Zaryanova E.A., Terekhov D.V. Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 663–670 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения, бронхиальная астма (БА) до сих пор остается значительным бременем для глобального здравоохранения [1]. В 1990–2015 гг. распространенность БА увеличилась на 12,6 % [2]. По имеющимся данным, в 2019 г. число больных БА составило 262 млн, зарегистрировано 461 тыс. случаев смерти от этой болезни [3]. Вирусные респираторные инфекции являются наиболее частыми триггерами тяжелых обострений БА у детей и взрослых [4]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований показано влияние на развитие обострений БА респираторной инфекции, вызываемой респираторными вирусами, такими как риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирусы, коронавирусы и вирусы гриппа [5]. С учетом возросшей нагрузки на систему здравоохранения, связанной с коронавирусной болезнью (COVID-19), представляется актуальным обобщение имеющихся в настоящее время рекомендаций по ведению пациентов с БА с различными фенотипами и эндотипами в условиях пандемии COVID-19 для большего понимания течения болезни и более тщательного и актуального выбора терапии.

Целью обзора явилось обобщение имеющихся в настоящее время знаний о SARS-CoV-2, T2-эндотипе БА, эозинофильном воспалении.

Впервые коронавирусы описаны *D.A. Tyrrell* и *M.L. Bynoe* в 1966 г. [6]. Коронавирусы, принадлежащие к подсемейству *Coronaviridae*, – это группа родственных РНК-вирусов, которые инфицируют птиц и млекопитающих. Известно 7 коронавирусов, вызывающих заболевания у людей. Коронавирусы CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43 и CoV-HKU1 обычно циркулируют в окружающей среде и вызывают легкие, самоограничивающиеся инфекции верхних дыхательных путей (такие как обычная простуда) [7].

Высокопатогенные коронавирусы, включая SARS-CoV (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома), MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) часто вызывают острую тяжелую пневмонию и могут привести к тяжелым, потенциально смертельным осложнениям [8].

Вирус SARS-CoV-2 – высокопатогенный вирус, передаваемый от человека к человеку. Течение различается от тяжелого респираторного заболевания с вероятностью летального исхода из-за осложнений (особенно у пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями) до бессимптомного. Передача вируса от человека к человеку через бессимптомных пациентов представляет собой одну из основных проблем с точки зрения общественного здравоохранения [9] и в настоящее время нет доказательств, позволяющих разграничить обострения БА, вызванные обычной респираторной вирусной инфекцией (например, риновирусами), и COVID-19 [10].

В целом при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их

динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей других респираторных инфекций [11].

В период пандемии COVID-19 предполагалось, что пациенты с аллергией и БА подвергнутся более высокому риску развития тяжелого заболевания, однако *D.M. Halpin et al.*, проанализировав статистические данные из разных стран, пришли к выводу, что БА и аллергия не являются распространенными сопутствующими заболеваниями во время пандемии COVID-19 и по результатам опубликованных в последнее время исследований не доказано, что аллергия и аллергическая БА являются факторами риска обострений БА, обусловленных вирусом COVID-19, а также факторами развития тяжелого течения COVID-19 и не являются факторами, повышающими риск смерти от COVID-19 [12].

Известно, что SARS-CoV-2 содержит высокогликозилированный спайковый гликопротеин, который обладает более высоким родством к рецепторам клетки ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [13] и проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ-2. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку, что в итоге приводит к слиянию вируса с клеточной мембраной и проникновению вируса в клетку [14]. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются преимущественно на эпителиальных клетках носа, рта, легких, сердца, почек и кишечника, иногда – на иммунных клетках (обнаружено, что АПФ-2 имеет тенденцию коэкспрессироваться с HLA-DRB1, который играет центральную роль в иммунной системе) [15, 16]. Носоглотка и ротоглотка являются местами репликации высокоинфекционных аэрозольных частиц, которые выделяются во время чихания, кашля и разговора [17, 18].

Аллергическая БА составляет около 60 % всех случаев БА [19]. Атопический статус может быть важным фактором для исходов COVID-19 при БА. АПФ-2 стимулируется интерфероном (IFN), поэтому его уровень повышается при воздействии вирусной инфекции [16]. Учитывая, что эпителиальные клетки бронхов при БА имеют недостаточный ответ IFN- β на вирусную инфекцию [20], это потенциально может ослаблять естественное увеличение экспрессии АПФ-2 во время инфекции SARS-CoV-2, что в конечном итоге снижает тяжесть заболевания. Снижение количества рецепторов АПФ-2 обнаружено в носовых и бронхиальных эпителиальных клетках у взрослых и детей, страдающих аллергией и аллергической БА, с высоким уровнем иммуноглобулина (Ig) E и сенсибилизацией к аллергенам. У пациентов с неатопической БА снижения экспрессии рецепторов АПФ-2 в клетках не обнаружено [4].

При аллергической и неатопической эозинофильной БА с поздним началом определяется высокий уровень эозинофилов, что связано с обострениями БА, вызванными как аллергенами, так и респираторными вирусами, формированием гиперчувствитель-

ности и ремоделированием дыхательных путей [21]. У пациентов с БА эозинофилы продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины, которые способствуют повреждению тканей за счет высвобождения определенных цитотоксических гранулярных компонентов и активных форм кислорода [22, 23].

Согласно результатам ряда исследований показано, что эозинофилы при БА могут проявлять и защитные регуляторные функции во время вирус-индуцированных обострений. Эозинофилы накапливаются в дыхательных путях пациентов с БА и активно участвуют в противовирусном ответе [24]. Так, обнаружено, что при тяжелом течении COVID-19 в крови наблюдалась эозинопения, которая нормализовалась после лечения лопинавиром, что позволяет предположить, что эозинофилы также могут служить маркером улучшения течения COVID-19 [25].

Распределение рецепторов АПФ-2, CD147, CD26 в иммунных клетках и респираторном эпителии при SARS-CoV-2 изучена *U.Radzikowska et al.* Высокая экспрессия АПФ-2 наблюдалась в бронхоальвеолярном лаваже и при биопсии бронхов у пациентов пожилого возраста, с высоким индексом массы тела (ожирением), при БА, хронической обструктивной болезни легких, атопическом дерматите (АтД), гипертонии, у лиц мужского пола. Однако в этом исследовании не упоминался фенотип БА (аллергический или неаллергический). Аналогичные результаты получены при биопсии бронхов у курильщиков, при этом сделано заключение, что курение является фактором повышенной экспрессии АПФ-2 в эпителии дыхательных путей [26]. *S.J.Brake et al.* также предположили, что при курении повышается восприимчивость к SARS-CoV-2 из-за высокой экспрессии АПФ-2 и связали это с тяжелой формой COVID-19 [27].

По данным крупных эпидемиологических исследований по заболеваемости COVID-19 в Китае в период пандемии COVID-19 БА как фактор риска развития

тяжелого течения заболевания при воздействии вируса SARS-CoV-2 не отмечен [28]. При обследовании пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии Сиэтла, показано, что распространенность БА среди них составила 14 % [29].

При анализе влияния атопического статуса по результатам южнокорейского общенационального когортного исследования показан больший риск развития тяжелых исходов COVID-19 (скорректированное отношение шансов (ОШ_{корр.}) – 4,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,69–10,52) у пациентов с неаллергической БА по сравнению с таковым при аллергической БА (ОШ_{корр.} – 1,40; 95%-ный ДИ – 0,83–2,41). Это исследование важно, поскольку по его результатам показана разница между аллергической и неаллергической БА и наглядно продемонстрировано, что эти заболевания при COVID-19 необходимо рассматривать отдельно [30].

Иммунный ответ 2-го типа возникает как при атопических заболеваниях, таких как аллергия, БА, АтД, так и при паразитарных гельминтозах, и приводит к выработке интерлейкинов (ИЛ)-4, -5, -9 и -13. *C.Huang et al.* показано, что цитокины иммунного ответа Т2-типа ИЛ-4, ИЛ-13 и т. д., а также эозинофилия могут обеспечить потенциальные защитные эффекты против COVID-19 [31]. *H.Kimura et al.* и *D.J.Jackson et al.* (рис. 1, 2) продемонстрирована более низкая экспрессия АПФ-2 в эпителиальных клетках слизистой носа у пациентов с БА и аллергическим ринитом (АР) по сравнению со здоровыми участниками. Кроме того, показано, что ИЛ-13 (цитокин, связанный с аллергической БА 2-го типа и АР) снижает экспрессию АПФ-2 и увеличивает экспрессию TMPRSS2 в эпителиальных клетках носа и дыхательных путей [4, 32]. *D.J.Jackson et al.* (рис. 3) подтверждено, что у пациентов с аллергической БА, АР и высоким уровнем IgE отмечается снижение экспрессии АПФ-2 в эпителии носа и бронхов [4].

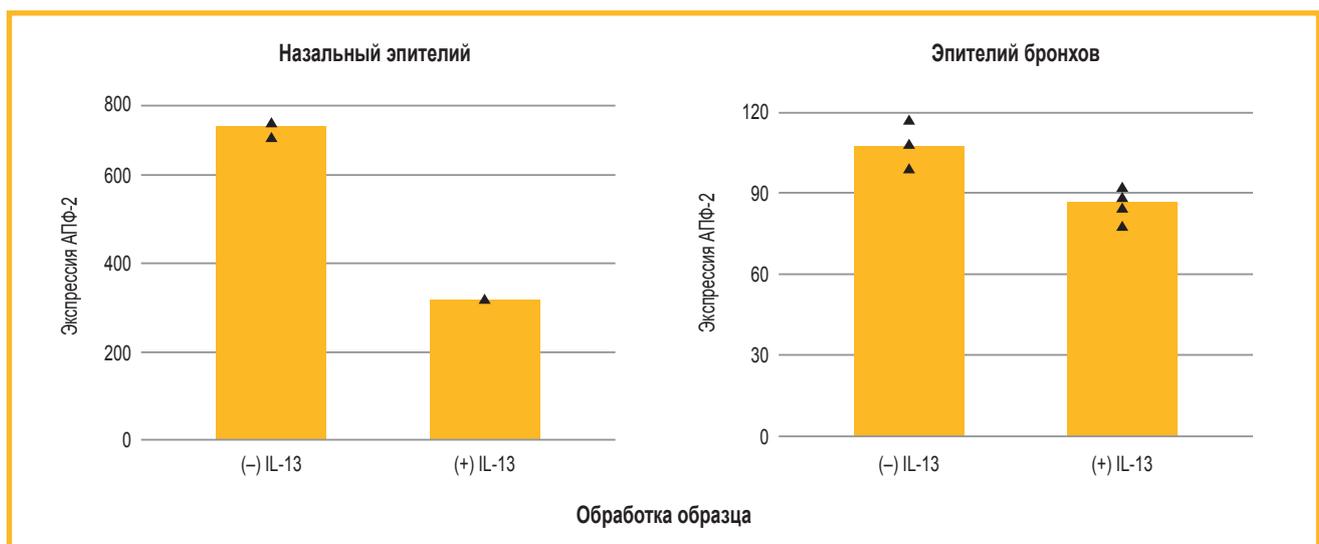


Рис. 1. Снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в эпителии носа и бронхов при выработке ИЛ-13. Адаптировано из [4]

Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; ИЛ – интерлейкин.

Figure 1. IL-13 stimulation decreases type II angiotensin-converting enzyme expression in the nasal and bronchial epithelium. Adapted from [4]

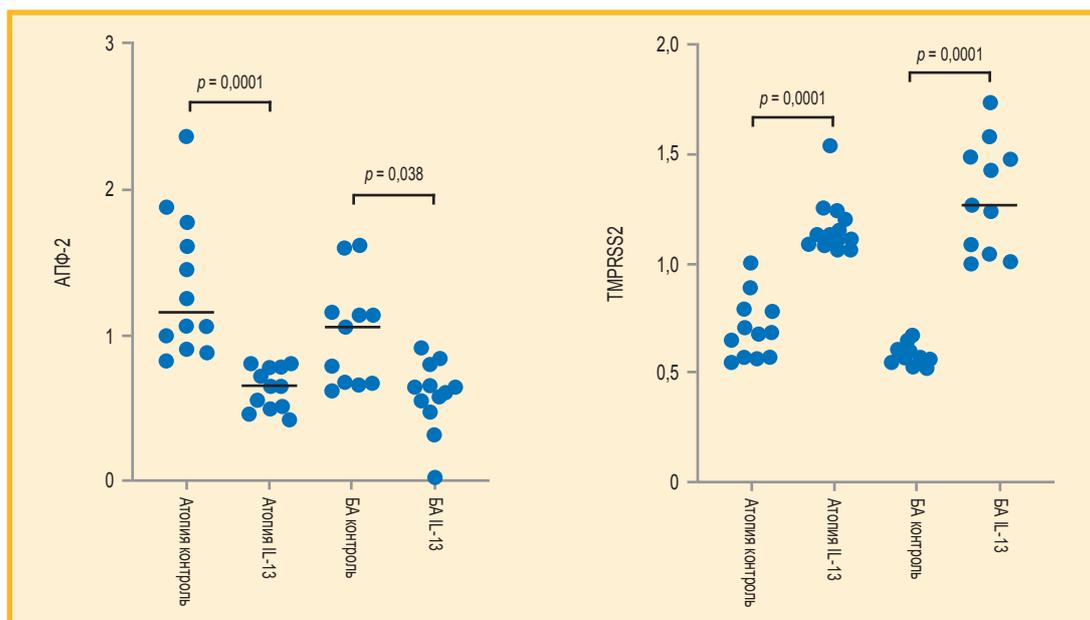


Рис. 2. Снижение уровня ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и увеличение экспрессии TMPRSS2 в эпителиальных клетках дыхательных путей при выработке IL-13 у пациентов с бронхиальной астмой и атопией. Адаптировано из [32]
 Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза-2; БА – бронхиальная астма; IL – интерлейкин.

Figure 2. IL-13 exposure reduces type II angiotensin-converting enzyme and increases TMPRSS2 expression in airway epithelial cells of patients with asthma and atopy. Adapted from [32]

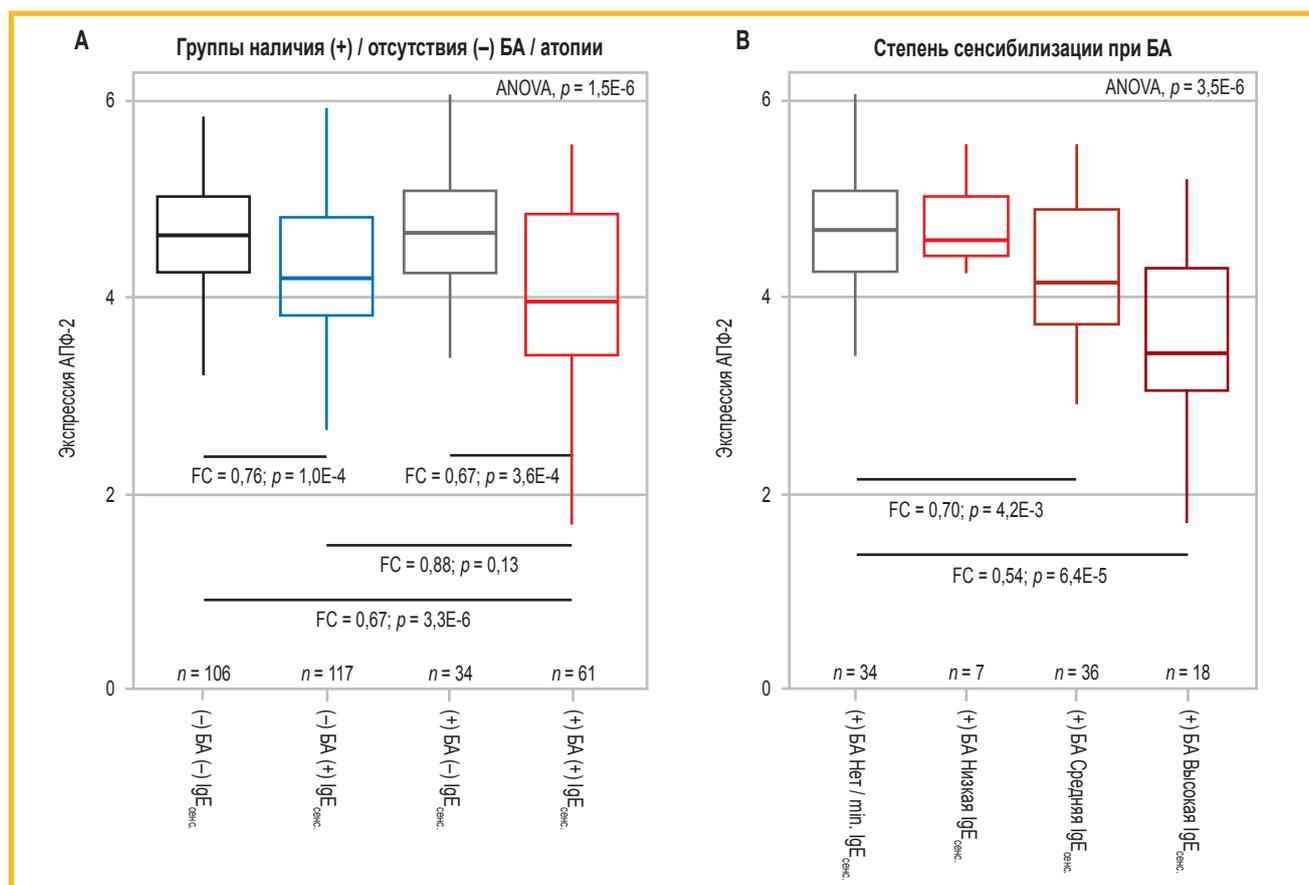


Рис. 3. Снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в эпителии носа и бронхов у пациентов с аллергической сенсibilизацией и аллергической бронхиальной астмой. Адаптировано из [4]
 Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IgE_{сенс.} – сенсibilизированный IgE.

Figure 3. Decrease of type II angiotensin-converting enzyme expression in the nasal and bronchial epithelium of patients with allergic sensitization and allergic asthma. Adapted from [4]

При изучении клинической картины и тяжести течения COVID-19 у детей с сочетанием аллергического заболевания и COVID-19 *X. Dong et al.* сделан вывод о том, что у пациентов с иммунными заболеваниями T2-типа, такими как АР или АтД, не отмечалось тяжелого течения COVID-19 [33].

У пациентов с неаллергической БА, как показано по данным исследования Биобанка Великобритании, отмечается более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 [34].

В популяции пациентов с БА, не относящейся к T2-типу БА, в частности у пожилых пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями (ожирение, метаболический синдром и нарушение регуляции глюкозы), иммунная система уже (заранее) запрограммирована на развитие гипервоспаления и развития «цитокинового шторма», связанного с COVID-19 [35].

Клиническими симптомами COVID-19 являются лихорадка (83–98 %), сухой кашель (76–82 %), затруднение дыхания (одышка), усталость или миалгия (11–44 %). Сообщалось и о других симптомах, таких как головная боль, боль в горле, боль в животе и диарея. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдается нормальное число лейкоцитов, однако у 83,2 % пациентов отмечаются отклонения от нормы при лабораторных исследованиях (лейкопения, лимфопения). Тромбоцитопения носит умеренный характер, но более выражена при тяжелом течении болезни, а также у умерших от COVID-19 [11, 36].

Наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), которая может привести к прогрессирующей дыхательной недостаточности из-за повреждения альвеол и даже смерти. По данным рентгенографии грудной клетки определяются пятнистые инфильтраты, а при компьютерной томографии органов грудной клетки – инфильтраты «матового стекла» [36].

У всех пациентов с БА должен быть письменный план лечения БА, в который включены инструкции по увеличению базисной терапии и препаратов «скорой помощи» при ухудшении течения БА, применению коротких курсов пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелых обострениях БА, а также рекомендации, в каких случаях и когда обращаться за медицинской помощью. Также пациентам следует рекомендовать во время пандемии оставаться на базисной терапии для поддержания контроля над симптомами БА, при условии, что она позволяет контролировать состояние пациента. Терапия ингаляционными ГКС (иГКС) связана со снижением уровня экспрессии АПФ-2 и TMPRSS, а с учетом возможности распространения вируса SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем порошковый ингалятор является предпочтительным во время пандемии [10].

Другие меры предосторожности включают проверку правильной техники ингаляции, рекомендации избегать воздействия известных триггеров БА

(таких как аэроаллергены), соблюдать физическое дистанцирование и регулярную гигиену рук. При пандемии COVID-19 крайне важно продолжить лечение БА иГКС, биологическими препаратами и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [37–39], т. к. традиционные методы лечения БА, включая иГКС, АСИТ и лечение моноклональными антителами, также могут снизить риск заражения вирусом у пациентов с БА путем снижения воспаления или усиления противовирусной защиты [40].

При текущей пандемии COVID-19 подкожная и сублингвальная иммунотерапия, проводимая у пациентов с БА и аллергией, может быть продолжена, если нет подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 и при условии отсутствия контакта с другими пациентами, положительными на SARS-CoV-2, при отрицательном результате теста, выполненного методом полимеразной цепной реакции. Необходимо широко распространять информацию о симптомах инфекции COVID-19 (лихорадка, кашель, одышка и т. д.) с рекомендациями посетителям, имеющим один из этих симптомов, не входить в отделение, где пациенты получают АСИТ [41].

Пациентов, у которых диагностирован COVID-19, а также тех, у кого подозревается инфекция SARS-CoV-2, или у симптоматических пациентов, имеющих контакт с болеющими SARS-CoV-2 и получающих АСИТ подкожным или сублингвальным методом, АСИТ следует приостановить до выздоровления. У пациентов не инфицированных или выздоровевших АСИТ может быть продолжена. Эти рекомендации носят условный характер и могут изменяться по мере получения новых клинических данных [42].

Чтобы начать АСИТ подкожным или сублингвальным методом, у неинфицированных пациентов с аллергией (без известного воздействия вируса SARS-CoV-2 и симптомов COVID-19) или у выздоровевших после COVID-19 в начале лечения и при каждой последующей инъекции или приеме препарата требуется тщательный сбор анамнеза и обследование на наличие признаков инфекции. Необходимо учитывать риск заражения от личного и профессионального окружения пациента [43].

На сегодняшний день используются многочисленные вакцины от COVID-19.

Текущие рекомендации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*) даны для вакцин компании *Pfizer / BioNTech* и *Moderna*. Отмечено, что в целом аллергические реакции на вакцины возникают редко. Вакцины против COVID-19 рекомендуются вводить в медицинских учреждениях, где есть возможность оказать помощь в случае развития анафилактической реакции. Не следует проводить вакцинацию пациентам с тяжелой аллергической реакцией на полиэтиленгликоль в анамнезе или любые другие компоненты вакцин. По данным GINA отмечается отсутствие повышенного риска анафилаксии при применении вакцин *Pfizer / BioNTech* и *Moderna* у больных с пищевой аллергией, аллергией к яду насекомых или другим лекарственным препаратам в анамнезе. При вакцинации реко-

мендуется соблюдать обычные меры предосторожности, такие как сбор анамнеза на предмет аллергии на какие-либо компоненты вакцины. Если у пациента наблюдается лихорадка или другие признаки инфекции, необходимо отложить вакцинацию до полного выздоровления [10].

В Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых зарегистрированы следующие вакцины:

- **Гам-КОВИД-Вак** – комбинированная векторная вакцина (дата регистрации 11.08.20), получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из 2 компонентов – рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II);
- **Гам-КОВИД-Вак-Лео** – комбинированная векторная вакцина (дата регистрации 25.08.20). Препарат состоит из 2 компонентов – рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II);
- **ЭпиВакКорона** – вакцина на основе пептидных антигенов (дата регистрации 13.10.20). Представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте (алюминия гидроксид);
- **КовиВак** – вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (дата регистрации 19.02.21). Представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм AYDAR-1, полученного путем репродукции в перерываемой культуре клеток *Vero*, инактивированного β-пропиолактоном;
- **Спутник Лайт** – вакцина для профилактики COVID-19 (дата регистрации 06.05.21). Представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 [11].

Также в соответствии с рекомендациями GINA пациентам с БА рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [10].

В связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности вакцины от COVID-19, вводимой одновременно с другими вакцинами, рекомендуется соблюдать 14-дневный перерыв между вакцинацией от COVID-19 и любой другой вакциной, включая вакцину от гриппа. Пациентам с тяжелой формой БА, получающим биологическую терапию, руководством GINA не рекомендуется проводить биологическую терапию и вакцинацию от COVID-19

в один день, чтобы было легче различить побочные эффекты от терапии и вакцинации в случае их возникновения [10].

Заключение

Таким образом, благодаря полученным результатам анализа данных ряда исследований, показывающих влияние вируса SARS-CoV-2 на различные фенотипы и эндотипы БА, и текущим клиническим рекомендациям углубилось понимание течения COVID-19 у пациентов при различных фенотипах и эндотипах БА и подходов к традиционным методам лечения и ведения пациентов с БА и аллергией в условиях пандемии COVID-19.

Литература / References

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. 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; 146 (1): 203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
5. Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T. et al. The microbiology of asthma. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (7): 459–471. DOI: 10.1038/nrmicro2801.
6. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966; 1 (7428): 76–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
7. Jonsdottir H.R., Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virology*. 2016; 13: 24. DOI: 10.1186/s12985-016-0479-5.
8. Chałubiński M., Gajewski A., Kowalski M.L. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy – an unresolved dilemma. *Clin. Exp. Allergy*. 2020; 50 (10): 1122–1126. DOI: 10.1111/cea.13718.
9. Shaker M.S., Oppenheimer J., Grayson M. et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (5): 1477–1488.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
10. Global Initiative for Asthma. GINA: Interim Guidance about COVID-19 and Asthma – Updated 26 April 2021. Available at: <https://ginasthma.org>
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.21). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines]. Version 11 (July 05, 2021). Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (in Russian).
12. Halpin D.M.G., Phan R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 436–438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.

13. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1): 601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565.
14. 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; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Wu C., Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue, and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. *Res. Square*. 2020 [Preprint. Posted: March 12, 2020]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-16992/v1.
16. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
17. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581 (7809): 465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
18. Dhand R., Li J. Coughs and sneezes: their role in transmission of respiratory viral infections, including SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 651–659. DOI: 10.1164/rccm.202004-1263PP.
19. Asthma and Allergy Foundation of America (AAFA). Allergens and Allergic Asthma. Available at: <https://www.aaafa.org/allergic-asthma>
20. Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (6): 937–947. DOI: 10.1084/jem.20041901.
21. Jacobsen E.A., Halmers R.A., Lee J.J., Lee N.A. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*. 2012; 120 (19): 3882–3890. DOI: 10.1182/blood-2012-06-330845.
22. Min A., Lee Y.A., Kim K.A. et al. NOX2-derived ROS-mediated surface translocation of BLT1 is essential for exocytosis in human eosinophils induced by LTB4. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 165 (1): 40–51. DOI: 10.1159/000366277.
23. Jaquet V., Bedard K. Editorial: Genetic mapping – the path of discovery for novel functions of the NOX NADPH oxidases. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86 (3): 461–463. DOI: 10.1189/jlb.0409243.
24. Nakagome K., Nagata M. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2220. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02220.
25. Liu F., Xu A., Zhang Y. et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 95: 183–191. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
26. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020; 75 (11): 2829–2845. DOI: 10.1111/all.14429.
27. Brake S.J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 841. DOI: 10.3390/jcm9030841.
28. 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 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
29. 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; 382 (21): 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
30. Yang J., Koh H., Moon S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (4): 790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 80–88.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
33. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1699–1709. DOI: 10.1111/all.14289.
34. 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; 146 (2): 327–329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.
35. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A. et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1295–1301. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.017.
36. Del Rio C., Malani O.N. COVID-19 – new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA*. 2020; 323 (14): 1339–1340. DOI: 10.1001/jama.2020.3072.
37. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B. et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 699–711. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00013-8.
38. Morais-Almeida M., Aguiar R., Martin B. et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (5): 100126. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100126.
39. Abrams E., Jong G., Yang C. Paediatric asthma and COVID-19. Ottawa: Canadian Paediatric Society; 2020. Available at: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19>
40. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. DOI: 10.1007/s12016-020-08797-3.
41. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1546–1554. DOI: 10.1111/all.14336.
42. Pfaar O., Klimek L., Jutel M. et al. COVID-19 pandemic: practical considerations on the organization of an allergy clinic an EAACI/ARIA position paper. *Allergy*. 2021; 76 (3): 648–676. DOI: 10.1111/all.14453.
43. Klimek L., Pfaar O., Worm M. et al. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: a position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA. *Allergol. Select.* 2020; 4 (1): 44–52. DOI: 10.5414/ALX02147E.

Поступила: 11.07.21

Принята к печати: 09.09.21

Received: July 07, 2021

Accepted for publication: September 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Осипова Вероника Вячеславовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Veronika V. Osipova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., профессор образовательного центра, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor, Educational Center, Head of the Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Зарянова Елена Алексеевна – к. м. н., научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)
Elena A. Zaryanova, Candidate of Medicine, Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Терехов Дмитрий Валентинович – к. м. н., научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-2312>)
Dmitry V. Terekhov, Candidate of Medicine, Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-2312>)

Участие авторов

Осипова В.В. – разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор, обработка данных, анализ материала, написание и редактирование текста

Осипова Г.Л. – сбор и анализ материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Зарянова Е.А., Терехов Д.В. – редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Osipova V.V. – development of the concept of the article and its preparation, collection and processing of the data, analysis of the material, writing the text, text editing

Osipova G.L. – collection and analysis of the material, text editing, approval of the final version of the article

Zaryanova E.A., Terekhov D.V. – text editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.