

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КИСЕЛЁВА НИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, ПО
ДАНЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е.И.Тарловская

Нижний Новгород - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Определение, этиология и патогенез новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	15
1.2. Экспрессия и роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в дыхательных путях	16
1.3. Клинические особенности течения и классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	18
1.4. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции	21
1.5. Новая коронавирусная инфекции у пациентов с БА.	24
1.5.1 Влияние эндотипов БА и других факторов на риск инфицирования и тяжелого течения COVID-19	25
1.6 Влияние коморбидной патологии на течение COVID-19	28
1.7 Влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА.....	29
1.8. Роль эозинофилов при COVID-19	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Общая характеристика исследования	33
2.2. Дизайн исследования	33
2.3. Методы исследования.....	37
2.3.1. Общая информация о методах исследования	37
2.3.2. Физикальное обследование.....	37
2.3.3. Лабораторные методы исследования.....	38
2.3.4. Инструментальные методы исследования	38
2.3.5. Анкетирование	40

2.3.6. Методы статистической обработки	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА	
ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1. Особенности клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе.	43
3.1.1. Предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА	56
3.2. Особенность течения острого периода COVID-19 у пациентов с БА	60
3.2.1. Течение COVID-19 у пациентов с БА в зависимости от эндотипа БА	60
3.2.2. Влияние клинических и лабораторно-инструментальных данных на тяжесть течения COVID-19 по данным ретроспективного анализа	65
3.2.3. Влияние количества хронических заболеваний и принимаемых лекарственных средств у пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 на степень тяжести острого периода COVID-19.	71
3.2.4. Влияние исходных параметров лабораторных и инструментальных исследований на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с БА.	71
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЧНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	79
4.1. Динамический анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с БА за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе	79
4.1.1. Динамический анализ клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА, не болевших COVID-19, за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.)	79
4.1.2. Динамический анализ клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА, перенесших COVID-19, за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.)	79

4.2. Сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с БА, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, на момент осмотра (2022-2023 гг.)	86
4.2.1. Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с БА, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, на момент осмотра (2022-2023 гг.)	91
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
ВЫВОДЫ:	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
ПРИЛОЖЕНИЯ	134
Приложение 1 – SF-36. Анкета оценки качества жизни	134
Приложение 2 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»	138
Приложение 3 – Asthma Control test (АСТ-теста) -Уровень контроля над бронхиальной астмой	139
Приложение 4 – Уровень контроля симптомов бронхиальной астмы (Оценка контроля астмы по GINA)	140
Приложение 5 – Шкала комплаентности Мориски-Грина	141
Приложение 6 – Шкала одышки mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)	142
Приложение 7 – Индекс коморбидности Чарльсона	143
Приложение 8 – Шкала оценки коморбидности CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics).	144

Приложение 9 – Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2018г).....	145
Приложение 10 – Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС (GINA 2018г)	146
Приложение 11 – Основные лабораторные параметры у пациентов с БА, перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа	147
Приложение 12 – Основные инструментальные параметры у пациентов с БА, перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа	148
Приложение 13 – Основные хронические заболевания у пациентов с БА перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа	149
Приложение 14 – Препараты, используемые для лечения пациентов с БА в острый период COVID -19 в зависимости от эндотипа БА.....	150
Приложение 15 – Влияние исходных (до начала пандемии COVID-19) параметров инструментальных исследований у пациентов с БА, перенесших COVID-19 на тяжесть течения COVID-19.....	151
Приложение 16– Динамический анализ клинического статуса пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019г. до момента осмотра (2022-2023гг.)	152
Приложение 17 – Динамический анализ основных лабораторных данных у пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)	154
Приложение 18 – Динамический анализ основных инструментальных данных у пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)	155
Приложение 19 – Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2021 г.).....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Среди инфицированных Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) особую группу риска составляют коморбидные пациенты [90,116,125,144]. Инфицирование SARS-CoV-2 коморбидных пациентов повышает риски развития декомпенсации фоновых хронических заболеваний, риски летального исхода и тяжелого течения заболевания, требующего наблюдения в реанимационном отделении и переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [6].

В метаанализе Yang J. [169] проанализировано 46 248 пациентов, включенных в 8 клинических исследований, и установлено, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при COVID-19 были артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), которые повышали риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Поскольку БА является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием легких во всем мире, а SARS-CoV-2 в первую очередь поражает верхние и нижние дыхательные пути, что приводит к выраженному воспалению, возникает вопрос о возможной клинической и патофизиологической связи между БА и SARS-CoV-2 [146].

В начале пандемии Corona virus disease 2019 (COVID-19) предполагалось, что новая коронавирусная инфекция будет особо серьезно влиять на пациентов с БА, но по мере развития пандемии и дальнейшего анализа структуры заболеваемости БА не проявила себя как дополнительный фактор неблагоприятных исходов COVID-19 [44,62,137,172]. Однако это могло быть связано с недостаточной диагностикой новой коронавирусной инфекции у

пациентов с БА из-за схожих симптомов (сухой кашель и одышка), которые входят в критерии обострения БА, а также с особенностью сбора статистики: пациенты, попавшие в ковидные госпитали, могли не идентифицироваться как пациенты с БА [41]. Нельзя недооценивать влияние COVID-19 на больных БА лишь потому, что некоторые авторы сообщают в своих исследованиях, что пациенты с БА не восприимчивы к COVID-19 [94, 106, 119].

Степень разработанности темы

С начала пандемии COVID-19 имеются противоречивые данные относительно связи между БА и COVID-19, в связи с чем проводилось большое количество научных исследований с целью выявления влияния SARS-CoV-2 на пациентов с БА, оценки риска инфицирования, тяжелого течения и неблагоприятных исходов от COVID-19 у данной группы больных [57, 95, 163]. В настоящее время выявлен ряд факторов риска, которые могут повлиять на восприимчивость к SARS-CoV-2 и на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с БА. К наиболее обсуждаемым факторам риска относится эндотипы БА. Предполагается, что эндотип с высоким Т2-воспалением (Т2-эндотип), которое характеризуется активацией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL)-4, -5 и -13, повышение уровня иммуноглобулина Е (IgE) общего, эозинофилов и фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO), приводит к легкой форме заболевания COVID-19 [50]. Пациенты, имеющие эндотип с низким Т2-воспалением (неТ2-эндотип), могут переносить COVID-19 в более тяжелой форме [128].

Потенциальную роль на восприимчивость к SARS-CoV-2 и тяжёлое течение COVID-19 у пациентов с БА могут играть не только эндотипы БА, но и такие факторы, как пожилой возраст [12], высокая коморбидность [47], тяжелая степень тяжести БА [63], плохо контролируемое течение заболевания [68], лечение пероральными глюкокортикостероидами и госпитализация по поводу тяжелой БА [148].

Авторы ряда исследований сообщали, что у пациентов с БА после перенесённой новой коронавирусной инфекции ухудшаются течение БА, теряется контроль над симптомами заболевания, увеличивается объём получаемой терапии [51,103,121].

COVID-19 является новой инфекцией, которая особенно тяжело протекает у коморбидных пациентов. Изучение особенностей течения БА у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, является актуальной научной проблемой, так как до сих пор имеется ограниченная информация по данной теме.

Воздействие COVID-19 на пациентов с БА сложное и, вероятно, варьируется в зависимости от различных факторов. На сегодняшний день в литературе недостаточно данных о том, имеется ли связь между течением БА до пандемии новой коронавирусной инфекции и риском инфицирования и тяжелого течения COVID-19. До сих пор не проводилась комплексная оценка влияния SARS-CoV-2 на пациентов с БА. Кроме того, в настоящий момент недостаточно данных об особенностях течения БА в постковидном периоде.

Цель исследования

Изучить особенность течения БА у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациентов с БА до и после COVID-19 в зависимости от пола, возраста, коморбидности, эндотипа и исходной степени тяжести БА, а также степени тяжести новой коронавирусной инфекции.
2. Провести анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациентов БА, не переболевших COVID-19, за год до начала пандемии COVID-19 и на момент осмотра в зависимости от пола, возраста, коморбидности, эндотипа и исходной степени тяжести БА.

3. Сравнить динамику клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациентов с БА, переболевших и не переболевших COVID-19, за период с 2019 г. до 01.11.2022-01.11.2023 г.

4. Провести сравнительный анализ клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов БА после перенесенной инфекции и пациентов с БА, не переболевших COVID-19.

Научная новизна

Впервые был проведен комплексный динамический анализ клинического течения БА и лабораторно-инструментальных данных за период с 2019 г. и до момента осмотра в 2022-2023 гг. у пациентов, перенесших и не перенесших инфекцию COVID-19, в зависимости от пола, возраста, коморбидности, эндотипа, исходной степени тяжести БА, степени тяжести новой коронавирусной инфекции. Показано, что течение БА изменяется в худшую сторону у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19.

Впервые был проведен комплексный сравнительный анализ клинического течения БА и лабораторно-инструментальных данных на момент осмотра в 2022-2023 гг. у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с не болевшими COVID-19 пациентами. Показано, что на момент осмотра пациенты, перенесшие COVID-19, в сравнении с не болевшими COVID-19 пациентами, имели более тяжелое и неконтролируемое течение БА, низкое качество жизни, прогрессирование коморбидной патологии.

Показано, что риск заболевания COVID-19 у пациентов с БА увеличивался при отсутствии вакцинации от COVID-19, при высокой степени коморбидности, при частично контролируемом и неконтролируемом течении БА, при низком объеме получаемой терапии, соответствующей 2 и 3 ступеням по GINA 2018 г.

Показано, что риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА увеличивался при высокой степени коморбидности, при неприверженности к лечению БА, при средней и тяжелой степени тяжести БА.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования показали, что пациенты с БА подвержены инфицированию и более тяжелому течению COVID-19, а также позволили выявить негативное влияние новой коронавирусной инфекции на течение БА в постковидном периоде.

Исследование позволило выявить независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2 и среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА.

В ходе исследования было установлено, что БА после COVID-19 становится более тяжелой и неконтролируемой, увеличивается объём терапии, увеличивается количество среднетяжелых и тяжелых обострений БА, требующих неотложной медицинской помощи, увеличивается коморбидность, снижется качество жизни пациентов, ухудшается функция лёгких.

Информация о независимых предикторах инфицирования SARS-CoV-2 и более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА позволит повысить эффективность профилактики COVID-19 у данной группы больных.

Выявление ухудшения течения БА в постковидном периоде поможет врачу-терапевту своевременно направить пациента на внеплановый приём к пульмонологу с целью коррекции терапии и достижения контроля БА.

Выявление дестабилизации сопутствующих хронических заболеваний, а также появлении симптомов, характерных для «новых», ранее не зарегистрированных заболеваний, поможет врачу - терапевту своевременно направлять пациентов на консультацию к профильным специалистам с целью стабилизации хронических заболеваний, а также своевременной диагностики «новых» заболеваний и назначения лекарственной терапии.

Методология и методы исследования

Выполненная диссертационная работа представляет собой поперечное (одномоментное) исследование [14].

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план выполнения диссертационной работы, который включал в себя определения объекта и методов исследования.

Объект исследования – пациенты с БА. Всего было обследовано 120 пациентов, из которых 80 перенесли COVID-19 однократно с 2020 по 2022 г, и 40 пациентов, которые не болели COVID-19.

Предмет исследования – медицинская документация, клинические, лабораторные и инструментальные данные.

В работе использовались опросники, оценивающие степень тяжести БА, контроль над течением БА, приверженность к лечению БА, степень одышки, коморбидную патологию, уровень тревоги и депрессии, качество жизни пациентов с БА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эндотипы БА не влияли на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, но были ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Пациенты, перенесшие COVID-19 в лёгкой форме, имели, преимущественно, эндотип с высоким T2-воспалением. Пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, имели, преимущественно, эндотип с низким T2-воспалением.

2. Независимыми предикторами инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА являлись отсутствие вакцинации от COVID-19, высокая степень коморбидности, частично контролируемое и неконтролируемое течение БА, низкий объём терапии, соответствующий 2-3 ступеням по GINA 2018 года.

3. Независимыми предикторами среднетяжелой и тяжелой формы течения COVID-19 являлись высокая степень коморбидности, неприверженность к лечению БА, средняя и тяжелая степень тяжести БА.

4. У пациентов с БА, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, за период с 2019 года до момента осмотра в 2022-2023 годах ухудшилось течение БА: БА стала более тяжелой и неконтролируемой, увеличился объем терапии, ухудшилась функция лёгких, прогрессировала одышка. По данным рентгенографии органов грудной клетки (РОГК), стали регистрироваться изменения в лёгких в виде линейного фиброза, произошло ухудшение таких показателей спирометрии как форсированная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ), %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), %, ОФВ1/ФЖЕЛ, %, максимальная объёмная скорость выдоха (МОС) на уровнях 25% - 50% - 75%.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных данных подтверждена использованием комплексного подхода исследуемых, достаточного объема клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, статистической обработкой полученных данных с использованием современных методов статистики.

Основные положения диссертации доложены на расширенном заседании кафедры терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России). Основные материалы диссертации доложены на XXVII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2023»; на XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, (Москва, 2024 г.); на

межрегиональной научно-практической конференции «Клинические рекомендации в пульмонологии» (Н. Новгород, 2024 г.).

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии Института терапии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 6 от 16.09.2025 г.)

Внедрение в практику

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, внедрены в практическую работу в виде локальных протоколов амбулаторной помощи в Нижегородский областной пульмонологический консультативный центр на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области (ГБУЗ НО) «Городская больница № 28 Московского района г. Нижнего Новгорода» и амбулаторной помощи взрослой поликлиники ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (пункты 2, 3 и 5). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК.

Публикация результатов работы

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 3 работы в изданиях из перечня Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнены планирование, разработка дизайна исследования, постановка цели и задач, выбор его методов, поиск литературы по теме диссертационной работы, отбор пациентов в исследование. Проведен анализ

клинических и лабораторно-инструментальных данных медицинской документации пациентов с БА в период с 2019 по 2022-2023 гг. На очном визите автором самостоятельно проведено физикальное обследование, выполнено спирометрическое исследование. Создана база данных пациентов, проведена статистическая обработка данных с последующей интерпретацией полученных результатов, написан текст диссертации. Основные результаты исследования доложены в устных докладах и опубликованы в печатных материалах.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 157 страницах печатного текста, набранного на компьютере, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, двух глав с результатами собственного исследования, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, который включает в себя 176 источников, из них 49 отечественных и 127 иностранных. Текст диссертации содержит 21 таблицу, 15 рисунков и 19 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, этиология и патогенез новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

В декабре 2019 года в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, впервые выявили группу пациентов с симптомами атипичной пневмонии, неизвестной этиологии [91]. Позже, в январе 2020 года, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний обнаружил новый коронавирус в образце мазка из горла госпитализированного пациента. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подтвердила, что штамм является новым коронавирусом, впоследствии он был назван «Coronavirus disease 2019». Инфекция быстро распространилась по всему миру, и уже 11 марта 2020 года ВОЗ объявила вспышку COVID-19 глобальной пандемией из-за огромных масштабов распространения [136, 10].

COVID-19 – это новое инфекционное заболевание, характеризующееся высокой контагиозностью с способностью развития жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной и полиорганной недостаточности [7].

Возбудителем пандемии COVID-19 является SARS-CoV-2, принадлежащий к отряду Nidovirales, семейству Coronaviridae, подсемейству Orthocoronavirinae роду Betacoronavirinae и подроду Sarbecovirus, [158].

SARS-CoV-2 коронавирусы представляют собой сферические вирусы с шипами в форме булавы, выступающими из поверхности, что придает им вид солнечной короны. Подобно другим коронавирусам, геном SARS-CoV-2 представляет собой положительный оболочечный одноцепочечный вирус, геном которого представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК-вирус), состоящий примерно из 30 000 нуклеотидов. Геном SARS-CoV-2 кодирует 29 белков, в том числе 16 неструктурных, 4 структурных и 9 вспомогательных [60, 156].

Репликация коронавирусов считается очень сложной и начинается со связывания вируса с клеткой-хозяином через её рецептор-мишень. На поверхности вируса находится белок S, который состоит из двух субъединиц -S1 и S2. S1-субъединица отвечает за первичный контакт с клеточным рецептором ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) который, в свою очередь, активируется ферментом трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS-2). В последующем субъединица S2 способствует слиянию вируса с клеточной мембраной и проникновению его в клетку, а затем высвобождению нуклеокапсида в цитоплазму. После проникновения вируса в клетку-хозяина и снятия с него оболочки происходят поочередные процессы: транскрипция и репликация генома, трансляция структурных белков, самосборка вирусных частиц и высвобождение вириона из клетки-хозяина путем экзоцитоза [96, 114].

SARS-CoV-2 является одним из высокопатогенных коронавирусов, появившихся и распространившихся среди людей. Он способен инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Вирус поражает людей любого возраста, однако пожилые люди и лица, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми, метаболическими и респираторными заболеваниями, подвергаются более высокому риску тяжелого течения COVID-19 [34, 72].

1.2. Экспрессия и роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в дыхательных путях

АПФ-2 служит основным рецептором для SARS-CoV-2 для проникновения в клетки хозяина через его структурный шиповидный гликопротеин [7, 48, 96]. SARS-CoV-2 заражает людей, связываясь с рецептором АПФ-2, трансмембранной эндопептидазой, которая расщепляет как ангиотензин 1, так и 2, и экспрессируется эпителиальными клетками во многих органах, включая дыхательные пути [170]. Кофакторами, способствующими инфицированию SARS-CoV-2, являются TMPRSS-2, которая расщепляет спайковый белок SARS-CoV-2, и, возможно, протеаза фурин [109]. Экспрессия АПФ-2 способствует

репликации вируса в эпителии дыхательных путей и восприимчивости к инфекции [98].

Хотя существуют противоречивые результаты относительно того, имеют ли пациенты с БА сниженную экспрессию АПФ-2 или повышенную экспрессию TMPRSS2 в эпителии дыхательных путей, были относительно последовательные доказательства того, что Т2 воспаление снижает экспрессию рецепторов АПФ-2 в дыхательных путях [65]. Так, значительно сниженные уровни АПФ-2 рецепторов были обнаружены в эпителиальных клетках носа и бронхов у людей, страдающих аллергией, и это было связано с воздействием аллергена, сенсibilизацией к аллергену и высоким уровнем IgE общего [80].

Есть данные, что у пациентов с БА имеющие эндотип с высоким Т2-воспалением (Т2-эндотип), клетки респираторного эпителия имеют сниженную экспрессию генов рецепторов АПФ-2, что может обеспечивать защиту от инфекции SARS-CoV-2 [140, 81]. Напротив, пациенты, имеющие эндотип с низким Т2 воспалением (неТ2-эндотип), имеют более высокую экспрессию АПФ-2, и это может повысить восприимчивость к инфекции COVID-19 [67, 128]. Так, Jackson D. J., и соавт. [97] в своём исследовании показывают, что уровни экспрессии гена АПФ-2 обратно коррелируют с биомаркерами 2 типа, IL-13 снижает экспрессию гена АПФ-2 как в эпителии носа, так и в эпителии бронхов. Несколько исследований также показали важность цитокина IL-13, участвующего в Т2-воспалении, и его возможность снижать экспрессию АПФ-2 *ex vivo* в эпителиальных клетках дыхательных путей [37, 38, 139].

Skevakі С. и соавт. [146] сообщают в своём исследовании, что регулярное использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) могут снижать уровень АПФ-2 рецепторов в респираторном тракте, через которые и проникает вирус SARS-CoV-2. Это подтверждалось выделением сниженного количества АПФ-2 рецепторов в клетках мокроты по сравнению с пациентами с БА, которые не были привержены к терапии и не регулярно принимали ИГКС.

На экспрессию АПФ-2 у пациентов с БА могут влиять различные факторы, об этом сообщают результаты многочисленных мировых исследований. Наиболее обсуждаемыми факторами являются эндотипы БА, возраст, пол, сопутствующие заболевания [118, 163, 12, 84].

1.3. Клинические особенности течения и классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Клинические особенности COVID-19 разнообразны: они могут варьировать от фазы бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции [71].

Вирус SARS-CoV-2 передается преимущественно воздушно-капельным путем от больного человека, который активно кашляет или чихает. Возможен контактно-бытовой путь передачи, который реализуется во время рукопожатий, при прикосновении к загрязненным SARS-CoV-2 поверхностям, а затем при контакте рук с носом, ртом и глазами. Вирус также присутствует в кале, что предполагает загрязнение системы водоснабжения с последующей передачей фекально-оральным путем, однако риск инфицирования данным путём передачи является низким [156, 134].

Инкубационный период COVID-19 составляет от 1 до 14 дней, в среднем – 5-7 суток. В случае заражения штаммом Омикрон инкубационный период короче и составляет от 2 до 7 суток. В течение этого периода и в первые дни болезни инфицированные пациенты представляют наибольшую опасность для передачи вируса здоровым людям [87].

Наиболее распространёнными респираторными клиническими симптомами COVID-19 являются кашель, преимущественно сухой или с отхождением небольшого количества мокроты, ощущение заложенности в грудной клетке, одышка [110]. Также частыми симптомами заболевания являются повышение температуры тела (> 90%), миалгии, головная боль, утомляемость, снижение или

полное отсутствие обоняния и вкуса, боль в горле, признаки конъюнктивита, тошнота, рвота, диарея [101].

Выделяют три фазы заболевания [130].

Первая фаза COVID-19 – бессимптомная. Вирус SARS-CoV-2 связывается с эпителиальными клетками носа в верхних дыхательных путях. Далее происходят локальная репликация и размножение вируса. Данная стадия длится несколько дней, и иммунный ответ, возникающий во время этой фазы, является ограниченным. Несмотря на низкую вирусную нагрузку, в этот период люди очень заразны.

Второй фазой является инвазия и инфекция верхних дыхательных путей. Происходит миграция вируса из эпителия носа в верхние дыхательные пути по проводящим дыхательным путям. Начинают появляться первые симптомы заболевания в виде лихорадки, недомогания и сухого кашля. На этой фазе наблюдается более сильный иммунный ответ, включающий высвобождение интерферонов (IFN) β и λ из инфицированных вирусом клеток.

Третьей фазой является поражение нижних дыхательных путей с возможным прогрессированием в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Течение новой коронавирусной инфекции зависит от вирусной нагрузки и иммунного статуса пациента [162]. У большинства пациентов болезнь не выходит за пределы второй фазы, так как сформировавшийся к этому периоду иммунный ответ способен сдерживать распространение инфекции. Однако если иммунная система не справляется, так как SARS-CoV-2 сильно истощает противовирусную защиту, связанную с врожденным иммунным ответом, то вирус проникает в альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа через рецептор АПФ-2 хозяина и начинает реплицироваться с образованием большого количества вирусных нуклеокапсидов. Нагруженные вирусом пневмоциты аномально повышают продукцию воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-

10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IFN- γ , хемоаттрактанты, альфа-факторы некроза опухоли (TNF- α) и другие факторы, а также их рецепторы, вызывая «цитокиновый шторм» [49].

Клетка-хозяин подвергается апоптозу с высвобождением новых вирусных частиц, которые таким же образом заражают соседние альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа. Из-за стойкого повреждения, вызванного секвестрированными воспалительными клетками, и репликации вируса, приводящей к потере пневмоцитов как 1-го, так и 2-го типа, возникает диффузное альвеолярное повреждение, которое, в конечном итоге, приводит к острому респираторному дистресс-синдрому [7, 150].

Наиболее важным принципом классификации COVID-19 является определение степени тяжести заболевания. Согласно данным временных методических рекомендаций, выделяют четыре степени тяжести.

Лёгкая степень тяжести новой коронавирусной инфекции диагностируется при повышении температуры не выше 38°C, наличии катаральных симптомов. Поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии для данной степени не характерно (КТ-0). Также отсутствуют критерии среднетяжелого и тяжелого течения болезни [2].

Средняя степень тяжести заболевания диагностируется при повышении температуры тела более 38°C, частоте дыхательных движений (ЧДД) более 22 в одну минуту, одышке при физических нагрузках, наличии изменений в легких по данным КТ или РОГК, типичных для вирусного поражения (объем поражения не более 50%, КТ-2), доле насыщенного кислородом гемоглобина артериальной крови (SpO₂) менее 95%, повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови более 10 мг/л, а также отсутствии критериев тяжелого течения COVID-19 [2].

Тяжелая степень заболевания диагностируется при ЧДД более 30 в 1 минуту, SpO₂ менее 93%, респираторном индексе (парциальное давление кислорода в артериальной крови/фракция вдыхаемого кислорода (PaO₂/FiO₂) ≤300 мм рт. ст., а также снижении уровня сознания, ажитации, нестабильной гемодинамике (снижение систолического артериального давления (АД менее 90 мм рт. ст. или диастолического АД менее 60 мм рт. ст., диуреза менее 20 мл/час). У данных больных выявляются изменения в легких при КТ или РОГК типичные для вирусного поражения, объемом более 50%, уровень лактата артериальной крови более 2 ммоль/л. [2].

Крайне тяжелая степень заболевания диагностируется при наличии стойкой лихорадки, признаков острой дыхательной недостаточности (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), а также при возникновении септического шока, появлении полиорганной недостаточности, изменениях в легких при КТ или РОГК типичных для вирусного поражения критической степени, объемом более 75%, или картина ОРДС [2].

1.4. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции

Первым шагом в борьбе с COVID-19 является быстрое и точное обнаружение SARS-CoV-2. «Золотым стандартом» считается полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) вирусной нуклеиновой кислоты [89]. Основными его преимуществами являются высокая чувствительность и специфичность. Биологическим материалом для проведения ОТ-ПЦР могут служить отделяемое из верхних дыхательных путей (взятие мазков из носоглотки или из ротоглотки), а также отделяемое из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) [175].

РНК вируса в верхних дыхательных путях максимально присутствуют в первые дни после заражения. Именно поэтому образцы должны быть взяты в первые 5 дней с момента появления клинических симптомов, тогда как в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже можно обнаружить РНК возбудителя в течение 14

дней. После 5-8 суток, когда концентрация антител к возбудителю достигает высокого уровня, а выявление РНК вируса снижается, может увеличиться количество ложноотрицательных результатов. В таком случае при наличии типичной клинической симптоматики COVID-19 и/или наличии эпидемиологической связи с подтвержденным случаем заболевания для подтверждения диагноза целесообразно дополнить генодиагностику серологическим тестированием (определением уровня антител классов М и G) [143].

Наряду с ОТ-ПЦР актуальными методами диагностики новой коронавирусной инфекции являются РОГК и КТ лёгких. Они выступают в качестве дополнения к ОТ- ПЦР-тестированию и играют важную роль в диагностике COVID-19 [54].

По данным Wong HYF и соавт. [167], РОГК можно рассматривать как инструмент для выявления COVID-19, но она менее чувствительна, чем КТ лёгких, особенно на ранних стадиях COVID-19. Чувствительность и специфичность КТ лёгких высокие, что позволяет обнаружить изменения в легких, связанные с COVID-19, даже у пациентов, не имеющих симптомов заболевания. Но, несмотря на это, в настоящее время рутинный КТ-скрининг не рекомендуется в качестве метода выявления инфекции COVID-19. КТ-обследование имеет большое значение для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки терапевтической эффективности.

Выделяют основные КТ-паттерны, характерные для COVID-19 пневмонии:

- Уплотнение паренхимы легких по типу «матового стекла». Представляет собой частичное заполнение ацинусов каким-либо патологическим субстратом (экссудатом, транссудатом). Это самые ранние изменения паренхимы легких, выявляемые при COVID-19. Легкое уплотнение паренхимы без ее объемного уменьшения. Сосудистые и мелкие бронхиальные структуры дифференцируются [45, 74].

- Ретикулярный паттерн. Определялся как утолщение интра- и интерлобулярных перегородок, проявляющихся в виде скопления множественных небольших линейных затемнений на КТ-изображениях [45, 74].
- «Булыжная мостовая» или «лоскутное одеяло». Данный паттерн представляет собой фоновые изменения по типу «матовое стекло» в сочетании с ретикулярным паттерном. Сосудистые и мелкие бронхиальные структуры не дифференцируются, в отличие от зоны матового стекла [45, 74].
- Консолидация. Подразумевает полное замещение альвеолярного воздуха экссудатом, что проявляется значительным повышением плотности паренхимы без ее объемного уменьшения. Сосудистые и мелкие бронхиальные структуры не дифференцируются. Наиболее часто наблюдают мультифокальную, пятнистую или сегментарную консолидацию, распространяющуюся в субплевральных участках или по ходу бронховаскулярных пучков [45, 74].
- Воздушная бронхограмма (пневмобронхограмма) – заполненные воздухом бронхи на фоне консолидации. Пневмобронхограмма представляет собой воздушные бронхи на фоне перибронхиального уплотнения паренхимы по типу матового стекла или консолидации, а в случаях развития острого респираторного дистресс-синдрома – на фоне так называемого «белого легкого» [45, 74].
- Плевральные изменения, включая утолщение плевры и плевральный выпот. К изменениям плевры при COVID-19 относят утолщение плевры и плевральный выпот [45, 74].
- Лимфаденопатия. Наблюдается при прогрессировании COVID-19, чаще при тяжелых формах [45, 74].

В зависимости от объема поражения легочной ткани выделяют следующие степени тяжести [27]:

- КТ-0 (норма): отсутствие КТ-признаков вирусной пневмонии при наличии типичной клинической картины

- КТ-1 (легкая): зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение паренхимы легкого <25%.
- КТ-2 (среднетяжелая): зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение паренхимы легкого 25–50%.
- КТ-3 (тяжелая): зоны уплотнения по типу «матового стекла», зоны консолидации, вовлечение паренхимы легкого 50–75%.
- КТ-4 (критическая): диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями, а также плевральным выпотом, вовлечение паренхимы легкого >75%.

1.5. Новая коронавирусная инфекции у пациентов с БА.

С самого начала пандемии имелись противоречивые данные о связи между БА и восприимчивостью к SARS-CoV-2. Учитывая, что COVID-19 является респираторным вирусным заболеванием и, в первую очередь, поражает лёгочную ткань, изначально предполагалось, что пациенты с сопутствующими респираторными заболеваниями, такими как БА, могут подвергаться более высокому риску заражения SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 из-за повышенной восприимчивости пациентов с БА к вирусным инфекциям [127]. Вирусные инфекции являются основной причиной обострения БА, требующей внепланового обращения за медицинской помощью [69]. В связи с этим, в начале пандемии как Центры по контролю и профилактике заболеваний, так и ВОЗ, сообщили, что пациенты с БА могут подвергаться большему риску тяжелого заболевания [84]. Однако в ходе пандемии COVID-19 в мировой литературе стали активно обсуждать тот факт, что БА не является самостоятельным фактором риска инфицирования SARS-CoV-2 [57, 172].

В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании, было установлено, что распространенность астмы у 605 пациентов с COVID-19 составила 17,9%, что больше, чем распространенность среди населения в

целом [127]. Robinson, L. B. И соавт. [137] в своём исследовании сообщали о том, что пациенты с БА при COVID-19 имели такой же риск госпитализации и так же нуждались в ИВЛ, как пациенты, не имеющие диагноза БА. Эти данные свидетельствуют о том, что БА может быть большим фактором риска для COVID-19, чем предполагалось ранее.

1.5.1 Влияние эндотипов БА и других факторов на риск инфицирования и тяжелого течения COVID-19

Появляется все больше данных о том, что важную роль при оценке риска заражения SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА играют эндотипы заболевания [57, 145].

Под эндотипом БА понимают субтип болезни, определяемый отличительным патофизиологическим механизмом заболевания. Эндотип БА является молекулярной основой фенотипа. Один эндотип может лежать в основе несколько фенотипов [33, 141]. Под фенотипом БА понимают совокупность характеристик, формирующихся в результате взаимодействия между генетическими свойствами пациента и факторами окружающей среды [3].

БА проявляется двумя основными эндотипами: с высоким T2- воспалением (T2-эндотип) и низким T2 воспалением (неT2-эндотип).

БА с T2-эндотипом может иметь аллергический механизм развития и протекает с участием основных провоспалительных цитокинов, включая (IL)-4, -5 и -13, повышением уровня IgE общего, эозинофилов и FeNO, а также не аллергический механизм, когда другие триггеры, не аллергены, запускают похожий каскад патогенеза с участием данных цитокинов и эозинофилов [33, 52].

Эндотип с высоким T2-воспалением встречается у 50-70% пациентов с БА и включает в себя два основных фенотипа:

1. Аллергический фенотип: пациенты, имеющие раннее начало заболевания, наследственную предрасположенность к БА, наличие аллергических заболеваний (экзема, аллергический ринит, дерматит). Пациенты с данным фенотипом имеют признаки эозинофильного воспаления и хорошо отвечают на лечение ИГКС [52, 18].

2. Фенотип с поздно возникшей эозинофильной БА. Большинство авторов в качестве критерия поздно возникшей БА рассматривают возраст старше 40 лет [59,155]. Данный фенотип по патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям может быть неаллергическим и часто сочетается с полипозным риносинуситом, гиперчувствительностью к ацетисалициловой кислоте (Аспириновая БА), а также может быть атопическим, но встречается гораздо реже, чем при БА, дебютировавшей в детском или молодом возрасте [20].

Также выделяют фенотип тяжелой бронхиальной астмы (ТБА). Под ТБА понимается БА, при которой требуется лечение, соответствующее ступеням 4–5 терапии по GINA. При этом БА остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [3]. У пациентов, имеющих тяжелую форму Т2-астмы, применяется таргетная терапия такими биологическими препаратами как анти-IgE (омализумаб), анти-IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и против рецептора IL-5 (бенрализумаб) и моноклональными антителами против рецепторов IL-4 / IL-13 (дупилумаб) [21,56].

По данным Lombardi С. и соавт. [107], у пациентов с Т2-эндотипом БА COVID-19 в большинстве случаев протекала в легкой форме, что, возможно, связано с аллергическим компонентом Т2 воспаления, которое характеризуется активацией провоспалительных цитокинов.

HeT2-эндотип БА характеризуется более поздним началом заболевания преимущественно старшими возрастными группами пациентов, у курящих пациентов и не имеющих атопии. HeT2-эндотип характеризуется наличием малогранулоцитарного и нейтрофильного типа воспаления, отсутствием (или

нормальным уровнем) эозинофилов в мокроте и других маркеров Т2 воспаления [151].

НеТ2-эндотип может быть представлен следующими фенотипами:

1. Неаллергический фенотип БА: нет аллергологического анамнеза, преобладает нейтрофильный, эозинофильный или малогранулоцитарный тип воспаления, характеризуется более частыми обострениями и плохим ответом на лечения ИГКС [18,3].

2. Неаллергический фенотип с ожирением: чаще преобладает у женщин с незначительным эозинофильным воспалением, преимущественно нейтрофильным типом воспаления в дыхательных путях [18].

3. Неаллергический фенотип с очень поздним дебютом: преимущественно болеют женщины, дебют болезни в более зрелом возрасте (> 65 лет). Часто для лечения требуются более высокие дозы ИГКС, к которым может развиваться рефрактерность [20, 135].

4. Фенотип с фиксированной обструкцией встречается у больных БА с длительным стажем болезни и проявляется ремоделирование дыхательных путей и необратимой обструкции [23]. Данный фенотип у пациентов с БА может встречаться как в неТ2-эндотипе БА, так и в Т2-эндотипе БА.

Ряд авторов предполагают, что пациенты, имеющие неТ2-эндотип БА, имели более высокий риск инфицирования и тяжелого течения COVID-19, а также могли подвергаться повышенному риску неблагоприятных исходов от COVID-19, чем пациенты, имеющие Т2-эндотип [64]. Однако в исследовании Agondi R. С. и соавт. [51] пациенты с БА, перенесшие COVID-19, имели преимущественно Т2-эндотип и составляли 86,06% всех пациентов.

Вероятнее всего, основную роль в инфицировании и тяжести острого периода COVID-19 играют не только эндотипы БА, но и, возможно, другие факторы. Многие исследования, посвященные этому вопросу, показывают противоречивые результаты и указывают на то, что на восприимчивость к SARS-

CoV-2 могут влиять не только эндотипы БА, но и такие факторы, как наличие коморбидной патологии, пол, возраст, степень тяжести БА, контроль и приверженность к терапии БА [35, 38, 58, 92, 100].

Взаимосвязь между БА и COVID-19 сложная и, вероятно, варьируется в зависимости от различных факторов. Информации о факторах, влияющих на восприимчивость и тяжелое течение COVID-19, на данный момент недостаточно. Можно предположить, что пациенты с БА, в зависимости от различных факторов, имеют разную восприимчивость к новой коронавирусной инфекции.

1.6 Влияние коморбидной патологии на течение COVID-19

Согласно данным многочисленных исследований, установлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19 [90, 116]. Наличие коморбидной патологии относят к факторам, которые могут негативно влиять на риск инфицирования SARS-CoV-2, а также предрасполагать пациентов с COVID-19 к более тяжелому течению заболевания и прогнозу [15, 47, 86].

Под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний. Коморбидность может протекать по типу синтропии – поражения органов под влиянием общих патогенетических факторов – или интерференции – возникновения одного заболевания под влиянием другого [40].

Авторами ряда исследований сообщалось, что коморбидные пациенты относятся к наиболее уязвимой группе инфицирования SARS-CoV-2 с риском более тяжелого течения COVID-19, поскольку сопутствующие заболевания пациентов предрасполагают к инфицированию SARS-CoV-2 [5, 47]. Пациенты, имеющие серьезные сопутствующие заболевания, вне зависимости от возраста подвержены риску развития тяжелой формы COVID-19 и связанных с ней осложнений [66]. Сведения, собранные в обзоре литературы Silaghi-Dumitrescu,

R. и соавт. [144] показали, что более, чем у половины обследованных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, было выявлено одно или несколько сопутствующих заболеваний. На тяжесть течения COVID-19 и большинство случаев смерти у инфицированных пациентов может влиять много факторов, но наибольшее значение имеют пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний. По некоторым данным было отмечено, что у 75% госпитализированных пациентов с COVID-19 имеется как минимум одно сопутствующее заболевание [73]. Пациенты, имеющие высокий индекс коморбидности Chronic Inflammatory Response Syndrome (CIRS), чаще имели бактериальные осложнения, нуждались в госпитализации, переводились на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и ИВЛ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и имели более высокий риск летального исхода, чем пациенты без коморбидной патологии [42, 116, 144].

Накапливаются данные, сообщающие о том, что пациенты с БА, в сравнении с пациентами, не имеющими данной патологии, чаще болеют другими хроническими заболеваниями [16]. В связи с этим можно предположить, что пациенты, имеющие БА в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями, могут относиться к группе высокого риска по инфицированию и тяжелому течению COVID-19.

1.7 Влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА

COVID-19 повлиял не только на физическое здоровье пациентов, но и на психическое. Такие данные приводят авторы ряда исследований, проведенных в разных странах мира [78, 115]. После перенесённого COVID-19 у пациентов возникают распространенные стойкие симптомы, которые отрицательно влияют на физическую функцию и качество жизни, участие в общественной деятельности, а также снижают работоспособность [53, 133, 161].

Mitrović-Ajtić O. и соавт. [117] в своём исследовании показали, что через год после острой инфекции COVID-19 у пятой части пациентов наблюдалось значительное снижение качества жизни. d'Ettorre, G и соавт. [76] сообщали, что у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, качество жизни оставалось низким даже спустя 2 года после выздоровления. Тревога, боль и дискомфорт были наиболее распространенными проблемами (33–35%), которые влияли на качество жизни пациентов после COVID-19 на этапах наблюдения через 6 и 12 месяцев [112].

Изменению в психическом здоровье особенно подвержены пациенты с хроническими заболеваниями. Распространенность депрессии и тревоги у данной группы пациентов в два-три раза выше, чем у здоровых людей [17]. Именно они могут быть более уязвимы для проблем с психическим здоровьем, вызванных пандемией COVID-19, так как они уже входят в группу риска, а наличие тревожного расстройства и депрессии часто связано с сопутствующей медицинской патологией [126].

Что касается пациентов с респираторными заболеваниями, то Wei L. и соавт. [166] и Patella V. и соавт. [131] в своих исследованиях сообщают, что пациенты с респираторными заболеваниями страдают психической патологией в большей степени, чем остальное население. БА значительно влияет на качество жизни больных. Пациенты с тяжелой и неконтролируемой БА более подвержены ухудшению качества жизни, которое может нарушать повседневную активность [100]. Кроме того, пациенты с БА значительно чаще страдают тревожно-депрессивными расстройствами, чем пациенты, не имеющие диагноза БА [149, 171]. Предполагается, что COVID-19 может еще больше повлиять на психоэмоциональное состояние пациентов с БА.

1.8. Роль эозинофилов при COVID-19

В ходе пандемии COVID-19 учеными были выявлены лабораторные биомаркеры, которые влияли на тяжесть течения COVID-19. К ним относятся нейтрофилия, лимфопения и увеличение многих провоспалительных факторов и стимуляторов свертывания крови [168]. Одной особенностью, которой уделялось гораздо меньше внимания, была стойкая эозинопения, связанная с более неблагоприятными исходами острой инфекции [75, 102].

Эозинофилы могут представлять собой биомаркеры крови для диагностики и прогнозирования тяжести новой коронавирусной инфекции. Во время заболеваемости COVID-19 у пациентов часто диагностировали эозинопению. Распространенность эозинопении у пациентов при COVID-19 варьируется в разных исследованиях [55]. Результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в Ухане, показали, что у 81,2% пациентов при поступлении было очень низкое количество эозинофилов [82]. Tan Y и соавт. [152] в своём исследовании сообщают, что у 33 из 40 пациентов с COVID-19 при поступлении было обнаружено снижение эозинофилов.

У пациентов с меньшим количеством эозинофилов в периферической крови наблюдалось более выраженное рентгенологическое ухудшение и более длительное течение заболевания, по сравнению с пациентами с нормальным количеством эозинофилов [138].

Valverde-Monge M. и соавт. [159] в своём ретроспективном исследовании сообщают, что пациенты с эозинопенией при поступлении имели более высокий риск госпитализации в ОРИТ. Глубокая и стойкая эозинопения была предиктором высокого риска смертности [180], тогда как повышенное количество эозинофилов связано с лучшим прогнозом, включая меньшую частоту осложнений и смертности [8, 99].

Эозинофилы играют важную роль в патогенезе респираторных заболеваний. Иммунный процесс, который вызывает эозинопению при COVID-19, вероятно, является многофакторным. В условиях COVID-19 эозинопения может быть связана с миграцией данных клеток в периферические ткани или со снижением продукции эозинофилов в костном мозге из-за воспалительного процесса при COVID-19 [124]. Исследования, посвященные оценке роли эозинофилов при COVID-19, немногочисленны, однако накопленные данные могут указывать на возможную связь эозинопении с тяжестью заболевания и плохим прогнозом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Работа выполнена на кафедре терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Набор пациентов проводился в амбулаторных условиях на базе Нижегородского областного пульмонологического центра ГБУЗ НО «Городская больница №28 Московского района г. Нижнего Новгорода» за период с 2022 по 2023 гг. при обращении к пульмонологу с консультативной целью.

Исследование проводилось согласно международным и российским этическим принципам и нормам (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2008 г.; Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N323-ФЗ; Этический кодекс Российского врача, утвержденный на первом национальном съезде врачей Российской Федерации, 2012 г.).

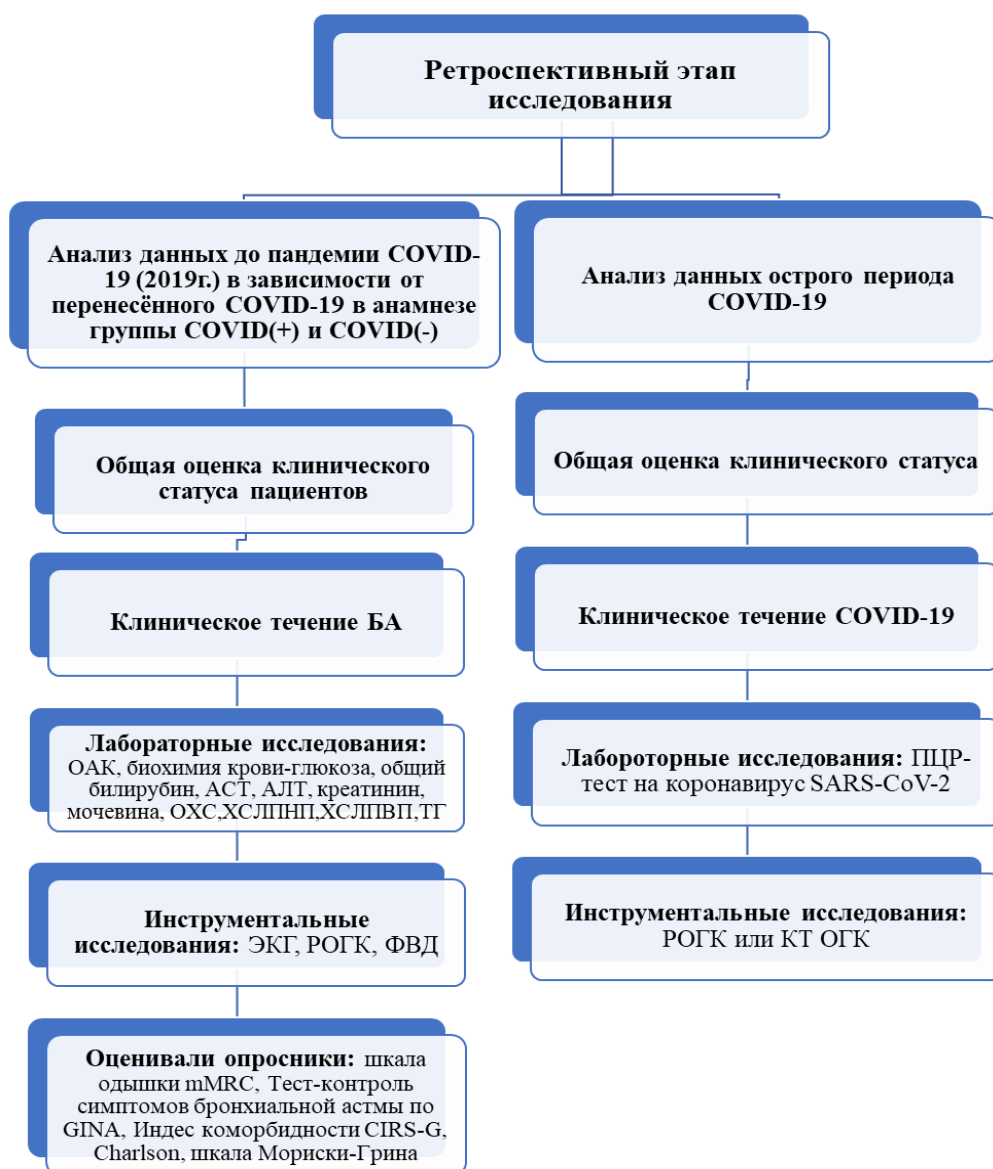
На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, номер протокола 04 от 26.04.2024г.

2.2. Дизайн исследования

Результаты работы основаны на данных поперечного (одномоментного) исследования 120 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с установленным диагнозом БА до начала пандемии COVID-19. Диагноз БА был верифицирован на основании федеральных клинических рекомендаций по БА [46].

Исследование включало в себя два этапа: ретроспективный и очный. На каждом этапе была проведена работа с медицинской документацией, где оценивались клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов с БА в период с 2019 по 2022-2023 гг.

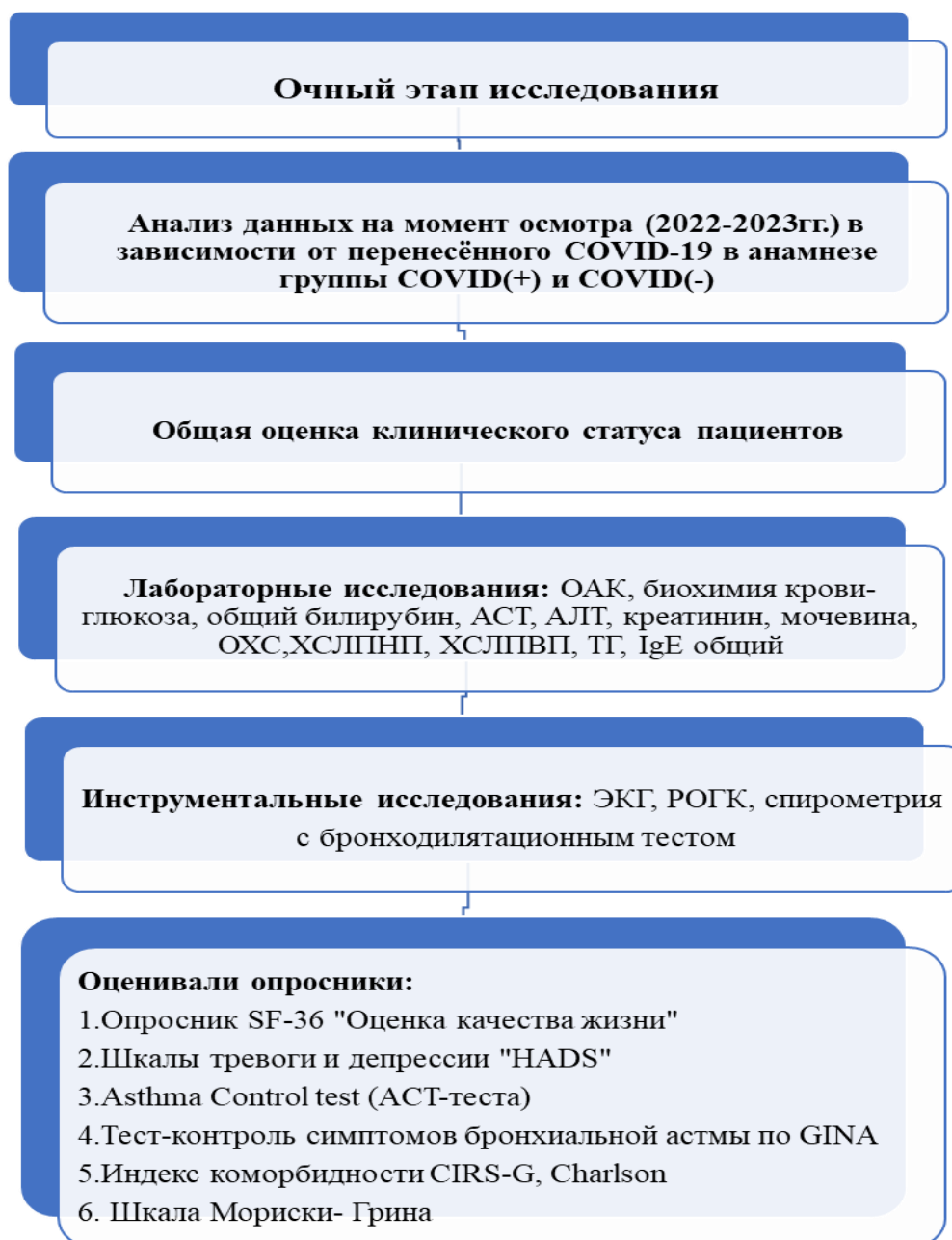
На очном этапе исследования каждому пациенту проводилось комплексное клиническое врачебное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, анкетирование, физикальный осмотр, выполнение спирометрии с бронходилатационным тестом. Подробный дизайн исследования представлен на Рисунках 1-2



Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

Рисунок 1 – Дизайн и методы исследования ретроспективного этапа исследования



Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

Рисунок 2 – Дизайн и методы исследования очного этапа исследования

Все пациенты были включены в исследование после подписания информационного согласия на участие в исследовании и на включение в него клинических и лабораторно-инструментальных данных из медицинской документации в период с 2019 по 2022-2023 гг.

Критерии включения и исключения группы пациентов БА представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
• Наличие диагноза БА до начала пандемии COVID -19 • Возраст >18 и <85 • Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.	• Для основной группы: не подтверждённая с помощью ПЦР-теста коронавирусная инфекция, при наличии пневмонии – низкая или средняя вероятность вирусного генеза, в том числе COVID-19 • Возраст <18 и > 85 лет • Хроническая обструктивная болезнь лёгких • Беременность и лактация • Онкологические заболевания • Коматозные, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость, тяжелые когнитивные нарушения и психические расстройства • Отказ в подписании информированного согласия на участие в исследовании.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общая информация о методах исследования

На каждого пациента была заведена индивидуальная регистрационная карта, в которую вносились клинические и лабораторно-инструментальные данные исследуемых пациентов.

Данные о исходном клиническом течении БА, объёме назначенной терапии и проведённых лабораторно-инструментальных исследований за год до пандемии COVID-19 (2019 г.) у пациентов с БА были получены из медицинской документации Форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях». Объём получаемой терапии оценивался по количеству выписанных рецептов на льготные лекарственные препараты для лечения БА.

Данные о течении COVID-19 у пациентов с БА были получены из медицинской документации Справка 027/у – выписка из медицинской карты амбулаторного или стационарного больного.

Данные о течении БА в период с 2019 по 2022-2023 гг., и данные о тяжести течения COVID-19 были также получены в ходе сбора анамнеза у пациентов на очном этапе исследования во время консультации.

2.3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование включало в себя аускультацию сердца и лёгких, пульсоксиметрию, измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за минуту, измерение роста и веса с расчётом индекса массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Клиническое измерение АД проводилось с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert с универсальной манжетой.

2.3.3. Лабораторные методы исследования

Проводился анализ данных лабораторных исследований: общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа крови, включающего в себя глюкозу, общий билирубин, аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинин, мочевины, общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), IgE общий.

С целью определения наличия аллергического воспаления и диагностики Т2-эндотипа БА использовали следующие биомаркеры: эозинофилы в периферической крови (в качестве порогового значения принимался уровень количества эозинофилов в периферической крови >150 клеток в 1 мкл.) и IgE общий (>100 МЕ/ мл). Пациентам, имеющим высокий уровень IgE общего (>100 МЕ/ мл), назначался анализ кала на яйца гельминтов и на цисты простейших с целью исключения глистной инвазии.

2.3.4. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей, измерения воздушных потоков и объемов была выполнена спирометрия, которая позволила оценить степень обструкции, её обратимость и вариабельность. Оценивались такие показатели, как ОФВ₁ %, ФЖЕЛ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ %, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ л/сек.

Полученные результаты выражались в процентах от должных величин. Значение любого из перечисленных показателей менее 80,0 % от должных величин расценивалось нами как нарушение функции внешнего дыхания.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось при помощи спирометра MIR Spirolab I. Страна производства: Италия. Год выпуска – 2021г.

Перед началом исследования оценивалось наличие показаний и противопоказаний к проведению исследования. Проводилось измерение роста и

массы тела пациента, измерялось артериальное давление. Проводились калибровка прибора и инструктаж пациентов о правильности выполнения дыхательного маневра [22].

Во время спирометрии пациенты находились в положении сидя и использовали носовой зажим для полной фиксации объема и скорости выдыхаемого воздуха.

Для оценки реакции дыхательных путей после выполнения исходной спирометрии выполнялся бронходилатационный тест. Для теста использовался сальбутамол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с). Повторная спирометрия проводилась через 15 минут. Проба считалась положительной, если прирост ОФВ₁ был не менее 12% по отношению к исходному значению и одновременно не менее, чем 200 мл. [22].

Все пациенты были проинформированы о необходимости отмены препаратов в зависимости от срока их действия:

- β 2-агонистов короткого действия – за 4-6 часов;
- β 2-агонистов длительного действия – за 24 часа;
- β 2-агонистов сверхдлительного действия – за 36 часов до исследования;
- антихолинергических препаратов короткого действия – за 12 часов;
- антихолинергических препаратов длительного действия – за 36-48 часов;
- назальных деконгестантов – за 4 часа до исследования; [22].

Также пациенты были проинформированы о необходимости исключить курение и значительные физические нагрузки как минимум за 1 час, чтобы минимизировать возможность появления бронхоконстрикторной реакции.

У пациентов, вне зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе оценивалась обзорная РОГК с целью выявления изменений в лёгочной ткани. Пациентам, имеющим на РОГК изменения в лёгких, типичные для фиброза легких, рекомендовалось выполнить КТ ОГК для определения степени и распространенности фиброзных изменений.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), сделанной в 12 стандартных отведениях. Проводились анализ ритма, проводимости, положения электрической оси сердца, подсчет частоты сердечных сокращений, оценивались наличие патологический зубца Q, подъем или депрессия сегмента ST.

2.3.5. Анкетирование

Всем пациентам на очном визите проводилось анкетирование, которое включало в себя следующие тесты:

1. Опросник The Short Form-36 (SF- 36) «Оценка качества жизни» для оценки качества жизни у пациентов с БА [31] (Приложение 1).
2. Уровень депрессии и тревоги оценивали с помощью шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale «HADS» [32] (Приложение 2).
3. Уровень контроля над астмой оценивался с помощью Asthma Control test (АСТ-теста) [46] (Приложение 3) и теста-контроля симптомов бронхиальной астмы по Global Initiative for Asthma (GINA) [30] (Приложение 4).
4. Комплаентность пациентов к лечению БА оценивалась с помощью шкалы Мориски-Грина [13] (Приложение 5).
5. Шкала одышки The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) применялась для оценки влияния одышки на повседневную активность, с помощью которой определяли, в какой степени одышка ограничивала

активность пациента. Пациенты самостоятельно выбирали уровень одышки, соответствующий их ощущениям (Приложение 6).

6. Подсчитывался индекс коморбидности Charlson [39] (Приложение 7) и индекс коморбидности – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [39] (Приложение 8).

На ретроспективном этапе исследования по данным, полученным из амбулаторных карт, оценивались результаты следующих опросников:

1. Теста-контроля симптомов бронхиальной астмы по GINA
2. Шкалы Мориски-Грина
3. Шкалы одышки mMRC
4. Индекса коморбидности CIRS-G

2.3.6. Методы статистической обработки

Статическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 26.0. Принадлежность выборки к распределению определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При проверке нормальности распределения получили распределение, статистически значимо отличающееся от нормального, и использовали методы непараметрической статистики. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n, %). С целью выявления значимых различий по количественному признаку в двух независимых группах применялся U – критерий Манна-Уитни. При сравнении трёх независимых групп по количественному признаку использовался метод Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных данных в независимых группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), при малых выборках (число случаев <5) использовали двусторонний критерий Фишера. Достоверность различий между зависимыми группами по качественным переменным определялась с помощью критерия Макнемара. При сравнении двух

зависимых выборок (исследование типа «до-после») по количественным переменным использовался критерий Уилкоксона. Для оценки связей между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки силы корреляционной связи применяли шкалу Чеддока. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25%; Q75%), где Q 25% и Q 75% – нижний и верхний квартили.

Для выявления факторов, влияющих на инфицирование SARS-CoV-2 и на среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, использовался метод логистической регрессии. В многофакторный анализ пошагово, методом step-up, включались показатели, которые имели статистическую значимость $p < 0,05$ при проведении однофакторного анализа. Для получения численного значения клинической значимости влияния выявленных факторов на риск инфицирования SARS-CoV-2 и среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 нами оценивалась площадь под кривой AUC (Area Under Curve). Качество модели определялось по экспертной шкале значений AUC (Таблица 2).

Таблица 2 – Экспертной шкале значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

При расчете показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-доверительного интервала (ДИ) применялся метод однофакторной бинарной логистической регрессии. Для всех методов анализа значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Особенности клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе.

На основании анамнестических данных, полученных из медицинской документации, Форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», все исследуемые были разделены на 2 группы:

I группа: COVID (+) (n=80) – пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию.

II группа: COVID (-) (n=40) – пациенты, не перенесшие новую коронавирусную инфекцию.

Медиана возраста в группе COVID (+) составила 59,5 [52,5; 64,0] лет, в группе COVID (-) – 60,0 [53,8; 66,0] лет. Статистически значимых различий по возрасту среди исследуемых групп установлено не было ($p = 0,527$). В группе COVID (+) было 90,0% (72) женщин и 10,0% (8) мужчин, в группе COVID (-) – 85,0% (34) женщин и 15,0% (6) мужчин. Статистически значимых различий по полу среди исследуемых групп установлено не было ($p = 0,547$).

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели более длительное течение БА (12,0 ([8,0; 20,2]) лет против 8,0 ([6,0; 14,0] лет, $p=0,029$).

Пациенты в группах (COVID (+) и COVID (-)) были сопоставимы между собой по эндотипам БА и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$ (Рисунок 3).

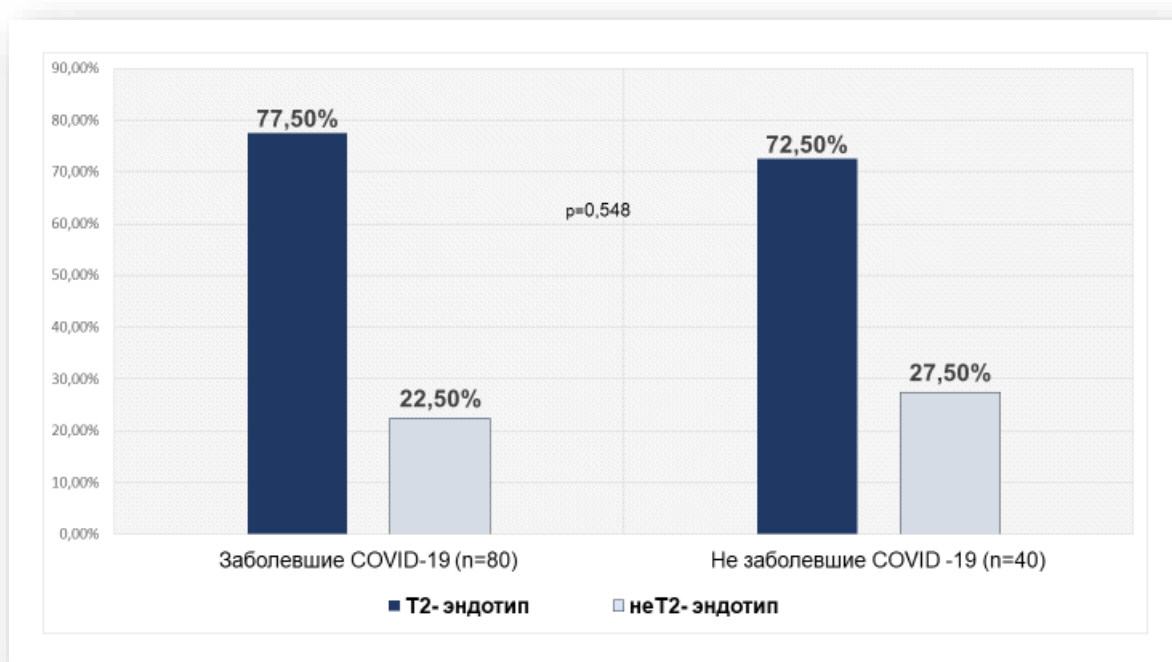


Рисунок 3 – Эндотипы БА в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе, по данным ретроспективного анализа

Пациенты, имеющие T2-эндотип, в исследовании были представлены 2-мя основными фенотипами: аллергический фенотип и фенотип с поздно возникшей эозинофильной БА.

Пациенты с аллергическим фенотипом были разделены на 2 группы: аллергический фенотип с дебютом болезни в детском возрасте (<12 лет) и аллергический фенотип с дебютом болезни в молодом возрасте (> 12 и <40 лет). 80,0% пациентов с аллергическим фенотипом имели аллергический ринит (60,0% – круглогодичный аллергический ринит, 40,0% – сезонный аллергический ринит), 20,0% пациентов имели атопический дерматит.

Пациенты, имеющие T2-эндотип, в группах (COVID (+) и COVID (-)) были сопоставимы друг с другом по основным и реже встречающимся фенотипам БА и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Фенотипы пациентов, имеющие эндотип с высоким Т2-воспалением (Т2-эндотип БА)

Фенотип	COVID (+) n=80	COVID (-) n=40	Значимость р
Аллергическая БА (начало болезни в детском возрасте <12 лет), абс.ч. (%)	6 (7,6)	2(4,9)	0,573
Аллергическая БА (начало в молодом возрасте <40), абс.ч. (%)	18 (22,8)	7 (17,1)	0,467
Эозинофильная БА с поздним началом (>40 лет), абс.ч. (%)	36 (45,6)	17 (43,9)	0,862
Аспириновая БА, абс.ч. (%)	2 (2,5)	3 (7,3)	0,215
БА с фиксированной обструкцией, абс.ч. (%)	4 (8,1)	2 (6,9)	0,846

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

Пациенты, имеющие эндотип с низким Т2 воспалением (неТ2-эндотип), в группах (COVID (+) и COVID (-)) также были сопоставимы друг с другом по фенотипам БА и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$. (Таблица 4).

Таблица 4 – Фенотипы пациентов, имеющие эндотип с низким Т2-воспалением (неТ2-эндотип БА).

Фенотип	COVID (+) n=80	COVID (-) n=40	Значимость p
Неаллергическая БА, абс.ч. (%)	7 (8,9)	4 (9,8)	0,872
БА с ожирением, абс.ч. (%)	8 (10,1)	5 (12,2)	0,731
БА с очень поздним дебютом (> 65 лет), абс.ч. (%)	4 (5,1)	2 (4,9)	0,965
БА с фиксированной обструкцией, абс.ч. (%)	0 (0,0)	2 (18,2)	-

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

Каждый эндотип БА мог быть представлен несколькими фенотипами. В нашем исследовании пациенты в обеих группах (COVID (+) и COVID (-)) были сопоставимы по количеству фенотипов и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$. Один фенотип БА имели 92,5% пациентов в группе COVID (+) и 90,0% пациентов группы COVID (-). Два фенотипа БА имели 7,5% в группе COVID (+) и 10,0% в группе COVID (-).

В группе COVID (+) наблюдались сочетания таких фенотипов, как эозинофильная астма с поздним началом в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=3), неаллергическая БА с ожирением в сочетании с фенотипом с очень поздним дебютом (n=1), аспириновая БА в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=1).

В группе COVID (-) наблюдались сочетания таких фенотипов, как эозинофильная астма с поздним началом в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=1), неаллергическая БА в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=1), аспириновая БА в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=1), БА с очень поздним дебютом в сочетании с фенотипом с фиксированной обструкцией (n=1).

Также возможна трансформация одного фенотипа в другой, однако в нашем исследовании у пациентов с БА трансформация фенотипов в период с 2019 г. по 2022-2023 гг. не наблюдалась.

При сравнительном анализе исходных демографических и клинических данных пациентов в группах COVID (+) и COVID (-) за год до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) были получены следующие результаты: пациенты в группе COVID (+) были сопоставимы с пациентами группы COVID (-) по основным параметрам: полу, возрасту, наследственной предрасположенности к БА, курению табака и стажу курения табака (Таблица 5).

Таблица 5 – Исходные демографические и клинические параметры пациентов с БА за год до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе, по данным ретроспективного анализа

Параметры	COVID (+) n=80	COVID (-) n=40	Значимость p
Возраст, лет Ме [Q25; Q75]	59,5 [52,5;64,0]	60,0 [53,8;66,0]	0,527
Женщины, абс.ч. (%)	72 (90,0)	34 (85,0)	0,547
Мужчины, абс.ч. (%)	8 (10,0)	6 (15,0)	
Семейная предрасположенность к БА, абс.ч. (%)	33 (41,2)	16 (40,0)	1,000
Курящие пациенты, абс.ч. (%)	3 (7,5)	1 (1,3)	0,368
Экс-курящие пациенты, абс.ч. (%)	1 (2,5)	3 (3,3)	
Не курящие пациенты абс.ч. (%)	36 (90,0)	76 (95,0)	
Стаж курения, пачка/лет Ме [Q25; Q75].	14,0 [14,0;14,0]	12,5 [8,7;13,8]	0,655

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*p. ratio- статистическая значимость различий

При анализе клинического течения БА у пациентов в группах COVID (+) и COVID (-) за год до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) было выявлено, что БА лёгкой степени тяжести чаще наблюдалась у пациентов в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-) (48,8% против 15,0%, $p = 0,007$). Все

пациенты с лёгкой степенью БА имели персистирующее течение. Пациенты в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), преимущественно имели среднюю степень тяжести БА (85,0% против 47,5%, $p = 0,009$). Тяжелая степень тяжести БА была представлена только в группе COVID (+) (3,7% против 0,0%).

В связи с тем, что пациенты в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), не имели неконтролируемое течение БА (0,0% против 17,5%, $p < 0,001$), для лучшей статистической обработки данных мы объединили группы «частично контролируемое течение БА» и «неконтролируемое течение БА» в одну группу и обозначили её как «частично контролируемое и неконтролируемое течение БА».

Контролируемое течение БА чаще наблюдалось у пациентов группы COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), где пациенты чаще имели частично контролируемое и неконтролируемое течение БА, $p < 0,001$ (Рисунок 4).

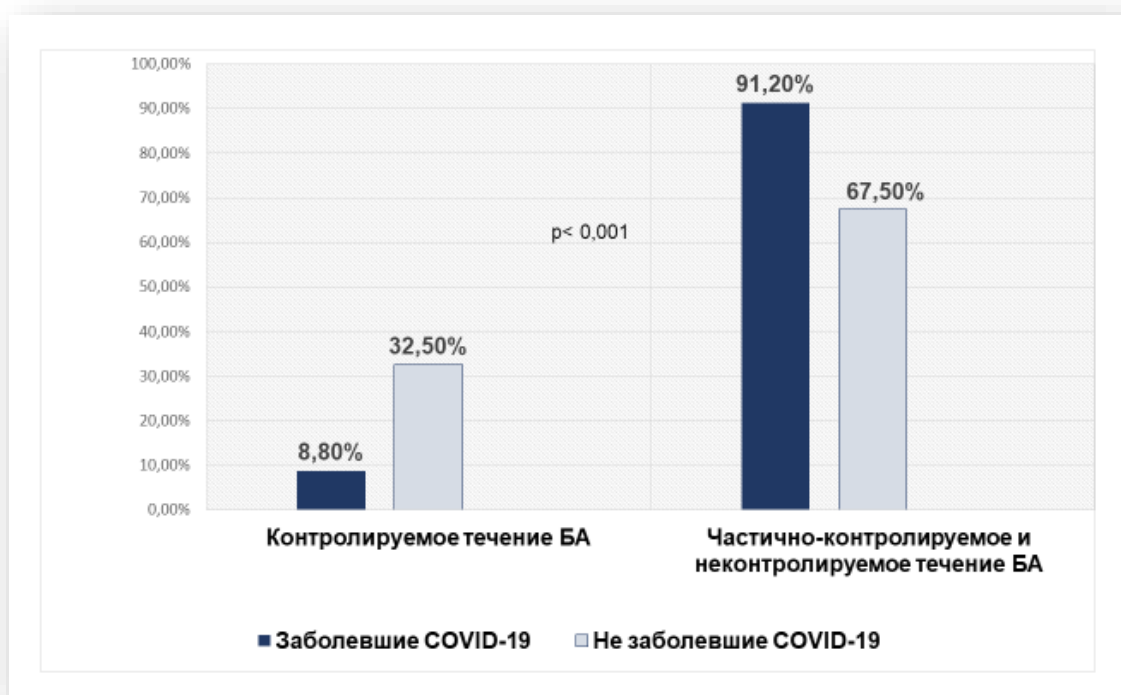


Рисунок 4 – Уровень контроля БА по GINA за год до начала пандемии COVID-19 (2019 год) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе, по данным ретроспективного анализа

Для лучшей статистической обработки данных мы разделили объём получаемой терапии на две группы: первая группа – пациенты, получающие терапию, соответствующую 2-3 ступеням терапии по GINA 2018 г. Вторая группа – пациенты, получающие терапию, соответствующую 4-5 ступеням терапии по GINA 2018 г. (Приложение 9).

Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии БА у взрослых по GINA 2018 г. представлены в Приложении 10.

Назначенный объём терапии у пациентов в группе COVID (+) чаще был ниже, чем в группе COVID (-), и соответствовал 2-й и 3-ей ступеням терапии по GINA 2018 г. (76,2% против 45,0%). У пациентов в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), объём назначенной терапии чаще соответствовал 4-ой и 5-ой ступеням терапии по GINA 2018 г. (55,0% против 23,8%); $p=0,003$, ОШ=0,310.

Более подробный, необъединённый объём назначенной терапии представлен в Таблица 6.

Таблица 6 – Объём назначенной терапии до начала пандемии COVID-19 (2019г) у пациентов в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе

Факторы	COVID (+) n=80	COVID (-) n=40	Значимость p
2 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	32 (40,0)	5 (12,5)	0,001* ОШ=4,667
3 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	29 (36,2)	13 (32,5)	0,686
4 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	16 (20,0)	22 (55,0)	0,426
5 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	3 (3,8)	0 (0,0)	0,217

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*p. ratio- статистическая значимость различий

При сравнительном анализе приверженности к лечению БА было выявлено, что пациенты в группе COVID (-) чаще имели приверженность к лечению БА, чем пациенты группы COVID (+) (82,5% против 0,0%, $p < 0,001$). В группе COVID (+), в сравнении с группой COVID (-), пациенты чаще имели частичную приверженность (63,7% против 17,5%, $p < 0,001$) и неприверженность к лечению БА (35,0% против 0,0%, $p < 0,001$).

В связи с тем, что научном сообществе есть данные, сообщающие, что такие факторы, как наличие обострений, внеплановое обращение за медицинской помощью, чрезмерное использование короткодействующих 2-агонистов (КДБА) и использование системных глюкокортикостероидов (СГКС) курсом за год до заболевания COVID-19, могут увеличить риск инфицирования SARS-CoV-2 и влиять на тяжесть течения COVID-19, мы рассмотрели наличие данных факторов у болевших COVID-19 пациентов с БА в период за год до заболевания новой коронавирусной инфекцией.

При оценке исходных данных клинического статуса пациентов с БА было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели как минимум одно тяжелое обострение БА за год до заражения SARS-CoV-2, в связи с чем принимали СГКС в течение 5-7 дней (11,3% против 0,0%; $p=0,028$, ОШ=0,640). По возникновению среднетяжелых обострений БА пациенты в группах COVID (+) и COVID (-) были сопоставимы и не имели статистически значимых различий (36,3% против 20,0%; $p=0,070$).

Среднетяжелое обострение включает в себя усиление симптомов БА, ночные пробуждения, обусловленные возникновением приступов удушья и требующие применения препаратов скорой помощи, пиковая скорость выдоха (ПСВ) ~ 50 -75% от лучших значений [28]. Для купирования среднетяжелого обострения пациенты к основной базисной терапии добавляли ингаляции через небулайзер: ИГКС (в дозе эквивалентной по беклометазону) 3000 мкг в сутки + комбинация Ипратропия бромид + Фенотерола 0,25 мг+0,5мг/мл.

Тяжелое обострение включает в себя усиление симптомов БА, тахипноэ (ЧДД >25 мин), тахикардию (пульс >110 минуту), цианоз, отсутствие дыхательных шумов («немое лёгкое»), невозможность произнести предложение на одном дыхании, ПСВ ~ 33-50% от лучших значений [28]. Для купирования тяжелого обострения пациенты к основной базисной терапии добавляли СГКС (преднизолон) перорально 40 мг/сутки однократно утром в сочетании с ингаляциями через ДАИ Ипратропия бромид + Фенотерола 0,25 мг+0,5мг/мл. до 6 вдохов в сутки в течение 5-7 дней.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще чрезмерно использовали КДБА по потребности, а также чаще обращались за внеплановой медицинской помощью в связи с обострением БА в период за год до заболевания COVID-19 (Таблица 7).

Таблица 7 – Исходные параметры клинического статуса пациентов с БА в период за год до заболевания COVID-19 в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе по данным ретроспективного анализа

Параметр	COVID (+) n= 80	COVID (-) n= 40	Значимость p
Чрезмерное использование КДБА, абс.ч. (%)	66 (82,5)	10 (25,0)	<0,001* ОШ=14,143
Обращение за амбулаторной помощью, абс.ч. (%)	40 (50,0)	6 (15,0)	<0,001* ОШ=5,667
Обращение за скорой медицинской помощью, абс.ч. (%)	11(13,8)	0 (0,0)	0,015* ОШ=0,633
Госпитализации по причине обострения БА, абс.ч. (%)	5 (6,2)	0 (0,0)	0,168

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*p. ratio- статистическая значимость различий

В качестве критерия чрезмерного использованием КДБА мы принимали использования >3 ингаляторов в течение 12 месяцев.

При анализе наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с БА были получены следующие результаты: наиболее часто встречающимися

сопутствующими заболеваниями в обеих группах (COVID (+) и COVID (-)) были АГ – 75,8% (n=91), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 63,3% (n=76), остеоартроз локализованный (поражение менее 3 суставов) и генерализованный (поражение 3 групп суставов и более) – 53,3% (n=64), ожирение – 49,2% (n=59). Реже встречались такие заболевания, как ИБС – 18,3% (n=22), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – 25,0% (n=30), хроническая болезнь почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит) – 20,0% (n=24), СД 2 типа – 15,0% (n=19), гипотиреоз – 9,2% (n=11), железодефицитная анемия – 2,5% (n=3).

При сравнительном анализе пациентов в группах COVID (+) и COVID (-) было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели большее количество сопутствующих заболеваний ($p < 0,05$). Индекс коморбидности CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatricsy) у пациентов в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), составил 8,0 [6,0;10,0] баллов против 6,0 [4,0;8,0] баллов; $p=0,007$, ОШ=1,233. Различий в индексе коморбидности Чарльсона не было: в обеих группах (COVID (+) и COVID (-)) он был равен 4,0 [3,0;4,0]; $p=0,621$.

В ходе проведённого анализа было выявлено, что у пациентов в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще встречалась ГЭРБ (76,2% против 37,5%, $p < 0,001$, ОШ=5,351). По наличию остальных сопутствующих заболеваний в группах COVID (+) и COVID (-) пациенты были сопоставимы друг с другом и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще не испытывали одышку (mMRC-0): 47,0% против 20,0%; $p < 0,001$. В группе COVID (-), в сравнении с группой COVID (+), пациенты чаще испытывали лёгкую одышку (mMRC-1): 72,0% против 48,0%; $p < 0,001$. Пациенты в группах COVID (+) и COVID (-) сопоставимо, статистически не значимо испытывали среднюю степень одышки (mMRC-2): 5,0% против 8,0%; $p > 0,05$.

Пациенты в обеих группах (COVID (+) и COVID (-)) не имели статистически значимых различий по количеству принимаемых лекарственных препаратов: 3,0 [2,0;4,0] и 3,0 [2,0;4,0]; $p=0,477$.

Пациенты в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), чаще вакцинировались от COVID-19: 82,5% против 30,0%; $p < 0,001$. В группе COVID (+) 79,2% пациентов и в группе COVID (-) 81,8% пациентов вакцинировались «Спутником V», а 20,8% пациентов в группе COVID (+) и 18,2% пациентов группы COVID (-) – «ЭпиВакКороной», статистической значимости между используемыми вакцинами найдено не было, $p = 0,531$.

При анализе лабораторных исследований (ОАК и биохимический анализ крови) между исследуемыми группами было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), по данным биохимического анализа крови имели более высокие уровни показателей липидного спектра, ($p < 0,001$). По параметрам ОАК, IgE общего и остальным биохимическим показателям крови пациенты в группах COVID (+) и COVID (-) были сопоставимы между собой и не имели статистически значимых различий $p > 0,05$ (Таблица 8).

Таблица 8 – Основные лабораторные параметры ОАК и биохимического анализа крови у пациентов с БА в группах COVID (+) и COVID (-) за год до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) по данным ретроспективного анализа, Me [Q25; Q75]

Параметры	COVID (+) n = 80	COVID (-) n = 40	Значимость p
Гемоглобин г/л	132,0 [126,0;140,0]	135,0 [130,0;145,0]	0,077
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2;4,6]	4,5 [4,2;4,9]	0,460
Лейкоциты, $10^9/л$	6,9 [5,2; 8,0]	6,0 [5,0;7,0]	0,070
Нейтрофилы, $10^9/л$	60,0 [56,0;65,0]	58,5 [52,2;62,8]	0,116
Лимфоциты, $10^9/л$	29,0 [26,0;32,1]	30,5 [25,6;35,2]	0,306
Моноциты, $10^9/л$	6,0 [5,0;8,0]	6,0 [5,0;8,0]	0,827

Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	145,0 [90,0;272,0]	165,0 [105,0;240,0]	0,670
Тромбоциты $10^9/\text{л}$	235,0 [209,0;300,0]	222,0 [217,0;258,0]	0,157
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [70,0;89,2]	80,5 [75,0;90,0]	0,366
Мочевина, ммоль/л	5,1 [4,4;6,0]	5,2 [4,4;6,1]	0,800
Общий билирубин, мкмоль/л	9,0 [8,0;11,0]	10,0 [7,0;12,4]	0,488
АсАт, Ед/л	20,0 [16,0;27,2]	20,0 [15,0;25,2]	0,477
АлАт, Ед/л	20,0 [17,0;25,0]	20,0 [16,9;25,0]	0,756
IgE общий, МЕ/л	105,0 [45,5;196,0]	102,0 [59,3;140,0]	0,686
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [5,0;5,4]	5,0 [4,9;5,7]	0,887
ОХС, ммоль/л	6,0 [5,1;6,5]	5,0 [4,8;5,6]	<0,001* ОШ=2,094
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,7;4,0]	2,0 [1,8;2,4]	<0,001* ОШ=4,823
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,5]	1,5 [1,3;1,8]	<0,001* ОШ=0,266
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,4;2,0]	1,0 [0,9;1,6]	<0,001* ОШ=7,000

Примечание:

*COVID (+) – болели COVID-19, COVID (-) – не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

При анализе параметров инструментальных исследований пациентов с БА было установлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще имели признаки гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и нарушения процессов реполяризации по данным ЭКГ. По остальным параметрам ЭКГ, РОГК и спирометрии пациенты в группах COVID (+) и COVID (-) статистически значимо не отличались между собой $p > 0,05$ (Таблица 9).

Таблица 9 – Инструментальные параметры у пациентов с БА в группах COVID (+) и COVID (-) за год до начала пандемии COVID-19 (2019 г.), по данным ретроспективного анализа

Параметр	COVID (+) n = 80	COVID (-) n = 40	Значимость p
Электрокардиография:			
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	79 (98,8)	38 (95,0)	0,217
ФП, абс.ч. (%)	1 (1,2)	2 (5,0)	0,292
Признаки ГЛЖ, абс.ч. (%)	42 (52,5)	13 (32,5)	0,041* ОШ=2,296
БЛНПГ, абс.ч. (%)	6 (7,5)	1 (2,5)	0,422
БПНПГ, абс.ч. (%)	3 (3,7)	1 (2,5)	1,000
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	11 (27,5)	9 (11,2)	0,032* ОШ=0,334
Рентгенография органов грудной клетки:			
Изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	4 (5,0)	1 (2,5)	0,664
Спирометрия:			
ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	106,0[98,7;121,0]	105,0 [93,8;117,0]	0,452
ОФВ1, %, Ме [Q25; Q75]	92,3 [81,0;109,0]	89,5 [80,0;103,0]	0,291
ОФВ1/ФЖЕЛ %, Ме [Q25; Q75]	75,5 [73,1;80,6]	72,0 [66,4;77,2]	0,003
МОС ₂₅ , %, Ме [Q25; Q75]	80,0 [64,9;94,0]	70,5 [54,3;94,1]	0,236
МОС ₅₀ , %, Ме [Q25; Q75]	66,0 [49,5;82,4]	51,6 [41,8;62,2]	0,053
МОС ₇₅ , %, Ме [Q25; Q75]	52,0 [40,0;70,0]	46,0 [32,6;57,0]	0,064

Примечание: *COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*p. ratio- статистическая значимость различий

3.1.1. Предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА

Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА, был использован метод бинарной логистической регрессии. Исходя из полученных статистически значимых данных первого этапа, были выделены независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА (Таблица 10 и Рисунок 5).

Таблица 10 – Независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
CIRS-G	1,253; 1,030-1,524	0,024
Объём получаемой терапии	0,104; 0,032-0,343	0,001
Контроль над БА по GINA	9,102; 2,302-35,989	0,002
Вакцинация от COVID -19	0,063; 0,020-0,202	0,001

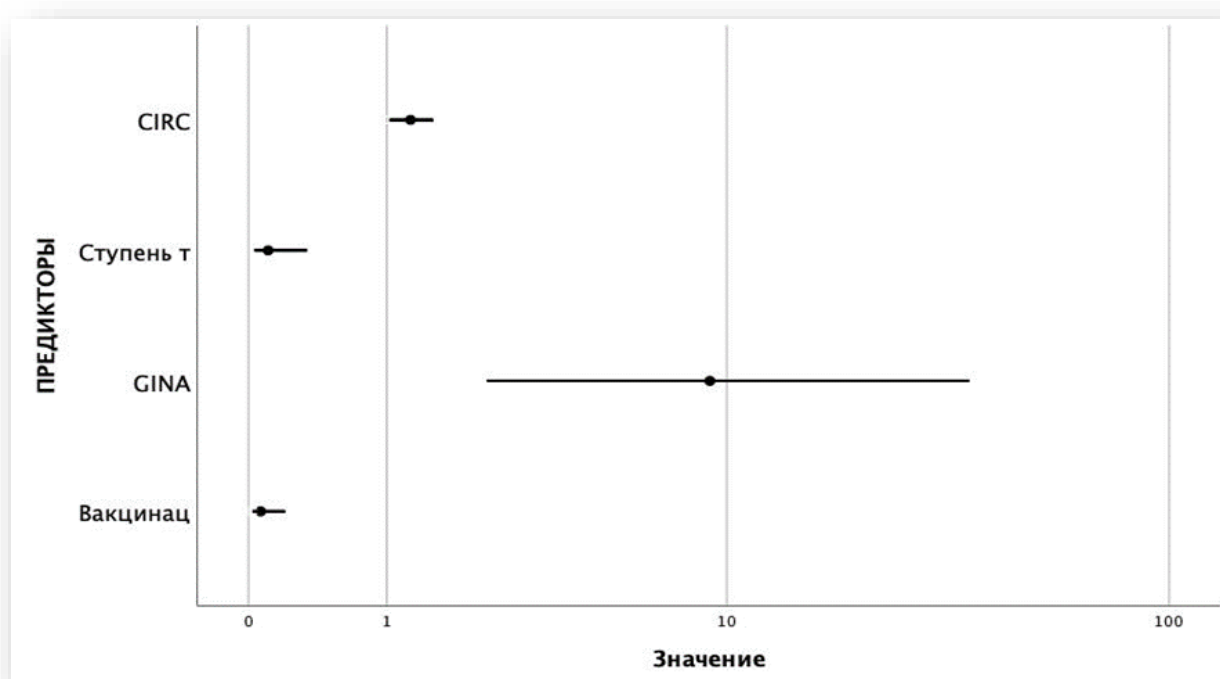


Рисунок 5 – Forest-plot, описывающий предикторы инфицирования SARS-CoV-2, вошедшие в модель.

Влияние данных предикторов описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где}$$

$$z = -0,127 - 2,768 * X_1 + 2,208 * X_2 - 2,260 * X_3 + 0,225 * X_4$$

где p – вероятность инфицирования SARS-CoV-2 (%), X_1 – наличие вакцинации (0 – не вакцинирован, 1 – вакцинирован), X_2 – уровень контроля над БА по GINA (1- контролируемая БА, 2-частично контролируемая и не контролируемая БА), X_3 – объём терапии (1- (2-3 ступени терапии по GINA 2018 г.), 2- (4-5 ступени терапии по GINA 2018г.), X_4 – CIRS-G (количество баллов по шкале CIRS-G).

Разделяющее значение функции составило 50,0%. При получении значения менее 50,0% прогнозировался низкий риск возникновения COVID-19, при значении более 50,0% – высокий риск.

Была установлена статистическая значимость модели ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка в полученной прогностической модели были учтены 53,9% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения COVID-19 у пациентов с БА.

Для подтверждения работы прогностической модели был выполнен ROC (receiver operating characteristic) -анализ. Площадь под ROC-кривой – Area Under the ROC Curve (AUC)=0,885 (95% ДИ 0,820-0,949). Чувствительность модели составила 80,0%, специфичность – 82,5%. Точка отсечения предсказанной вероятности – 0,685 (Рисунок 6).

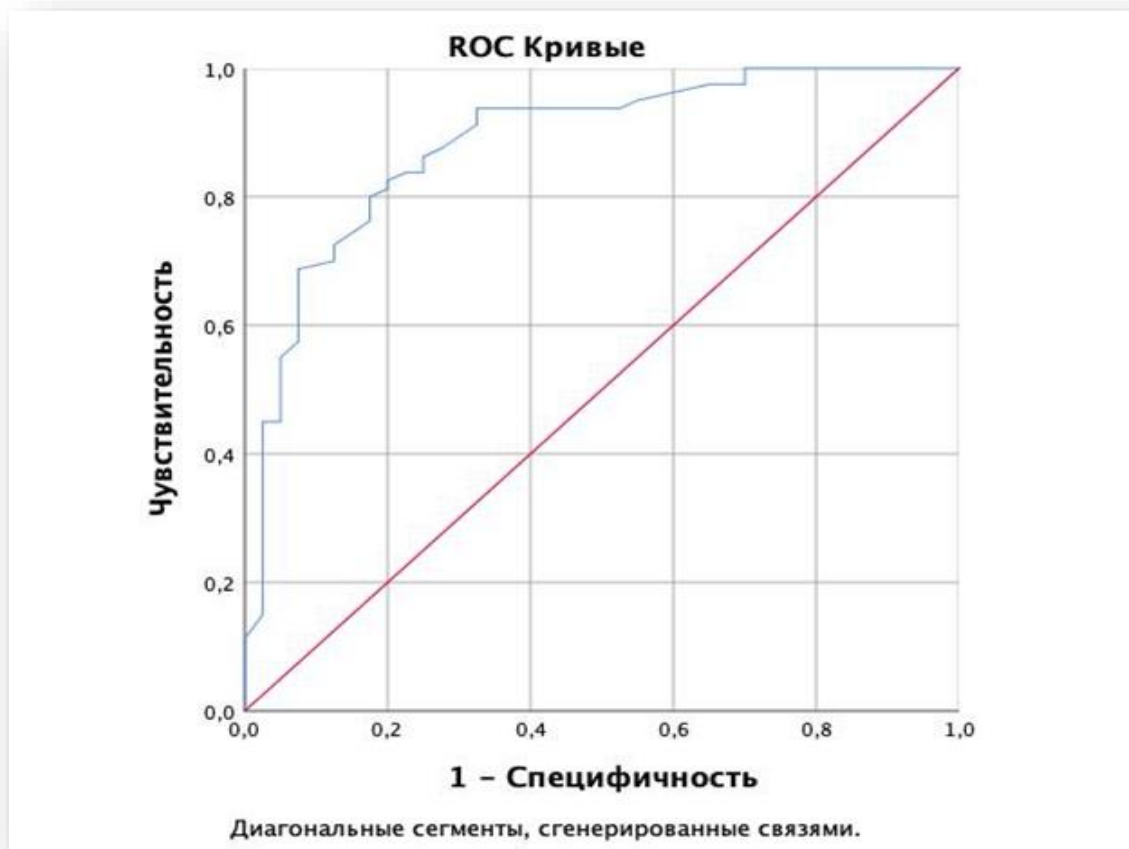


Рисунок 6 – ROC-кривая уравнения логистической регрессии в прогнозировании риска инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с БА

Результаты данного этапа исследования демонстрируют, что эндотипы и фенотипы БА не влияли на восприимчивость к инфицированию SARS- CoV- 2. Пациенты, заболевшие COVID-19, были сопоставимы по эндотипам и фенотипам БА с группой пациентов, не заболевших COVID-19.

Пациенты в группе COVID (+) имели более длительное течение БА, чем пациенты группы COVID (-).

Пациенты в группе COVID (+) чаще имели лёгкую степень тяжести БА, в сравнении с пациентами группы COVID (-), где пациенты имели преимущественно среднюю степень тяжести БА.

Пациенты в группе COVID (-) имели лучший контроль над симптомами БА, в сравнении с пациентами группы COVID (+).

Объём назначенной терапии у пациентов в группе COVID (+) соответствовал 2-3 ступеням по GINA (2018 г.) и был ниже, чем у пациентов группы COVID (-), где объём назначенной терапии соответствовал 4-5 ступеням по GINA (2018 г.).

Пациенты в группе COVID (+) имели меньшую приверженность к терапии БА, чем пациенты группы COVID (-).

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чрезмерно использовали КДБА по потребности для снятия симптомов БА и использовали СГКС в течение 5-7 дней, в связи с тяжелым обострением БА за год до инфицирования SARS-CoV-2.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще обращались за внеплановой медицинской помощью по поводу ухудшения течения БА или в связи с обострением БА, за год до инфицирования SARS-CoV-2.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), в основном, не были вакцинированы от COVID-19.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели большее количество сопутствующих заболеваний. Индекс коморбидности CIRS-G у пациентов в группе COVID (+) был выше, чем у пациентов группы COVID (-).

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще имели ГЭРБ как сопутствующее заболевание.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели более высокие уровни показателей липидного спектра и чаще имели изменения по данным ЭКГ в виде признаков ГЛЖ и нарушения процессов реполяризации.

Исходя из полученных статистически значимых факторов первого этапа, были выделены независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2. Риск возникновения COVID-19 у пациентов с БА увеличивался при отсутствии вакцинации от COVID-19, при более высокой коморбидности, при частично-контролируемом и неконтролируемом течении БА, при низком объёме получаемой терапии, соответствующей 2-3 ступеням по GINA 2018г.

3.2 Особенность течения острого периода COVID-19 у пациентов с БА

3.2.1. Течение COVID-19 у пациентов с БА в зависимости от эндотипа БА

В связи с тем, что в научном мировом сообществе активно обсуждают влияние эндотипов БА на тяжесть течения COVID-19, первым этапом мы проанализировали влияние эндотипов БА на тяжесть течения COVID-19.

Все пациенты с БА, перенесшие новую коронавирусную инфекцию (n=80), были разделены на две группы в зависимости от эндотипа БА (эндотип с высоким Т2- воспалением (Т2-эндотип) и эндотип с низким Т2- воспалением (неТ2-эндотип). Группа Т2-эндотипа включала в себя 62 пациента, из них 55 (88,7%) – женщин, 7 (11,3%) – мужчин. Группа неТ2- эндотипа включала в себя 18 пациентов, из них 17 (94,4%) – женщины, 1 (5,6%) – мужчина.

Пациенты обеих групп переболели новой коронавирусной инфекцией однократно в период с 2020-2022 гг.

Все пациенты были проанализировали по основным характеристикам в зависимости от эндотипа БА (Т2-эндотип БА и неТ2- эндотип БА).

При оценке основных параметров было установлено, что пациенты в группе неТ2-эндотипа, в сравнении с пациентами группы Т2-эндотипа, были более старшего возраста (61,0 [58,0;67,2] лет против 58,5 [49,7;63,0] лет; $p=0,036$). По остальным сравниваемым параметрам пациенты в группах Т2- эндотипа и неТ2-эндотипа БА были сопоставимы между собой и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$ (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные параметры пациентов с БА до COVID-19 в зависимости от эндотипа БА, по данным ретроспективного анализа

Параметр	T2-эндотип n = 62	неT2-эндотип n = 18	Значимость p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	58,5 [49,7;63,0]	61,0 [58,0;67,2]	0,036* ОШ=1,064
Женщины, абс.ч. (%)	55(88,7)	17 (94,4)	0,478
Мужчины, абс.ч. (%)	7 (11,3)	1 (5,6)	0,478
Индекс коморбидности CIRS, баллы, Me [Q25; Q75]	7,5 [6,0;9,0]	8,0 [6,0;8,0]	0,199
Длительность заболевания, г, Me [Q25; Q75]	12,0 [8,0;17,5]	12,0 [8,0;21,7]	0,760
Семейная предрасположенность к БА, абс. ч. (%)	27 (43,5)	6 (33,3)	0,441
Курение, абс. ч. (%)	5 (5,4)	3 (11,6)	0,256
Вакцинация от COVID-19, абс. ч. (%)	20 (32,3)	4 (22,2)	0,416
Степень тяжести бронхиальной астмы:			
1.Лёгкая степень тяжести, абс. ч. (%)	30 (48,4)	9 (50,0)	0,769
2.Средняя степень тяжести, абс. ч. (%)	29 (46,8)	9 (50,0)	
3.Тяжёлая степень тяжести, абс. ч. (%)	3 (4,8)	0 (0,0)	
Уровень контроля БА по GINA:			
Контролируемое течение БА, абс. ч. (%)	6 (9,7)	1 (5,9)	0,840
Частично контролируемое течение БА, абс. ч. (%)	45 (72,6)	14 (76,6)	
Неконтролируемое течение БА, абс. ч. (%)	11 (17,7)	3 (17,5)	
Степень терапии БА по GINA 2018 г.:			
2-3 ступени терапии, абс. ч. (%)	44 (71,0)	14 (77,8)	0,571
4 -5 ступени терапии, абс. ч. (%)	18 (29,0)	4 (22,2)	
Приверженность к терапии БА:			
1.Приверженные к терапии БА, абс. ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,200

2.Частично приверженные к терапии БА, абс. ч. (%)	38 (61,3)	14 (77,8)	
3.Неприверженные к терапии БА, абс. ч. (%)	24 (38,7)	4 (22,2)	
Степень выраженности одышки (mMRC):			
Нет (mMRC-0), абс. ч. (%)	28 (45,2)	10 (55,6)	0,264
Легкая одышка (mMRC-1), абс. ч. (%)	30 (48,3)	8 (44,4)	
Средняя одышка (mMRC-2), абс. ч. (%)	4 (6,5)	0 (0,0)	

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

При анализе лабораторных исследований (ОАК и биохимического анализа крови) пациенты в группе неТ2-эндотипа, в сравнении с пациентами группы Т2-эндотип, имели в ОАК более низкие показатели эозинофилов (90,0 [65,0;130,0] против 200,0 [120,0;300,0], $p < 0,001$). По остальным параметрам ОАК и биохимического анализа крови не было найдено статистически значимых различий между пациентами в группах неТ2 и Т2- эндотипов БА, $p > 0,05$ (Приложение 11).

При анализе параметров инструментальных исследований, таких как ЭКГ, РОГК и спирометрия, а также при анализе сопутствующих заболеваний не было найдено статистически значимых различий между пациентами в группах Т2 и неТ2-эндотипов БА, $p > 0,05$ (Приложение 12, Приложение 13).

Далее мы провели оценку течения COVID-19 у пациентов в зависимости от эндотипа БА.

Анализ острого периода новой коронавирусной инфекции показал, что у пациентов, перенесших COVID-19 в лёгкой форме, статистически значимо преобладал Т2- эндотип над неТ2- эндотипом: 54,8% против 22,2%; $p < 0,05$. У пациентов перенесших COVID-19 в тяжелой форме, статистически значимо преобладал неТ2- эндотип над Т2- эндотипом: 27,8% против 9,7% пациентов, $p < 0,05$. Пациенты перенесшие COVID-19 среднетяжелой форме были сопоставимы между собой по эндотипам БА: Т2-эндотип имели 35,5% пациентов, неТ2-

эндотип имели 50,0% пациентов, статистической значимости установлено не было, $p > 0,05$.

На амбулаторном лечении находились 74,2% пациентов группы T2-эндотипа и 50,0% пациентов группы неT2-эндотипа. На стационарном лечении находилось 25,8% пациентов группы T2-эндотипа и 50,0% пациентов группы неT2-эндотипа. Пациенты в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$.

При анализе госпитализированных в стационар пациентов было выявлено, что пациенты в группе неT2-эндотипа, в сравнении с пациентами группы T2-эндотипа, имели более низкий уровень сатурации (90,0 [89,0-92,0]% против 95,5 [90,0-97,0]%; $p=0,047$), чаще переводились в ОРИТ в связи с дыхательной недостаточностью и нуждались в оксигенотерапии (44,4% против 9,7%; $p=0,002$).

Основные симптомы COVID-19, имевшиеся у пациентов с БА вне зависимости от эндотипа БА (T2-эндотип БА и неT2-эндотип БА), представлены на Рисунке 7.

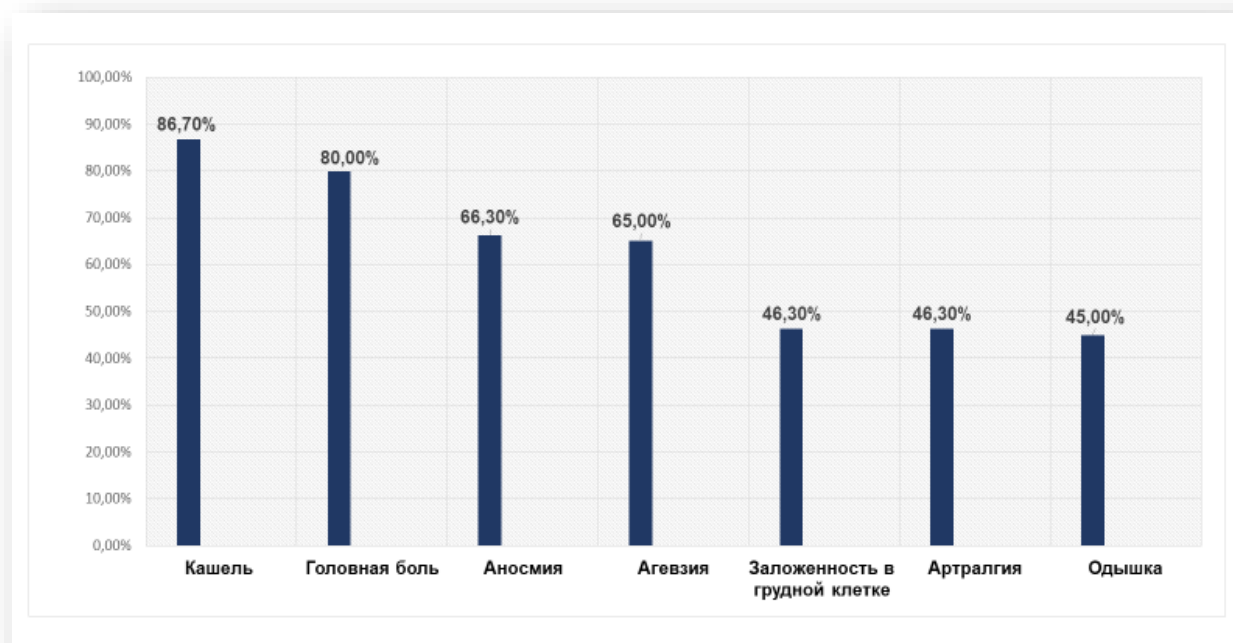


Рисунок 7 – Основные симптомы COVID-19 у пациентов с БА острый период заболевания COVID -19 вне зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

При анализе симптомов COVID-19 у пациентов в зависимости от эндотипа БА (T2-эндотип БА и неT2-эндотип БА) было выявлено, что пациенты в группе неT2-эндотипа, в сравнении с пациентами группы T2-эндотипа, чаще имели одышку и мышечно-суставную боль, $p < 0,05$. При сравнении остальных симптомов COVID-19 у пациентов в группах T2 и неT2-эндотипов БА статистически значимых различий найдено не было, $p > 0,05$ (Таблица 12).

Таблица 12 – Основные симптомы COVID-19 у пациентов с БА в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

Параметр	T2- эндотип n = 62	неT2 -эндотип n = 18	Значимость p
В зависимости от наличия и типа кашля			
1.Нет кашля, абс.ч (%)	9 (14,5)	1 (5,6)	0,138
2.Сухой кашель, абс.ч (%)	31 (50,0)	6 (33,3)	
3.С отхождением мокроты, абс.ч (%)	22 (35,5)	11 (61,1)	
Заложенность в грудной клетке, абс.ч (%)	27 (43,5)	10 (55,6)	0,427
Одышка, абс.ч. (%)	24 (38,7)	12 (66,7)	0,034* ОШ=3,167
Аносмия, абс.ч. (%)	40 (64,5)	13 (72,2)	0,778
Агевзия, абс.ч. (%)	39 (62,9)	13 (72,2)	0,580
Артралгия/миалгия, абс.ч. (%)	24 (38,7)	13 (72,2)	0,016* ОШ=4,117
Головная боль, абс.ч. (%)	48 (77,4)	16 (88,9)	0,503

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

При сравнительном анализе получаемой терапии пациентами с БА во время лечения новой коронавирусной инфекции было выявлено, что пациенты в группе неT2-эндотипа, в сравнении с пациентами группы T2-эндотипа, чаще получали СГКС (Дексаметазон в дозе 16-32 мг/сутки в течение 7-10 дней) (61,1% против 33,9%, $p = 0,037$) и антикоагулянты (Ривароксабан в дозе 10 мг в сутки в течение всего периода госпитализации и как минимум одного месяца после выписки из стационара) (72,2% против 45,2%, $p = 0,039$) (Рисунок 8).

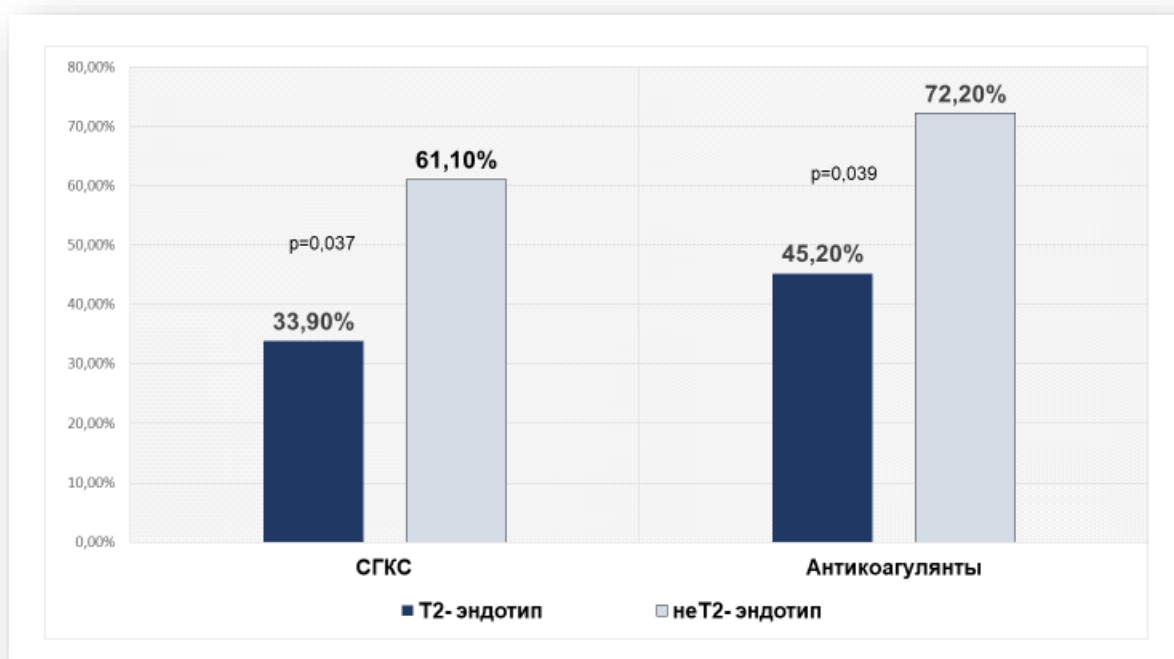


Рисунок 8 – Лечение пациентов с БА в острый период COVID-19 в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

При сравнении остальных групп препаратов, которые использовались для лечения пациентов с БА при COVID-19 в группах T2 и неT2- эндотипов БА, статистически значимых различий найдено не было, $p > 0,05$ (Приложение 14).

Из осложнений, возникших в острый период COVID-19, в обеих группах встречались цитокиновый шторм ($n=3$; 3,8% случаев) и тромбоэмболия лёгочной артерии ($n=1$; 1,3% случаев). Статистических значимых различий между группами по частоте возникновения данных осложнений найдено не было, $p > 0,05$.

3.2.2. Влияние клинических и лабораторно-инструментальных данных на тяжесть течения COVID-19 по данным ретроспективного анализа

После того, как мы оценили влияние эндотипов БА на тяжесть течения COVID-19, был проведён анализ влияния клинического течения БА и лабораторно-инструментальных данных пациентов с БА на тяжесть течения COVID-19 с целью выявления дополнительных факторов, влияющих на более тяжёлое течение COVID-19 у пациентов с БА.

При анализе клинического течения БА было выявлено статистически значимое влияние исходной степени тяжести БА и приверженности к терапии БА на тяжесть течения COVID-19 ($p < 0,05$).

В связи с тем, что всего 3,8% ($n=3$) пациентов имели тяжелую степень БА, которая статистически значимо не влияла на тяжесть течения COVID-19, мы объединили пациентов, имеющих среднюю степень тяжести БА и тяжелую степень тяжести БА, в одну группу и обозначили её как «средняя и тяжелая степени тяжести БА».

В связи с отсутствием статистической значимости между среднетяжелой и тяжелой формой течения COVID-19 ($p > 0,05$) для лучшей статистической обработки данных мы объединили данные группы в одну и обозначили её как «среднетяжелая и тяжелая форма течения COVID-19».

Пациенты, имевшие лёгкую степень тяжести БА ($n=38$), перенесли COVID-19 преимущественно в лёгкой форме. Пациенты, имевшие среднюю и тяжелую степень тяжести БА ($n=42$), перенесли COVID-19 преимущественно в среднетяжелой и тяжелой форме, $p < 0,001$ (Рисунок 9).

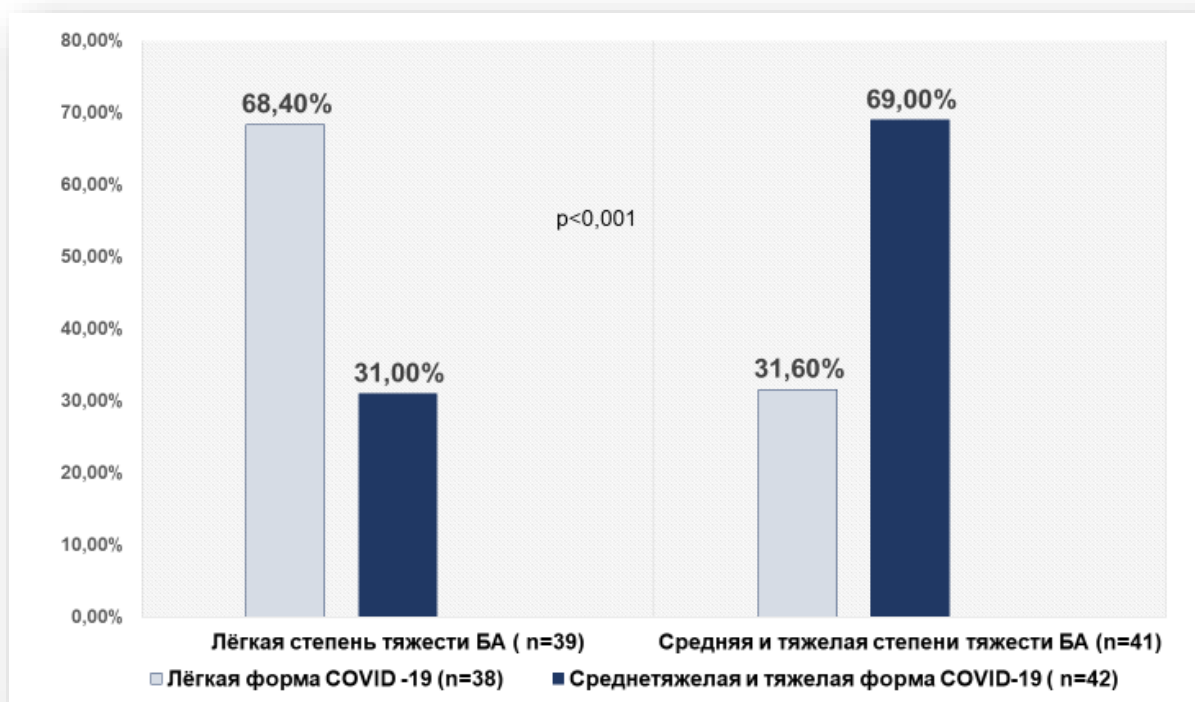


Рисунок 9 – Влияние степени тяжести БА на тяжесть течения COVID-19 по данным ретроспективного анализа

При анализе поражения лёгких по данным КТ ОГК были получены следующие результаты: 47,5% (n=38) пациентов не имели поражения лёгких по данным КТ лёгких. 36,2% (n=29) пациентов имели поражение лёгких соответствующий – КТ-1, медиана поражения лёгких 10,0 [10,0;17,5], 13,8% (n=11) – КТ-2, медиана поражения лёгких 35,0 [30,0;40,0], 2,5% (n=2) – КТ-3, медиана поражения лёгких 65,0 [65,0; 65,0].

Пациенты, частично приверженные к лечению БА, перенесли COVID-19 преимущественно в лёгкой форме. Пациенты, не приверженные к лечению БА, перенесли COVID-19 преимущественно в среднетяжелой и тяжелой форме COVID-19. Пациентов, приверженных к лечению БА, среди исследуемых не было (Рисунок 10).

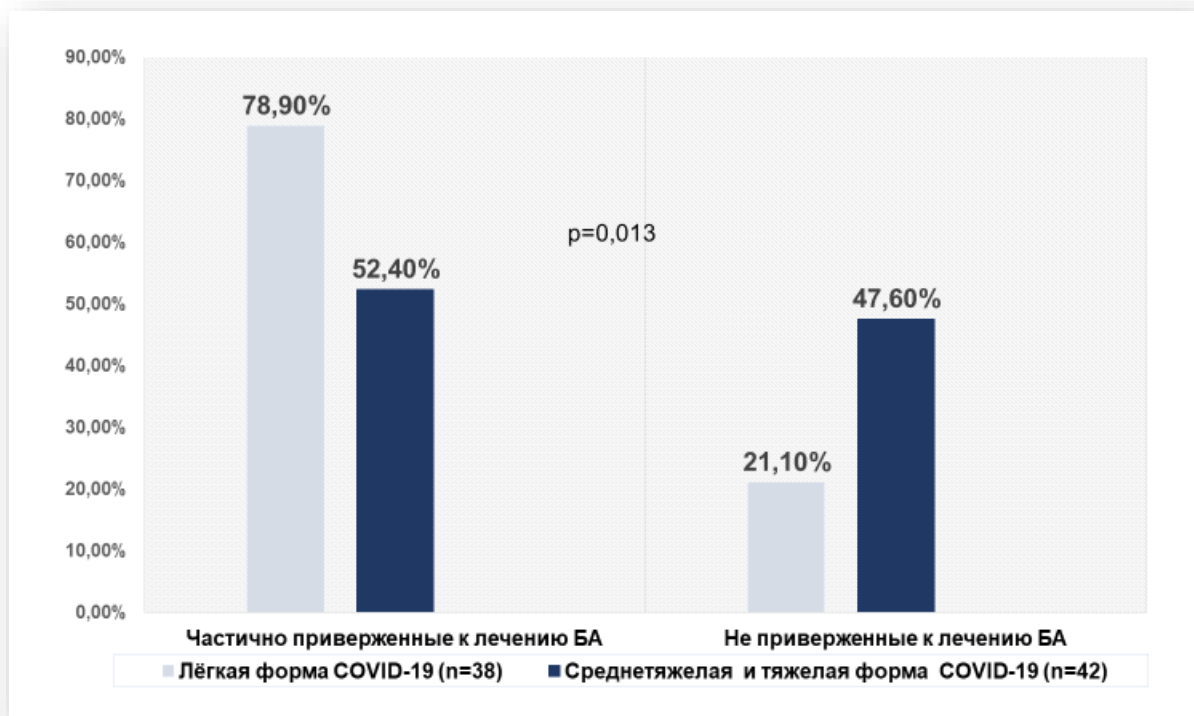


Рисунок 10 – Влияние приверженности к лечению БА до инфицирования SARS-CoV-2 на тяжесть течения COVID-19, по данным ретроспективного анализа

Уровень контроля над течением БА, степень одышки и объём получаемой терапии не имели статистически значимого влияния на тяжесть течение новой коронавирусной инфекции ($p > 0,05$).

Всего 32,5% (n=26) пациентов, перенесших COVID-19, были вакцинированы от новой коронавирусной инфекции. При анализе влияния вакцинации от COVID-19 на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции были получены следующие результаты: вакцинированные от COVID-19 пациенты перенесли COVID-19 преимущественно в лёгкой форме. Пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжёлую форму COVID-19, в большинстве случаев не были вакцинированы от COVID-19 (Рисунок 11).

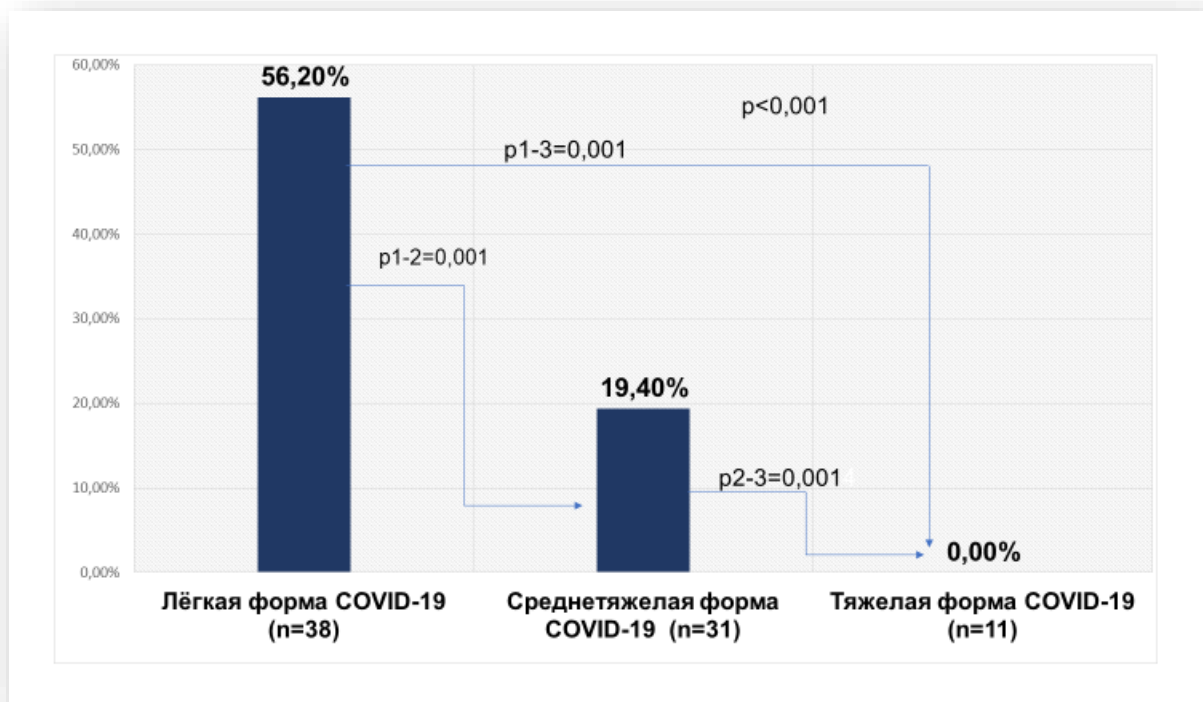


Рисунок 11 – Влияние вакцинации от COVID-19 на тяжесть течения COVID-19 по данным ретроспективного анализа

В ходе дальнейшего исследования было выявлено, что на тяжесть течения COVID-19 влияло наличие обращений за скорой медицинской помощью в связи с обострениями БА за год до инфицирования SARS-CoV-2. Чем чаще у пациентов случались тяжелые обострения БА, в связи с которыми им приходилось вызывать скорую медицинскую помощь (СМП), тем тяжелее они перенесли острый период COVID-19, $p < 0,05$ (Таблица 13).

Таблица 13 – Внеплановое обращение за медицинской помощью и наличие обострений БА за год до инфицирования SARS-CoV-2 по данным ретроспективного анализа

Параметр	1.Лёгкая форма COVID-19 n = 38	2.Среднетяжелая форма COVID-19 n = 31	3.Тяжелая форма COVID-19 n = 11	Значимость p межгрупповая
Внеплановое обращение за амбулаторной медицинской помощью по поводу обострения или ухудшения БА более 2 раз за год до инфицирования SARS-CoV-2, абс.ч. (%)	15 (39,5)	16 (51,6)	9 (81,8)	0,061
Вызов СМП за год до инфицирования SARS-CoV-2, абс.ч. (%)	1 (2,6)	5 (16,1)	5 (45,5)	0,002* p₁₋₃=0,001
Наличие среднетяжелых обострений за последний год до инфицирования SARS-CoV-2, абс.ч. (%)	12 (33,3)	12 (44,4)	6 (75,0)	0,093
Наличие тяжелых обострений за год до инфицирования SARS-CoV-2, абс.ч. (%)	2 (5,3)	4 (12,9)	3 (27,3)	0,118
Госпитализация в стационар за год до инфицирования SARS-CoV-2, абс.ч. (%)	1 (2,6)	4 (12,9)	0 (0,0)	0,213

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

3.2.3. Влияние количества хронических заболеваний и принимаемых лекарственных средств у пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 на степень тяжести острого периода COVID-19.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19 в лёгкой форме, имели большее количество сопутствующих заболеваний, в связи с чем принимали большее количество лекарственных препаратов (Таблица 14).

Таблица 14 – Индекс коморбидности CIRS-G и количество принимаемых лекарственных препаратов по данным ретроспективного анализа

Параметр	Лёгкая форма COVID-19 n = 38	Среднетяжелая форма COVID-19 n = 31	Тяжелая форма COVID-19 n = 11	Значимость р межгрупповая
Индекс коморбидности CIRS-G, баллы, Me [Q25; Q75]	7,0[4,0;8,0]	8,0[6,0;10,0]	10,0[8,5;12,0]	0,002* p ₁₋₂ =0,030 p ₂₋₃ =0,067 p ₁₋₃ =0,001
Общее количество принимаемых, препаратов, Me [Q25; Q75]	2,0[2,0;3,0]	3,0[2,0;4,0]	3,0[2,0;4,0]	0,002* p ₁₋₂ =0,019 p ₂₋₃ =0,124 p ₁₋₃ =0,001

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

3.2.4. Влияние исходных параметров лабораторных и инструментальных исследований на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с БА.

При анализе влияния исходных параметров ОАК и биохимического анализа крови на тяжесть течения COVID-19 были получены следующие результаты: эозинофилы крови, уровень глюкозы и ЛПНП имели статистически значимое влияние на тяжесть течения COVID-19 ($p < 0,05$). В нашем исследовании была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь слабой силы между уровнем эозинофилов и тяжестью течения COVID-19 ($p=0,004$; $\rho = -0,321$). Также были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи слабой силы между уровнем глюкозы и тяжестью течения COVID-19 ($p=0,002$; $\rho = 0,349$) и уровнем ЛПНП и тяжестью течения COVID-19 ($p=0,008$; $\rho = 0,297$).

Пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую форму течения COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими лёгкую форму течения COVID-19, имели более низкий уровень эозинофилов и более высокий уровень ЛПНП и глюкозы в периферической крови ($p < 0,05$). Остальные параметры ОАК и биохимического анализа крови не имели статистически значимого влияния на тяжесть течения COVID-19 ($p > 0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Лабораторные данные пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 при разной степени тяжести острого периода COVID-19

Параметр	Лёгкая форма COVID-19 n = 38	Среднетяжелая форма COVID-19 n = 31	Тяжелая форма COVID-19 n = 11	Значимость р межгрупповая
Гемоглобин, г/л	134,0 [129,0;140,0]	131,0 [124,0;137,0]	135,0 [128,0;140,0]	0,331
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2;4,6]	4,4 [4,2;4,7]	4,6 [4,3;4,8]	0,442
Лейкоциты, $10^9/л$	7,0 [5,3; 8,0]	6,5 [5,1;7,6]	6,5 [5,2;7,7]	0,599
Нейтрофилы, $10^9/л$	60,0 [56,5;64,8]	60,0 [56,0;65,0]	60,0 [50,0;66,0]	0,766
Лимфоциты, $10^9/л$	29,0 [26,0;31,0]	28,0 [25,5;36,0]	32,0 [27,5;36,0]	0,303
Моноциты, $10^9/л$	6,0 [4,9;7,5]	7,0 [5,0;8,0]	6,0 [5,0;7,0]	0,242
Эозинофилы, $10^9/л$	185,0 [120,0;345,0]	120,0 [60,0;225,0]	100,0 [87,0;145,0]	0,017* $p_{1-2}=0,039$ $p_{2-3}=0,396$ $p_{1-3}=0,010$
Тромбоциты, $10^9/л$	246,0 [212,0;300,0]	229,0 [204,0;258,0]	267,0 [210,0;340,0]	0,269
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [72,5;86,0]	76,0 [69,0;90,0]	87,0 [77,5;92,2]	0,402
Мочевина, ммоль/л	5,3 [4,6;6,0]	5,0 [4,0;6,0]	6,0 [4,8;7,3]	0,435
Общий билирубин, мкмоль/л	10,0 [8,0;10,0]	9,0 [7,1;11,0]	8,0 [7,5;10,5]	0,473
АсАт, Ед/л	24,5 [16,5;29,5]	18,0 [13,2;21,1]	24,0 [18,0;27,5]	0,095
АлАт, Ед/л	20,0 [17,2;25,0]	20,0 [13,4;25,0]	25,0 [20,0;40,0]	0,203
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,5;5,0]	5,0 [5,0;5,5]	5,5 [5,0;6,5]	0,008* $p_{1-2}=0,023$ $p_{2-3}=0,222$ $p_{1-3}=0,008$
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,0;6,5]	6,0 [5,0;6,4]	6,0 [6,0;6,5]	0,563
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,0;3,5]	3,5 [3,0;4,0]	4,0 [3,1;4,0]	0,028* $p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,612$ $p_{1-3}=0,054$
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,5]	1,2 [1,0;1,5]	1,2 [1,0;1,4]	0,808
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,1;2,0]	1,8 [1,4;2,0]	1,9 [1,6;2,0]	0,465

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

При анализе параметров инструментальных исследований (ЭКГ, РОГК, спирометрия) не было найдено статистически значимых влияний анализируемых параметров на тяжесть острого периода COVID-19 ($p > 0,05$) (Приложение 15).

Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА, был использован метод бинарной логистической регрессии. Исходя из полученных статистически значимых данных первого этапа, были выделены следующие независимые предикторы среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (Таблица 16 и Рисунок 12).

Таблица 16 – Независимые предикторы среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
Приверженность к лечению БА	0,168; 0,050-0,566	0,004
Степень тяжести БА	5,022; 1,627-15,499	0,005
CIRS-G	1,228; 1,011-1,491	0,039

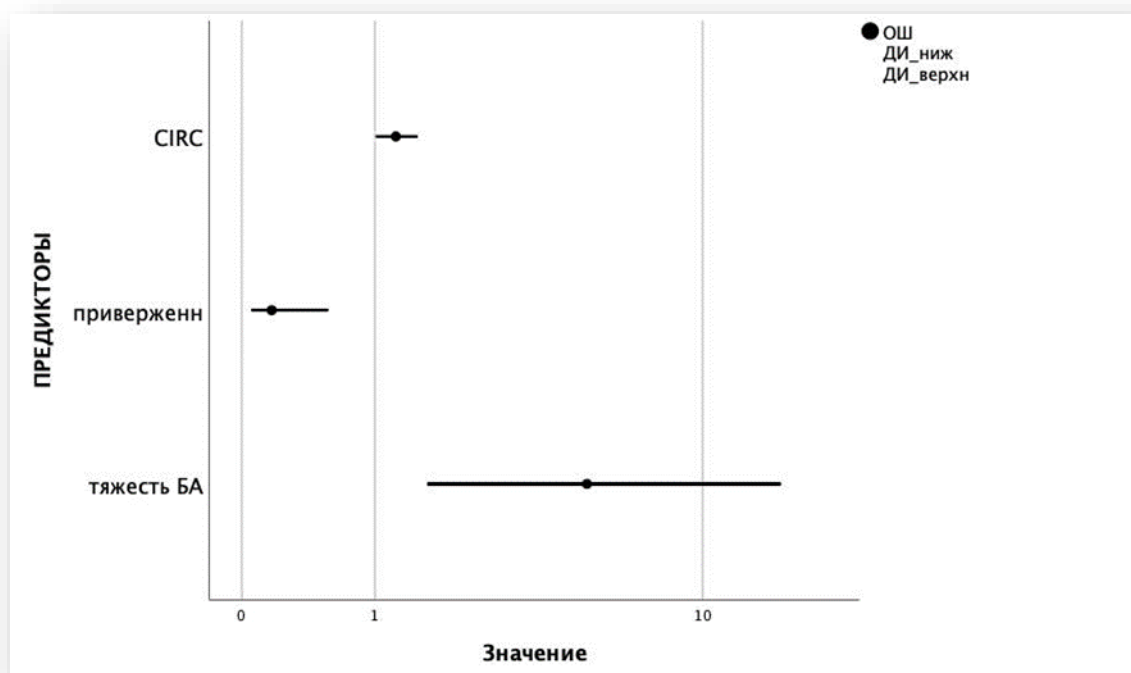


Рисунок 12 – Forest-plot, описывающий предикторы среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, вошедшие в модель

Влияние данных предикторов описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где}$$

$$z = -2,753 + 1,614 * X1 - 1,782 * X2 + 0,205 * X3$$

p – вероятность среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (%), $X1$ – тяжесть бронхиальной астмы (1 – легкая степень тяжести БА, 2 – средняя и тяжёлая степень тяжести БА), $X2$ – уровень приверженности к терапии БА (0 – неприверженные к лечению БА, 1 – частично приверженные к лечению БА), $X3$ – CIRC (количество баллов по шкале коморбидности CIRS-G).

Разделяющее значение функции составило 50,0%. При получении значения менее 50,0% прогнозировался низкий риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, при значении более 50,0% – высокий риск. Чувствительность модели составила 68,4%, специфичность – 73,8%.

Была установлена статистическая значимость модели ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка в полученной прогностической модели были учтены 36,4% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения среднетяжёлого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА.

Для подтверждения работы прогностической модели был выполнен ROC-анализ. $AUC=0,816$ (95% ДИ 0,722-0,910). Чувствительность модели составила 73,8%, специфичность – 68,4%. Точка отсечения предсказанной вероятности – 0,505 (Рисунок 13).

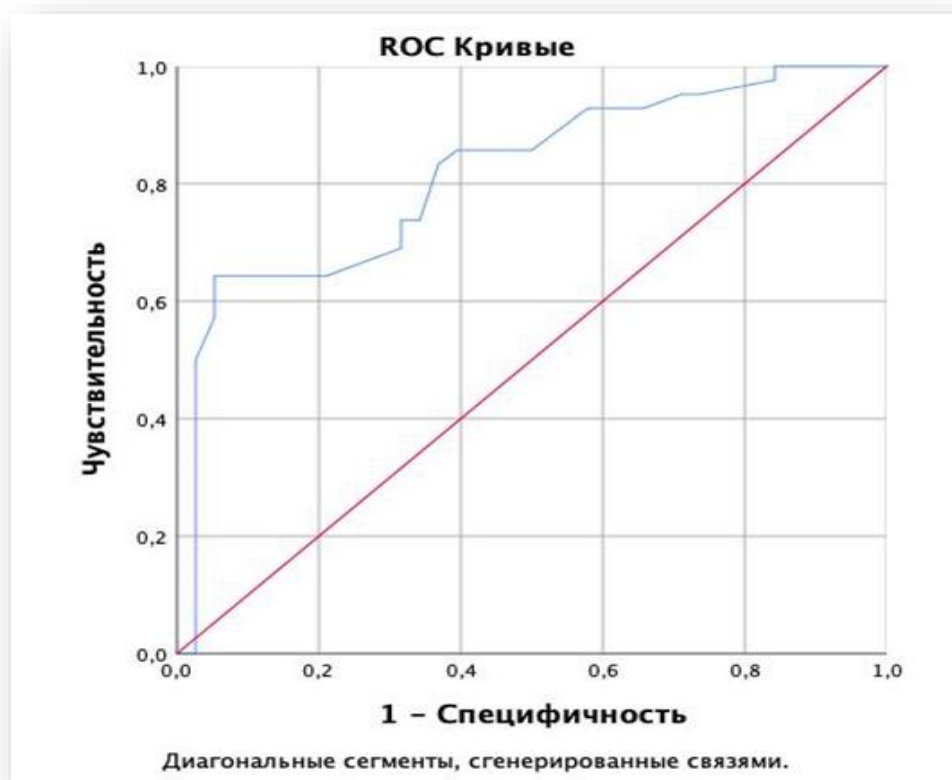


Рисунок 13 – ROC-кривая уравнения логистической регрессии в прогнозировании риска среднетяжелого и тяжелого течения COVID -19 у пациентов с БА

При анализе острого периода COVID-19 в зависимости от эндотипов БА было выявлено, что пациенты, перенесшие тяжелое течение COVID-19, имели преимущественно эндотип с низким T2-воспалением (неT2-эндотип БА).

Пациенты, перенесшие лёгкое течение COVID-19, имели, преимущественно, эндотип с высоким T2- воспалением (T2-эндотип БА).

Пациенты в группе неT2-эндотипа БА, в сравнении с пациентами группы T2-эндотипа БА, были более старшего возраста.

При анализе параметров ОАК было выявлено, что пациенты в группе неT2-эндотипа БА, в сравнении с пациентами T2- эндотипа БА, имели более низкий уровень эозинофилов в периферической крови.

При анализе симптомов заболевания COVID-19 было выявлено, что пациенты в группе неT2- эндотипа БА, в сравнении с пациентами группы T2-эндотипа БА, чаще испытывали одышку и мышечно-суставную боль.

Пациенты в группе неT2-эндотипа БА, в сравнении с пациентами группы T2- эндотипа БА, чаще получали СГКС и антикоагулянты во время лечения новой коронавирусной инфекции.

При стационарном лечении пациенты в группе неT2-эндотипа БА, в сравнении с пациентами T2-эндотипа БА, чаще переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с дыхательной недостаточностью и получали оксигенотерапию.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в лёгкой форме, имели более отягощённый семейный анамнез по БА, в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в лёгкой форме, чаще были вакцинированы от COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в лёгкой форме, имели, преимущественно, лёгкую степень БА. Пациенты, перенесшие среднетяжелую и

тяжелую форму COVID-19, имели, преимущественно, среднюю и тяжелую степени тяжести БА.

Пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую форму COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими лёгкую форму COVID-19, имели более частую необходимость вызывать СМП в связи с обострениями БА за год до заболевания COVID-19.

Пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую форму COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими лёгкую форму COVID-19, имели более высокую степень коморбидности, в связи с чем они чаще принимали большее количество лекарственных препаратов, однако имели более низкую приверженность к лечению БА.

Пациенты, имеющие более низкий уровень эозинофилов в периферической крови и более высокий уровень глюкозы и ЛПНП, перенесли острый период COVID-19 в более тяжелой форме.

Результаты данного этапа исследования показали, что более высокая степень коморбидность, неприверженность к лечению БА, средняя и тяжелая степени тяжести БА стали независимыми предикторами среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЧНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Динамический анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с БА за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.) в зависимости от перенесённого COVID-19 в анамнезе

4.1.1. Динамический анализ клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА, не болевших COVID-19, за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.)

При динамическом анализе клинического статуса, а также данных лабораторно-инструментальных исследований у пациентов с БА, не болевших новой коронавирусной инфекцией, за период с 2019 года до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) были получены следующие результаты: у пациентов, не болевших COVID-19, клинический статус и данные лабораторно-инструментальных исследований на момент осмотра были сопоставимы клиническому статусу и данным лабораторно-инструментальных исследований в период до начала пандемии COVID-19 и не имели статистически значимых различий, $p > 0,05$ (Приложение 16, Приложение 17, Приложение 18).

4.1.2. Динамический анализ клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА, перенесших COVID-19, за период с 2019 г до очного осмотра (2022-2023 гг.)

При динамическом анализе клинического статуса пациентов с БА, перенесших COVID-19, за период с 2019 года до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) были получены следующие результаты: у пациентов после COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, утяжелилось течение БА. На момент осмотра пациенты имели преимущественно среднюю степень (51,2% против 47,5%; $p < 0,001$) и тяжёлую степень тяжести БА (48,8% против 3,8%; $p < 0,001$). Лёгкая

степень БА после COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, полностью отсутствовала (0,0% против 48,7%; $p < 0,001$).

При анализе влияния тяжести течения COVID-19 на дальнейшее течение БА было выявлено, что чем тяжелее пациенты перенесли COVID-19, тем более тяжелую степень тяжести БА они имели в постковидном периоде. Пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, в постковидном периоде имели в 81,8% случаев тяжелую степень тяжести БА и 18,2% случаев – среднюю степень тяжести БА, $p < 0,001$. Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме, в постковидном периоде имели в 61,3% случаев тяжелую степень тяжести БА и в 38,7% случаев – среднюю степень тяжести БА, $p < 0,001$. Пациенты, перенесшие COVID-19 в лёгкой форме, в постковидном периоде имели 28,9% случаев тяжелую степень тяжести БА и в 71,1% случаев – среднюю степень тяжести БА, $p < 0,001$.

После перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, у пациентов с БА ухудшился контроль над симптомами заболевания по GINA, и на момент осмотра течение БА было преимущественно неконтролируемым (70,0% против 17,0%; $p < 0,001$) и частично контролируемым (30,0% против 74,0%; $p < 0,001$). Контролируемое течение БА после COVID-19 отсутствовало (0,0% против 9,0%; $p < 0,001$).

После перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, у пациентов с БА увеличился объём терапии. На момент осмотра объём назначенной терапии у пациентов преимущественно соответствовал 4-ой и 5-ой ступеням терапии БА по GINA 2021 г. В связи с ухудшением течения БА и невозможностью достижения контроля над симптомами заболевания на высоких ступенях терапии 6,3% пациентам была назначена таргетная терапия ((Омализумаб/Дупилумаб) в течение года после перенесённого COVID-19 (Рисунок 14, Таблица 17).

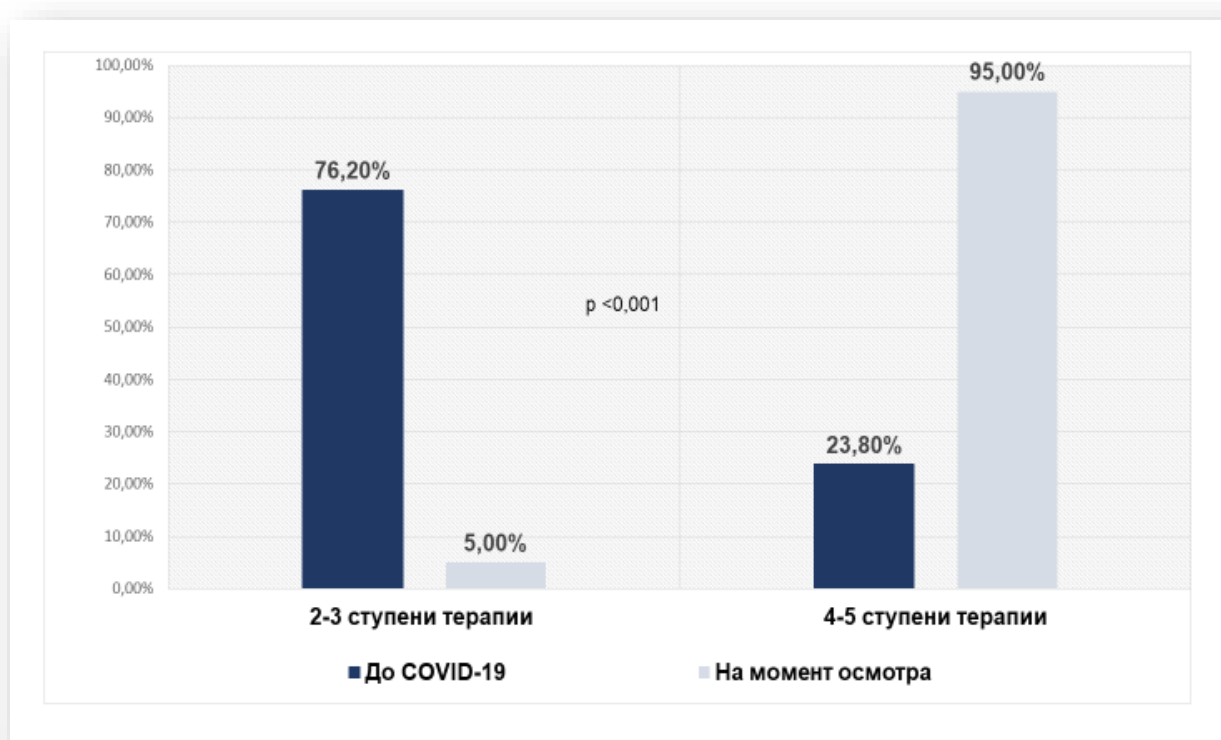


Рисунок 14 – Динамика назначенной терапии у пациентов с БА, перенесших COVID-19, за период с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)

Ступенчатая терапия БА по GINA 2021г. представлена в Приложении 19.

Таблица 17 – Динамика назначенной терапии у пациентов с БА, перенесших COVID-19

Факторы	COVID (+) n = 80		
	До COVID -19 (2019 г)	На момент осмотра (2022-2023гг)	Значимость p
2 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	32 (40,0)	0 (0,0)	0,001*
3 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	29 (36,2)	4 (5,0)	0,001*
4 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	16 (20,0)	37 (46,3)	0,001*
5 ступень терапии по GINA, абс.ч. (%)	3 (3,8)	39 (48,7)	0,001*

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

При динамическом анализе приверженности к лечению БА было выявлено, что после COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, увеличилось

количество пациентов, имеющих полную приверженность к лечению БА (45,0% против 1,3%), $p = 0,001$ (Рисунок 15).

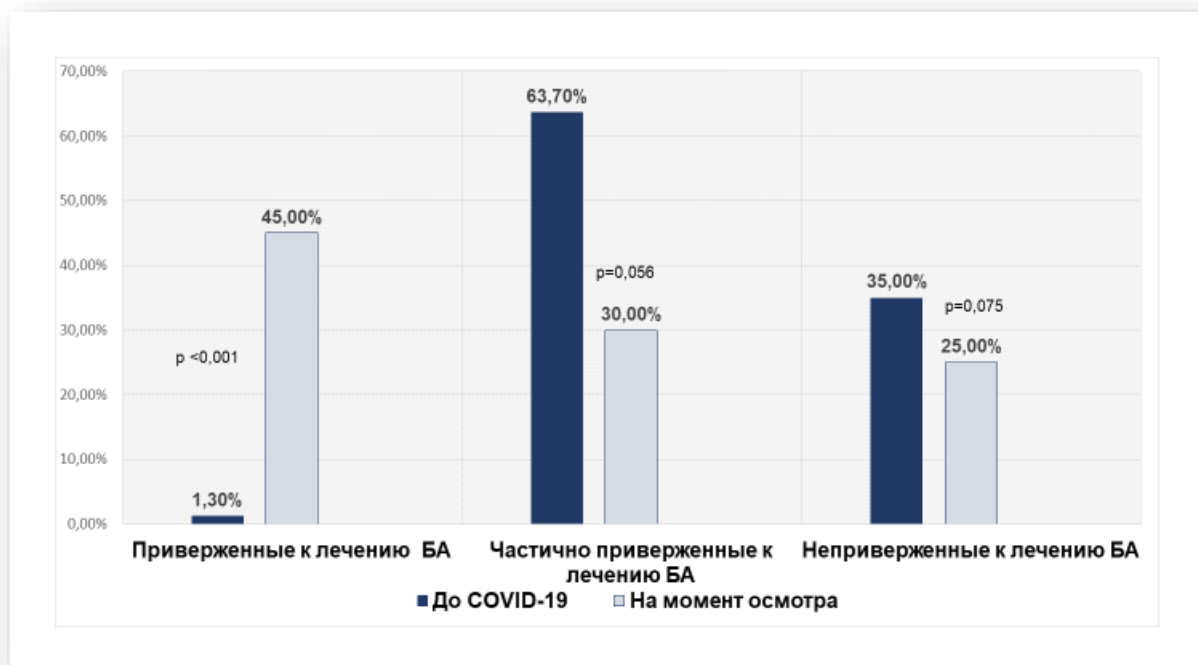


Рисунок 15 – Динамика приверженности к лечению БА у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, за период с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)

Однако, несмотря на увеличенный объём базисной терапии и лучшую приверженность к лечению БА, пациенты по-прежнему чрезмерно использовали КДБА по потребности после COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, и не имели статистически значимых различий (77,5% против 82,5%; $p = 0,503$).

У пациентов после перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, утяжелилась одышка: 50,0% пациентов против 5,0%, $p = 0,027$, стали испытывать одышку средней степени тяжести (mMRC-2), 20,0% пациентов против 0,0%, $p = 0,032$, – тяжёлую одышку (mMRC-3). Число пациентов, испытывающих лёгкую одышку (mMRC-1), сократилось с 47,5% до 29,0%; $p < 0,001$. После COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, не испытывали одышку (mMRC-0) 1,0% против 47,7%; $p < 0,001$.

При анализе частоты возникновения обострения БА было выявлено, что у пациентов в течение года после перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом за год до заболевания COVID-19, чаще стали возникать тяжелые обострения БА (22,5% против 11,3%, $p=0,029$), в связи с чем пациенты использовали СГКС курсом в течение 5-7 дней. По возникновению среднетяжелых обострений БА в течение года после перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом за год до заболевания COVID-19, пациенты были сопоставимы между собой и не имели статистически значимых различий; $p > 0,05$.

Пациенты в течение года после перенесённого COVID-19, в сравнении с периодом за год до заболевания COVID-19, чаще обращались за внеплановой медицинской помощью в связи с ухудшением или обострением БА: за амбулаторной помощью (87,9% против 50,0%; $p < 0,001$) и скорой медицинской помощью (31,3% против 13,8%; $p=0,035$).

В связи с ухудшением сопутствующих заболеваний, а также появлением «новых», ранее не диагностируемых заболеваний в течение года после перенесённого COVID-19 пациенты стали иметь более высокую коморбидность, чем до COVID-19. Пациенты на момент осмотра (2022-2023 гг.), в сравнении с периодом до COVID-19, имели более высокие баллы по «Шкале индекса коморбидности CIRS-G», (11,0 [9,0;14,0] баллов против 8,0 [6,0;10,0] баллов; $p < 0,001$), в связи с чем пациенты стали принимать большее количество лекарственных препаратов (6,0 [4,0-7,0] против 3,0 [2,0-4,0]; $p < 0,001$).

При динамическом анализе данных лабораторных исследований за период с 2019 года до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) в группе COVID (+) не было найдено статистически значимых различий, $p > 0,05$.

При динамическом анализе основных параметров инструментальных исследований у пациентов с БА, перенесших COVID-19, за период с 2019 г. до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) были получены следующие результаты: после перенесённого COVID-19 по данным РОГК стали регистрироваться

изменения в лёгких в виде линейного фиброза (15,0% против 5,0%; $p=0,039$). При анализе параметров спирометрии статистически значимо произошло снижение таких показателей, как ФЖЕЛ, %, ОФВ1, %, ОФВ1/ФЖЕЛ, %, МОС_ы 25%-50%-75%, $p < 0,001$. По данным ЭКГ за период с 2019 г. до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) не было найдено статистически значимых различий, $p > 0,05$ (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ основных инструментальных данных за период с 2019 г. до момента очного осмотра (2022-2023 гг.) у пациентов с БА, перенесших COVID-19

COVID (+) n = 80			
Параметры	До COVID -19 (2019г)	На момент осмотра (2022-2023гг)	Значение p
Электрокардиография:			
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	79 (98,8)	78 (97,5)	0,564
ФП, абс.ч. (%)	1 (1,2)	2 (2,5)	0,157
Признаки ГЛЖ, абс.ч. (%)	42 (52,5)	47 (58,8)	0,180
БЛНПГ, абс.ч. (%)	6 (7,5)	5 (6,3)	1,000
БПНПГ, абс.ч. (%)	3 (3,7)	4 (5,0)	1,000
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	11 (27,5)	14 (17,5)	0,063
Рентгенография органов грудной клетки:			
Изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	4 (5,0)	12 (15,0)	0,039*
Спирометрия:			

ФЖЕЛ, % Me [Q25; Q75]	106,0 [98,7;121,0]	100,0 [93,0;111,0]	0,001*
ОФВ1, % Me [Q25; Q75]	92,3 [81,0;109,0]	85,5 [73,8;98,2]	0,001*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % Me [Q25; Q75]	75,5 [73,1;80,6]	72,0 [66,6;77,0]	0,001*
МОС ₂₅ , % Me [Q25; Q75]	80,0 [64,9;94,0]	60,5 [50,0;85,0]	0,001*
МОС ₅₀ , % Me [Q25; Q75]	66,0 [49,5;82,4]	44,0 [35,5;66,0]	0,001*
МОС ₇₅ , % Me [Q25; Q75]	52,0 [40,0;70,0]	43,0 [34,0;57,2]	0,001*

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

Результаты данного этапа исследования показали, что на момент осмотра у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, ухудшилось течение БА. БА стала более тяжелой и неконтролируемой, увеличился объем назначенной терапии.

Пациенты после COVID-19 чаще, чем за год до заболевания COVID -19 обращались за внеплановой медицинской помощью в связи с ухудшением или обострением БА, а также чаще использовали СГКС при тяжёлых обострениях БА.

Несмотря на увеличение объёма терапии и повышение приверженности к терапии БА после перенесённого COVID-19, пациенты по-прежнему чрезмерно использовали КДБА по потребности в связи с недостаточным контролем над БА.

В связи с повышением коморбидности после перенесенного COVID-19 пациенты стали принимать большее количество лекарственных средств.

У пациентов с БА после перенесённого COVID-19 ухудшилась функция лёгких, прогрессировала одышка. По данным РОГК стали регистрироваться изменения в лёгких в виде линейного фиброза. По данным спирометрии

снизились такие показатели, как ФЖЕЛ, %, ОФВ1, %, ОФВ1/ФЖЕЛ, %, МОСы 25%-50%-75%.

4.2. Сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с БА, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, на момент осмотра (2022-2023 гг.)

При сравнительном анализе клинического статуса пациентов, болевших (группа COVID (+), n=80) с не болевшими (группа COVID(-), n=40) COVID-19, на момент осмотра были получены следующие результаты: пациенты с БА в группе COVID (+) статистически значимо отличались от пациентов группы COVID (-) по степени тяжести БА, контролю над течением БА, объёму назначенной терапии, приверженности к лечению, чрезмерному использованию КДБА, курсовому приёму СГКС, индексу коморбидности CIRS-G, частоте возникновений обострений БА, $p < 0,05$.

На момент осмотра БА лёгкой степени тяжести наблюдалась только у пациентов в группе COVID (-) (17,5% против 0,0%; $p < 0,001$). Пациенты в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), преимущественно имели среднюю степень тяжести БА (82,5% против 51,2%; $p < 0,001$). Тяжелая степень тяжести БА была представлена только в группе COVID (+) (48,8% против 0,0%, $p < 0,001$).

Контроль над симптомами заболевания по GINA у пациентов в группе COVID (-) был лучше, чем у пациентов группы COVID (+), и чаще был представлен контролируемым течением БА (45,0% против 0,0%, $p = 0,014$) и частично контролируемым течением БА (55,0% против 30,0%, $p < 0,001$). Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели неконтролируемое течение БА в 70,0% случаев против 0,0%; $p < 0,001$.

Назначенный объем терапии у пациентов с БА в группе COVID (+) был больше, чем у пациентов группы COVID (-). Пациенты группы COVID (+), в

сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще находились на 4-ой и 5-ой ступенях терапии по GINA 2021г. (95,0% против 67,5%). У пациентов в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), объём назначенной терапии чаще соответствовал 2-й и 3-ей ступеням терапии по GINA 2021г. (32,5% против 5,0%); $p < 0,001$).

При сравнительном анализе приверженности к назначенному лечению было выявлено, что пациенты в группе COVID (-) чаще были приверженные к лечению БА, чем пациенты группы COVID (+) (80,0% против 45,0%, $p < 0,001$). Пациенты в группе COVID (+) были сопоставимы с пациентами группы COVID (-) и не достигли статистической значимости по частичной приверженности к лечению БА (30,0% против 20,0%) и неприверженности к лечению БА (25,0% против 0,0%); $p > 0,05$.

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще испытывали среднюю степень одышки (50,0% против 10,0%; $p < 0,001$). Тяжелую степень одышки имели 20,0% пациентов группы COVID (+) против 0,0% пациентов группы COVID (-); $p < 0,001$. Пациенты в группе COVID (-), в сравнении с пациентами группы COVID (+), чаще испытывали легкую одышку (77,5% против 29,0%; $p < 0,001$). Не испытывали одышку 12,5% пациентов в группе COVID (-) против 1,0% пациентов группы COVID (+), $p = 0,014$.

При оценке частоты возникновения обострений БА в течение года после перенесенного COVID-19 для болевших и в течение года до очного приёма для неболевших было выявлено, что у пациентов в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), чаще возникали среднетяжелые обострения БА (35,0% против 17,5%; $p = 0,048$, ОШ=4,332) и тяжелые обострения БА (22,5% против 0,0%; $p < 0,001$, ОШ=1,233).

В связи с ухудшением или обострением БА в течение года после перенесенного COVID-19 пациенты в группе COVID (+) чаще, чем пациенты группы COVID (-), обращались за внеплановой амбулаторной помощью (87,9%

против 5,4%; $p < 0,001$, ОШ=442,500), скорой медицинской помощью (31,3% против 0,0%; $p = 0,001$, ОШ=5,667), а также госпитализировались в стационар из-за тяжелого обострения БА (14,1% против 0,0%; $p = 0,024$, ОШ=0,598).

Пациенты в группе COVID (+) в течение года после перенесенного COVID-19, в сравнении с пациентами группы COVID (-), чрезмерно использовали КДБА по потребности (77,5% против 27,5%; $p < 0,001$), а также использовали СГКС курсом в течение 5-7 дней при обострении БА (22,5% против 0,0%; $p = 0,003$).

Пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели более высокие баллы по шкале индекса коморбидности CIRS-G (11,0 [9,0;14,0] баллов против 8,0 [6,0;10,0] баллов; $p < 0,001$).

В течение года после перенесённого COVID-19 пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-) (20,0% против 0,0%, $p < 0,001$), получили III группу инвалидности в связи с ухудшением здоровья.

При анализе параметров ОАК и биохимического анализа крови в исследуемых группах было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), имели нарушение липидного обмена ($p < 0,05$) и более высокий уровень тромбоцитов ($p < 0,05$), однако уровень тромбоцитов не выходил за пределы референсных значений в обеих группах. По другим параметрам ОАК, а также IgE общего и остальным биохимическим показателям крови не было найдено статистически значимых различий между группами COVID (+) и COVID (-) $p > 0,05$ (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с БА между группами COVID (+) и COVID (-) на момент осмотра (2022-2023 гг.), Ме [Q25; Q75]

Параметр	COVID-19 (+) n = 80	COVID-19 (-) n = 40	Значимость p
Гемоглобин, г/л	133,0 [128,0;140,0]	134,0 [125,0;141,0]	0,617
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,1;4,7]	4,4 [4,1;5,0]	0,949
Лейкоциты, $10^9/л$	6,7 [5,0;8,6]	6,0 [6,0;7,1]	0,312
Нейтрофилы, $10^9/л$	59,3 [53,0;65,6]	58,0 [52,6;65,0]	0,549
Лимфоциты, $10^9/л$	29,3 [24,0;36,6]	32,0 [27,0;36,0]	0,336
Моноциты, $10^9/л$	6,8 [5,1;8,7]	6,5 [5,0;8,0]	0,963
Эозинофилы, $10^9/л$	170,0 [90,0;325,0]	155,0 [80,0;210,0]	0,133
Тромбоциты, $10^9/л$	259,0 [222,0;293,5]	224,0 [200,0;258,0]	0,012* ОШ=1,010
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [67,4;90,0]	80,0 [71,0;98,0]	0,394
Мочевина, ммоль/л	5,0 [4,4;6,0]	5,0 [4,5;6,2]	0,342
Общий билирубин, мкмоль/л	10,0 [7,7;11,0]	10,1 [8,0;12,0]	0,151
АсАт, Ед/л	20,0 [15,9;28,0]	19,3 [14,0;26,0]	0,208
АлАт, Ед/л	23,0 [16,9;29,5]	20,0 [16,0;25,0]	0,183
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,6;5,8]	5,0 [5,0;5,6]	0,408
ОХС, ммоль/л	5,8 [5,2;6,3]	5,2 [4,7;5,7]	0,002* ОШ= 1,770
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,5;3,9]	2,1 [2,0;3,0]	0,001* ОШ=1,894
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,5]	1,6 [1,4;1,8]	0,001* ОШ=0,072
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,2;2,0]	1,2 [1,0;1,7]	0,001* ОШ=2,571
IgE общий, МЕ/мл	110,0 [52,3;199,0]	88,5 [57,0;124,0]	0,592

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

При анализе параметров инструментальных исследований было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), статистически значимо имели изменения лёгких по данным РОГК в виде линейного фиброза, $p < 0,05$. По данным ЭКГ и спирометрии пациенты в группе COVID (+) статистически значимо не отличались от пациентов группы COVID (-); $p > 0,05$ (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительный анализ основных параметров инструментальных исследований у пациентов с БА между группами COVID (+) и COVID (-) на момент осмотра (2022-2023 гг.)

Параметры	COVID (+) n = 80	COVID (-) n = 40	Значимость p
Электрокардиография:			
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	78 (97,5)	37 (92,5)	0,198
ФП, абс.ч. (%)	2 (2,5)	3 (7,5)	0,198
Признаки ГЛЖ, абс.ч. (%)	47 (58,8)	16 (40,0)	0,080
БЛНПГ, абс.ч. (%)	5 (6,3)	1 (2,5)	0,622
БПНПГ, абс.ч. (%)	4 (5,0)	1 (2,5)	0,664
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	14 (17,5)	12 (30,0)	0,158
Рентгенография органов грудной клетки:			
Изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	12 (15,0)	1 (2,5)	0,031* ОШ= 6,882
Спирометрия:			
ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	100,0 [93,0;111,0]	107,5[91,7;121,0]	0,173

ОФВ1, %, Ме [Q25; Q75]	85,5 [73,8;98,2]	93,0[79,2;103,5]	0,167
ОФВ1/ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	72,0 [66,6;77,0]	69,4 [65,1;75,9]	0,564
МОС ₂₅ , %, Ме [Q25; Q75]	60,5 [50,0;85,0]	66,0 [54,0;91,0]	0,743
МОС ₅₀ , %, Ме [Q25; Q75]	44,0 [35,5;66,0]	50,0 [40,5;64,0]	0,331
МОС ₇₅ , %, Ме [Q25; Q75]	43,0 [34,0;57,2]	46,0 [36,2;64,0]	0,405
Бронходилатационный тест:			
1. Положительный бронходилатационный тест (>200 мл, > 12%, абс.ч. (%))	50 (62,5)	24 (60,0)	0,791
2. Отрицательный бронходилатационный тест (<200 мл, <12%, абс.ч. (%))	30 (37,5)	16 (40,0)	

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*р. ratio- статистическая значимость различий

4.2.1. Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с БА, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, на момент осмотра (2022-2023 гг.)

При сравнительном анализе качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов с БА в группах COVID (+) и COVID (-) на момент осмотра выявились статистически значимые различия по всем шкалам опросника SF-36; $p < 0,001$.

Пациенты, перенесшие COVID-19, статистически значимо отличались от пациентов, не болевших COVID-19, по всем 8 шкалам опросника SF-36 «Оценка качества жизни»: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое

здоровье. По шкале тревоги и депрессии «HADS» были также выявлены статистически значимые различия у пациентов в группах COVID (+) и COVID (-); $p < 0,001$ (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с БА по шкалам опросника SF-36 и по шкалам тревоги и депрессии «HADS» на момент осмотра в зависимости от наличия перенесённого COVID-19 в анамнезе

Параметры	COVID (+) n = 80	COVID (-) n = 40	Значимость p
Шкала SF-36, баллы, Me [Q25; Q75];			
Физическое функционирование	40,0 [30,0;55,0]	80,0 [70,0;90,0]	<0,001* ОШ=0,937
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	15,0 [0,0;50,0]	100,0 [75,0;100,0]	<0,001* ОШ=0,965
Интенсивность боли	77,8 [51,8;100,0]	41,0 [32,0;61,2]	<0,001* ОШ=0,959
Общее состояние здоровья	35,0 [25,0;50,0]	66,0 [60,0;82,0]	<0,001* ОШ=0,913
Жизненная активность	37,5 [20,0;55,0]	75,0 [65,0;85,0]	<0,001* ОШ=0,875
Социальное функционирование	50,0 [37,5;75,0]	100,0 [87,5;100,0]	<0,001* ОШ=0,936
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием	33,3 [0,0;100,0]	100,0 [100,0;100,0]	<0,001* ОШ=0,957
Психическое здоровье	48,0 [36,0;60,0]	76,0 [68,0;85,0]	<0,001* ОШ=0,913
Шкала тревоги и депрессии «HADS» баллы, Me [Q25; Q75];			
Тревога	12,0 [8,7;14,2]	4,0 [2,0;5,0]	<0,001* ОШ=1,562
Депрессия	10,0 [6,0;11,0]	3,0 [1,0;4,2]	<0,001* ОШ=1,639

Примечание:

*COVID (+)- болели COVID-19, COVID (-)- не болели COVID-19

*p. ratio- статистическая значимость различий

Пациенты, переболевшие COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, имели более низкие показатели по всем шкалам опросника SF-36 «Оценка качества жизни». У пациентов, перенесших COVID-19, в

сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, были более низкие показатели общего здоровья: они испытывали более сильную физическую боль, которая мешала заниматься им работой по дому и вне дома, у пациентов значительно ограничивалось выполнение физических нагрузок, таких как занятие спортом, пешие прогулки, подъем по лестнице.

У пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, были значительно ограничены социальные контакты, снижен уровень общения с коллегами и близкими людьми в связи с ухудшением психологического состояния.

Пациенты, не болевшие COVID-19, имели более высокие показатели общего состояния здоровья, в меньшей степени испытывали физическую боль. Как физическое, так и эмоциональное состояния не мешали выполнению работы и другой повседневной деятельности, а также не ограничивали их социальную активность.

При анализе госпитальной шкалы тревоги и депрессии «HADS» были получены следующие результаты: пациенты, перенесшие COVID-19, чаще, чем пациенты, не болевшие COVID-19, набирали по опроснику «HADS» количество баллов, соответствующее клинически выраженной тревоге (57,5% против 2,5%; $p < 0,001$), субклинически выраженной тревоге – 22,5% против 5,0%; $p < 0,001$. Не испытывали тревогу всего 20,0% против 92,5%; $p < 0,001$.

Пациенты, перенесшие COVID-19, чаще, чем пациенты, не болевшие COVID-19, набирали по опроснику «HADS» количество баллов, соответствующее клинически выраженной депрессии (38,8% против 0,0%; $p < 0,001$), субклинически выраженной депрессии – 26,2% против 7,5%; $p < 0,001$. Не испытывали депрессию 35,0% пациентов против 92,5%; $p < 0,001$.

Пациенты, набравшие количество баллов, соответствующее интерпретации клинически выраженной тревоге и/или депрессии по шкале опросника «HADS», были направлены к невропатологу и психотерапевту с целью подтверждения диагноза и необходимости назначения лекарственных средств.

Результаты данного этапа исследования показали, что пациенты, перенесшие COVID-19, на момент осмотра чувствовали себя хуже, чем пациенты, не болевшие COVID-19.

Пациенты группы COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), на момент осмотра имели тяжелое и неконтролируемое течение БА, объём назначенной терапии чаще соответствовал 4-5 ступеням по GINA 2021 г., пациенты чаще испытывали более выраженную одышку, чаще обращались за внеплановой медицинской помощью, а также госпитализировались в стационар по поводу тяжелого обострения БА.

Пациенты, перенесшие COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, чаще чрезмерно использовали КДБА по потребности и как минимум один раз в течение года после COVID-19 принимали СГКС курсом в течение 5-7 дней в связи с тяжелым обострением БА.

При анализе лабораторных и инструментальных данных в исследуемых группах было выявлено, что пациенты группы COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), на момент осмотра по данным биохимического анализа крови имели нарушение липидного обмена, по данным РОГК имели изменения в лёгких в виде линейного фиброза.

При анализе влияния коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, имели более низкое качество жизни, а также чаще испытывали симптомы, характерные для субклинически и клинически выраженной тревоги и депрессии. 57,5% пациентов по опроснику «HADS» набрали баллы, соответствующие клинически выраженной тревоге, и 38,8% пациентов набрали баллы, соответствующие клинически выраженной депрессии, в связи с чем были направлены на консультацию к невропатологу и психотерапевту для подтверждения диагноза и назначения необходимой терапии.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С начала пандемии COVID-19 стало наиболее актуальным изучение взаимосвязи между БА и новой коронавирусной инфекцией, так как в научной литературе имеются ограниченные данные по представленной теме. Более детальное изучение клинического и лабораторно-инструментального статуса пациентов с БА необходимо для выявления прогностически значимых факторов, увеличивающих риск инфицирования и более тяжелого течения COVID-19 у взрослых пациентов с БА, а также для оценки влияния SARS-CoV-2 на течение БА в постковидном периоде. Для достижения поставленной цели был выполнен комплексный анализ клинического статуса и лабораторно-инструментальных данных пациентов до начала заболевания COVID-19 и на момент очного осмотра.

Учеными всего мира активно обсуждается потенциально защитное свойство T2-эндотипа БА от инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Результаты нашего исследования не выявили, что T2-эндотип БА является фактором, защищающим от инфицирования SARS-CoV-2, о чём сообщали многие авторы в своих публикациях [119, 120]. Однако пациенты, имеющие T2-эндотип, в сравнении с пациентами, имеющими не T2-эндотип, чаще были ассоциированы с более лёгким течением COVID-19. Так, Eggert L. E и соавт. [84] в своём исследовании сообщают, что пациенты с не T2-эндотипом БА, в сравнении с пациентами, имеющими T2-эндотип, в два раза чаще госпитализировались в стационар в связи с тяжелым течением COVID-19.

Наше исследование подтвердило гипотезу тех авторов, которые предполагали, что на инфицирование SARS-CoV-2 у пациентов с БА влияют не один, а множество факторов, такие как степень тяжести БА, контроль над БА, приверженность к лечению БА, коморбидность и другие факторы [47, 122, 123].

Пациенты, перенесшие COVID-19, имели, преимущественно, лёгкую и среднюю степень тяжести БА. Объём назначенной терапии соответствовал 2-3

ступеням терапии по GINA 2018г., однако пациенты в 52,4% случаев имели частичную приверженность к назначенной терапии и могли пропускать приём базисной терапии при хорошем самочувствии. В 47,6% случаев пациенты были не привержены к назначенной терапии и чаще выбирали использование ингалятора только по потребности в период обострения БА. Пациенты часто заменяли базисную терапию ИГКС на КДБА.

При сборе анамнеза пациенты, имеющие лёгкую степень БА, сообщали, что из-за слабых симптомов заболевания, хорошего самочувствия между обострениями, а также стероидофобии были не привержены к лечению, и их лечение не соответствовало назначенному.

Пациенты, имеющие среднюю степень тяжести БА, также сообщали, что по разным причинам отказывались от ежедневной базисной терапии или использовали её не в полном объёме, самостоятельно отменяли базисную терапию, как только проходило обострение БА.

Важно отметить, что 82,5% пациентов, перенесших COVID-19, чрезмерно использовали КДБА по потребности, добавляя его к базисной терапии в связи с недостаточным эффектом от принимаемой терапии или полностью заменяя её, так как эффект от использования КДБА ощущался пациентами практически сразу.

Отсутствие лечения БА, плохой контроль над заболеванием, плохая приверженность к лечению БА могли способствовать развитию частых обострений БА, в связи с чем пациентам приходилось обращаться за внеплановой медицинской помощью.

Полученные данные не отличаются от общемировых показателей, где на долю лёгкой БА приходится большая часть пациентов (50–75%) [26]. Пациенты в большинстве случаев используют КДБА вместо базисной терапии ИГКС, поскольку часто хотят немедленного облегчения симптомов [77]. Базисную

противовоспалительную терапию многие пациенты используют только на момент выраженного обострения и прекращают прием по достижении ремиссии.

КДБА, предназначенные для купирования симптомов БА, считаются самыми распространенными препаратами в лечении БА. Низкая осведомлённость о том, что постоянная базисная терапия направлена не только на контроль текущих симптомов заболевания, но и на профилактику обострений, приводит к тому, что пациенты самостоятельно отменяют себе базисную терапию и переходят на более «лёгкое лечение астмы», т.е. на использование КДБА по потребности. Однако регулярное применение КДБА приводит к ухудшению симптомов БА, усугублению воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [79, 108].

Ряд авторов также уделяют внимание важности использования базисной ингаляционной терапии и сообщают в своих работах, что ИГКС могут обеспечивать некоторую степень защиты от инфекции SARS-CoV-2 и развития тяжелого течения за счет снижения экспрессии АПФ-2 и TMPRSS-2 в легких. Напротив, наличие частых обострений БА в анамнезе, а также курсовое использование СГКС увеличивали восприимчивость пациентов с БА к SARS-CoV-2 и повышали риск тяжелого течения COVID-19 [50, 73]. Tichorád A. и соавт. [154] сообщают, что приверженность к ингаляционной терапии БА не только защищает от инфицирования SARS-CoV-2, но и играет важную роль в профилактике тяжелой формы COVID-19.

Nassoro D.D. и соавт. [123] относят БА к независимым факторам, повышающим восприимчивость организма к заражению респираторной инфекцией, из-за наличия уже имеющегося хронического воспаления в дыхательных путях. Пациенты, имеющие плохой контроль БА, подвержены частым обострениями БА, вызванными в большинстве случаев вирусными инфекциями, в том числе SARS-CoV-2. Однако степень воспаления, вызванного SARS-CoV-2, более выражена, чем вызванного другими вирусами.

Результаты нашего исследования показали, что высокая коморбинность стала независимым предиктором инфицирования SARS-CoV-2, а также предиктором среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Авторы ряда исследований сообщают о том, что коморбидные пациенты более уязвимы к COVID-19, поскольку их сопутствующие заболевания предрасполагают их к инфицированию SARS-CoV-2 [15, 42]. Васильев Н. Ю. и соавт. [11] сообщают, что БА в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями может стать дополнительным фактором риска инфицирования и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

По данным российских и зарубежных авторов, среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с БА регистрировались АГ, ИБС, хроническая сердечная (систолическая) недостаточность, ГЭРБ, ожирение, СД 2-го типа [15, 24, 29, 125].

В нашем исследовании у пациентов с БА вне зависимости от перенесенного COVID-19 наиболее часто встречались такие сопутствующие заболевания, как АГ – 75,8%, ГЭРБ – 63,3%, остеоартроз локализованный (поражение менее 3 суставов) и генерализованный (поражение 3 групп суставов и более) – 53,3%, ожирение – 49,2%.

Пациенты, перенесшие COVID-19, чаще, чем пациенты, не болевшие COVID-19, имели ГЭРБ как наиболее распространенное хроническое заболевание (76,2% против 37,5%, $p < 0,001$, ОШ=5,351).

Авторы ряда публикаций сообщают, что ГЭРБ и БА являются широко распространенными и потенциально сосуществующими заболеваниями [147]. Распространенности ГЭРБ у лиц с БА варьируются от 30,0% до 90,0% [4]. Причинно-следственная связь между БА и ГЭРБ до сих пор до конца не ясна и не доказана, однако есть данные, сообщающие, что имеется существенная взаимосвязь между БА и ГЭРБ [1, 24]. Так, Navemann В. D. и соавт. [93] сообщают,

что кашель и одышка, имеющиеся у пациентов с БА, могут усугубить симптомы ГЭРБ, вызывая повышенный градиент давления через нижний пищеводный сфинктер. ГЭРБ, в свою очередь, может усиливать симптомы БА, вызывая бронхоспазм, вследствие непосредственного заброса кислого желудочного содержимого в дыхательные пути.

Учитывая большую распространённость ГЭРБ среди пациентов с БА, важно уделять особое внимание сбору жалоб и наличию клинических проявлений ГЭРБ с целью выявления необходимости назначения медикаментозной терапии ГЭРБ для снижения его потенциально негативного влияния на течение БА.

С начала пандемии COVID-19 ученые всего мира стали активно разрабатывать вакцины, которые будут создавать не только индивидуальный, но и, в первую очередь, коллективный иммунитет, сдерживающий распространение инфекции [36, 105].

С момента активной вакцинации от COVID-19 встал вопрос о безопасности вакцинации пациентов с БА. Эксперты в данной теме не выявили наличие БА как противопоказание к вакцинации. Напротив, пациентам с хроническими заболеваниями лёгких рекомендовано вакцинироваться от COVID-19 [111, 129].

В нашем исследовании отсутствие вакцинации стало независимым предиктором инфицирования SARS-CoV-2. Вакцинация играет важную защитную роль от заражения SARS-CoV-2 и более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Zhang J. J. и соавт. [173] сообщают, что вакцинация от COVID-19 является не только защитным фактором против первичного заражения SARS-CoV-2: индукция иммунологической памяти вакцины от COVID-19 может играть важную роль в предотвращении повторных инфекций.

Исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, которое включало в себя 3950 добровольцев, показало эффективность вакцины против

инфекции SARS-CoV-2; она составила 90,0% (95% ДИ = 68%–97%) при полной иммунизации двумя дозами мРНК-вакцин [153]. Хасанова Г. Р. и соавт. [43] в своём исследовании сообщают об эффективности вакцинации от COVID-19 в предотвращении случаев заболевания, требующих госпитализации пациентов. Авторы также сообщают, что у непривитых пациентов, в сравнении с привитыми, наблюдалось более тяжелое течение COVID-19.

Бернс С.А. и соавт. [9] в своей статье сообщают, что вакцины на основе аденовирусов способны вызывать мощный и сбалансированный иммунный ответ. Вакцины стимулируют выработку не только антител, но и клеточного иммунитета, включая активацию CD4⁺ Т-хелперных клеток и CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, благодаря чему вакцинация сможет обеспечить защиту организма от COVID-19.

Результаты нашего исследования показали, что вакцинированные от COVID-19 пациенты перенесли новую коронавирусную инфекцию в лёгкой форме, в сравнении с пациентами, не вакцинированными от COVID-19. Пациенты, перенесшие среднетяжелую форму COVID-19, были вакцинированы всего в 12,9% случаев. Среди пациентов, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции, вакцинированных от COVID-19 пациентов не было. Аналогичные данные приводят авторы ряда исследований [25, 43] и сообщают, что у вакцинированных пациентов, имеющих напряженный поствакцинальный иммунитет, наблюдался низкий риск развития тяжелого течения коронавирусной инфекции и низкий риск развития постковидных осложнений.

При анализе лабораторных исследований у пациентов с БА было выявлено, что пациенты в группе COVID (+), в сравнении с пациентами группы COVID (-), по данным биохимического анализа крови, имели нарушение липидного обмена в виде гиперлипидемии. Так, Zhang K. и соавт. [174] в своей публикации приводят аналогичные данные и сообщают о том, что гиперлипидемия может увеличивать восприимчивость пациентов к COVID-19 в связи с тем, что холестерин участвует

в слиянии вирусной мембраны с клеткой-хозяином и облегчает проникновение SARS-CoV-2 через липидные рафты.

В нашем исследовании пациенты, имеющие низкое количество эозинофилов в ОАК (<150 клеток/мкл), были ассоциированы с более тяжёлым течением COVID-19. Аналогичные данные приводят авторы зарубежных и отечественных исследований, сообщая о том, что эозинопения была связана с более тяжелым течением COVID-19 и худшим прогнозом [8, 55, 159].

Исследование, проведённое Ferastraoraru D. и соавт. [88] в которое были включены 951 пациент, обследованные по поводу COVID-19, сообщало, что пациенты, имеющие в крови ≥ 150 эозинофилов/мкл, реже госпитализировались в стационар по поводу тяжелого течения COVID-19 и имели меньший риск летального исхода от COVID-19.

Эозинофилы являются мощными провоспалительными клетками, отвечающими за противовирусный иммунитет. Они играют важную роль в Т2-воспалении дыхательных путей и обладают противовирусной защитной способностью [75]. При проникновении вируса эозинофилы с помощью толл-подобных рецепторов распознают вирусные геномы. Стимуляция этих рецепторов запускает дегрануляцию эозинофилов, высвобождение провоспалительных цитокинов, оксида азота свободных радикалов – они, в свою очередь, способны бороться с вирусными инфекциями [85]. Таким образом, эозинофилия в периферической крови у пациентов с БА может обладать потенциально защитным свойством от инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов.

В нашем исследовании средняя и тяжелая степени тяжести БА были независимыми предикторами более тяжелого течения COVID-19. Так, пациенты, перенесшие лёгкую форму COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими среднетяжелую и тяжелую форму течения COVID-19, имели, преимущественно, лёгкую степень БА. Аналогичные данные приводят авторы научных публикаций,

сообщая о том, что лёгкая степень тяжести БА не приводит к тяжелому течению COVID-19. Напротив, более тяжелая и неконтролируемая БА связана с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [100, 157].

Важное значение отводится приверженности к лечению БА. Так, результаты нашего исследования демонстрируют, что плохая приверженность к терапии БА не только ассоциировалась с риском инфицирования SARS-CoV-2, но и являлась независимым предиктором среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Плохая приверженность к терапии БА способствует плохому контролю БА. Аналогичные данные приводят Underner M. и соавт. [157] и Eakin M. N., и соавт. [83] в своих публикациях и сообщают, что для поддержания хорошего контроля над БА необходимо иметь приверженность к назначенной терапии. Неприверженность к лечению БА приводит к увеличению частоты тяжелых обострений БА, требующих назначения СГКС. Barrett R. и соавт. [61] сообщают, что регулярный прием прописанных препаратов от БА способствует стабилизации БА и предотвращает ухудшение течения БА.

Результаты нашего исследования указывают на негативное влияние коронавирусной инфекции на течение БА в постковидном периоде. При анализе степени тяжести БА и контроля над заболеванием по GINA было выявлено, что в течение года после острого периода COVID-19 пациенты стали испытывать ухудшение течения БА. Так, после COVID-19 51,2% пациентов стали иметь среднюю степень тяжести БА и 48,8% пациентов – тяжелую степень тяжести БА. Течение БА в 70,0% случаев после COVID-19 стало неконтролируемым. Увеличился объем назначенной терапии, но несмотря на это, пациенты по-прежнему чрезмерно использовали КДБА по потребности. У пациентов после COVID-19 увеличилось количество тяжелых обострений БА, в связи с чем увеличился курсовой приём СГКС для купирования приступов.

Аналогичные данные приводят Muntean I. A. и соавт. [121], исследование которых указывает на ухудшение БА у 62,1% пациентов даже при лёгком течении

коронавирусной инфекции. Согласно исследованию Kwok W. С. и соавт. [103], контроль астмы ухудшается после выздоровления от легкой и среднетяжелой формы COVID-19. По данным этого исследования увеличилось число случаев неконтролируемой астмы после выздоровления.

Результаты крупного исследования Philip K. E. J. и соавт. [132] так же показали, что у пациентов с БА, перенесших COVID-19, ухудшилось течение заболевания, в результате чего они были вынуждены чаще использовать ингаляторы для облегчения симптомов, так как в связи с ухудшением симптомов БА в них выросла потребность.

После пандемии COVID-19 в мировом сообществе стали активно изучать причину длительных симптомов, сохраняющихся в постковидном периоде. Так, Warner J. O. и соавт. [165] выдвинули гипотезу, объясняющую связь между БА и отдаленными последствиями COVID-19. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, активируются врождённые лимфоцитарные клетки с фенотипом типа 2 (ILC-2), которые высвобождают ряд цитокинов, связанных с аллергическими заболеваниями (IL4, 5, 9 и 13). Цитокины Th-2 из ILC-2 создают Th-2-предвзятый адаптивный иммунный ответ на инфекцию. Они не только играют роль в защите от тяжелой инфекции COVID-19, но и увеличивают риски длительного персистирования SARS-CoV-2. Авторами также выдвинулось предположение, что цитокины Th-2 из ILC-2 могут увеличивать тяжесть ранее существующих аллергических заболеваний и способствовать возникновению стойких симптомов после выздоровления от острой инфекции COVID-19.

Vijayakumar B. и соавт. [160] в своём исследовании изучали взаимосвязь между иммунной системой и респираторной патологией после COVID-19. У пациентов после COVID-19 наблюдались повышение концентрации белков, увеличение активированных CD8 + и CD4 + клеток тканерезидентной памяти (Trm), Т-клеток и В-клеток, а также измененный пул моноцитов. В совокупности эти данные позволяют предположить, что повышенное количество Т-клеток,

особенно, клеток CD8 + T_{reg}, связано с повышенными показателями гибели клеток, повреждением эпителия и продолжающимся заболеванием дыхательных путей после COVID-19. Важно отметить, что повышенное количество цитотоксических лимфоцитов, которое способствует продолжающемуся повреждению эпителия, в большей степени наблюдалось у тех лиц, кто до COVID-19 уже имел персистирующие заболевания легких и дисфункцию дыхательных путей.

Lepretre F. и соавт. [104] отводят важную роль естественным клеткам-киллерам (NK), которые являются ключевыми участниками противовирусного иммунного ответа. Легкие являются одним из основных резервуаров NK-клеток в организме, где они составляют около 10-20% лимфоцитов и продуцируют большое количество цитокинов, таких как IFN-, TNF-, GM-CSF, IL-10, IL-5 и IL-13, а также хемокинов, и формируют адаптивные иммунные ответы. При астме, особенно, при тяжелой степени тяжести, функции NK-клеток нарушаются. Соответственно, защитная функция NK-клеток тоже становится ниже. SARS-CoV-2 также влияет на активацию NK-клеток. При острой инфекции SARS-CoV-2 количество NK-клеток в крови снижается, и возможность контролировать вирусную инфекцию и способствовать восстановлению тканей также снижается, что может объяснить утяжеление респираторных симптомов астмы после COVID-19. Предполагается, что у пациентов с персистирующими заболеваниями легких в большом количестве имеются CD8 T_{reg} и другие иммунные клетки в дыхательных путях, которые активизируются после заражения SARS-CoV-2, повреждают эпителий и вызывают длительную дыхательную дисфункцию.

На основании приведенных гипотез и исследований можно предположить, что утяжеление симптомов астмы, таких как ухудшение степени тяжести, усиление одышки, отсутствие контроля, возникает из-за уже имеющегося стойкого воспаления нижних дыхательных путей еще до появления симптомов COVID-19.

SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние не только на течение БА, но и на качество жизни пациентов, вызывая серьезные долгосрочные физические и психологические последствия. Оценка качества жизни пациентов с БА, перенесших COVID-19, по опросникам SF-36 и «HADS» была более низкая, по сравнению с группой пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией.

В нашем исследовании показано, что 83,4% пациентов, переболевших COVID-19, имели клинически и субклинически выраженную тревогу и 65% пациентов испытывали клиническую и субклиническую депрессию. Полученные результаты не противоречат имеющимся в литературе данным. Авторы многих исследований сообщают о снижении качества жизни у пациентов после перенесённой новой коронавирусной инфекции [19, 112, 113, 115, 161].

Schou T.M. и соавт. [142] объясняют механизмы возникновения тревоги и депрессии, а также снижения качества жизни у пациентов, перенесших COVID-19, тем, что в ответ на периферическую инфекцию клетки врожденного иммунитета вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF- α и IL-6. Повышенные уровни цитокинов могут привести не только к воспалению и дисфункции легких, но и к развитию психических заболеваний, так как они действуют на центральную нервную систему, вызывая депрессию и тревогу, и тем самым снижают уровень качества жизни пациентов. Таким образом, высокая распространенность депрессивных и тревожных симптомов после COVID-19 может значительно увеличить число пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

В связи с декомпенсацией основного и сопутствующих заболеваний пациенты чаще, чем до COVID-19, стали обращаться за внеплановой медицинской помощью. Аналогичные данные приводятся в результатах регистра АКТИВ [5]: по их данным, почти треть пациентов (29,2%) в постгоспитальном периоде обращались за внеплановой медицинской помощью, причем в течение первых 3 месяцев не менее 2 раз.

Результаты нашего исследования демонстрируют негативное влияние коронавирусной инфекции на течение БА, а также на качество жизни пациентов с БА. Данные результаты необходимо учитывать при динамическом наблюдении пациентов БА с целью своевременной диагностики ухудшения БА, а также сопутствующей соматической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 до сих пор является областью продолжающихся исследований. В начале пандемии COVID-19 были опасения, что пациенты с БА будут более подвержены инфицированию и тяжелому течению COVID-19, так как пациенты с БА обычно имеют повышенную восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям. Однако, согласно имеющимся данным, распространенность БА среди пациентов с COVID-19 была и остаётся невысокой. В связи с имеющимися противоречивыми данными о связи между БА и COVID-19 изучаемая тема является актуальной и значимой для клинической медицины.

В ходе данной работы было изучено течение БА у пациентов, перенесших COVID-19, за период с 2019 г. до момента очного визита (2022-2023гг). Изучены факторы, увеличивающие риск инфицирования SARS-CoV-2 и более тяжелого течения COVID-19. Оценено качество жизни пациентов с БА в постковидном периоде. Для достоверности полученных результатов пациенты, перенесшие COVID-19, сравнивались с группой пациентов, не болевших COVID-19.

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции авторами российских и зарубежных исследователей сообщалось, что пациенты, имеющие эндотип БА с высоким Т2-воспалением, менее подвержены к инфицированию SARS-CoV-2 и защищены от тяжелого течения COVID-19 благодаря потенциально защитному действию Т2 эндотипа. Напротив, пациенты, имеющие эндотип с низким Т2-воспалением, более восприимчивы к инфицированию SARS-CoV-2 и могут подвергаться более тяжелому течению COVID-19. В нашем исследовании эндотипы БА не влияли на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, но были ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Пациенты, перенесшие лёгкое течение COVID-19, имели, преимущественно, эндотип с высоким Т2-воспалением. Пациенты, перенесшие тяжелое течение COVID-19, имели, преимущественно, эндотип с низким Т2-воспалением.

При анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов до начала пандемии COVID-19 были найдены факторы, которые статистически значимо ассоциировались с инфицированием пациентов вирусом SARS-CoV-2 и с более тяжелым течением COVID-19. На основании данных были построены две модели логистической регрессии. По данным первой модели, отсутствие вакцинации от COVID-19, высокая коморбидность, частично-контролируемое и неконтролируемое течение БА, низкий объём получаемой терапии, соответствующий 2-3 ступеням терапии БА по GINA 2018 г., стали независимыми предикторами инфицирования SARS-CoV-2. По данным второй модели, высокая коморбидность, неприверженность к лечению БА, средняя и тяжелая степень тяжести БА стали независимыми предикторами среднетяжелого и тяжелого течения COVID -19.

Выявленные предикторы инфицирования SARS-CoV-2, а также предикторы среднетяжелого и тяжелого течения COVID -19 у пациентов с БА могут учитываться врачами с целью прогнозирования риска инфицирования SARS-CoV-2 и более тяжелого течения COVID 19 в период подъёма заболеваемости новой коронавирусной инфекцией.

Результаты нашего исследования показали, что на момент осмотра у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с периодом до заболевания COVID-19, ухудшилось течение БА. БА стала более тяжелой и неконтролируемой, увеличился объем назначенной терапии. В связи с ухудшением течения БА пациенты внепланово обращались за медицинской помощью. 20,0% пациентов получили III группу инвалидности в связи с ухудшением здоровья в течение года после перенесённого COVID -19.

По данным инструментальных исследований, у пациентов с БА после перенесённого COVID -19 ухудшилась функция лёгких, прогрессировала одышка. Результаты нашего исследования демонстрируют нуждаемость пациентов в коррекции терапии БА с целью достижения контроля над заболеванием после

перенесенного COVID-19. Тяжелая и неконтролируемая БА может стать фактором повторного инфицирования SARS-CoV-2 с риском тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов.

Пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, в сравнении с неболевшими пациентами, на момент осмотра чувствовали себя хуже. Течение БА у пациентов, перенесших COVID-19, на момент осмотра было более тяжелым и неконтролируемым, объём назначенной терапии соответствовал высоким ступеням терапии (4-5 ступень по GINA 2021г). Пациенты чаще обращались за внеплановой медицинской помощью, а также госпитализировались в стационар в связи с тяжелым обострением БА.

При анализе влияния коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, имели более низкое качество жизни, также чаще испытывали симптомы, соответствующие субклинически и клинически выраженной тревоге и депрессии. Высокая распространенность депрессивных и тревожных симптомов после COVID-19 может значительно увеличить число пациентов, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами. Для предупреждения данной патологии практикующему врачу крайне важно проводить скрининг, диагностику и мониторинг снижения качества жизни пациентов, переболевших COVID-19.

Пандемия COVID-19 официально закончилась, но мы видим, что COVID-19 продолжается в мире периодами подъёма заболеваемости. На данный момент неизвестно, как новые штаммы будут влиять на пациентов с БА, но мы должны, по возможности, снизить все потенциальные факторы риска, которые могут повышать риск инфицирование SARS-CoV-2 у пациентов с БА, а в случае заболевания уменьшить риск тяжелого течения COVID-19 и ухудшение течения БА в постковидном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведённой исследовательской работы для врачей-терапевтов амбулаторного звена, а также для врачей общей практики были разработаны практические рекомендации, которые могут использоваться при проведении диспансерного наблюдения пациентов с БА.

1. В ходе диспансерного наблюдения оценивать наличие перенесённого COVID-19 в анамнезе. Пациентам, не болевшим COVID-19, необходимо оценить риск заражения и более тяжелого течения COVID-19, используя выявленные предикторы инфицирования и среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

2. Пациентам, перенесшим COVID-19, необходимо проводить оценку динамического течения БА (степень тяжести, контроль над симптомами БА, приверженность к терапии БА, объём получаемой терапии) до заражения COVID-19 и на момент осмотра. При выявлении декомпенсации БА на момент осмотра, в сравнении с периодом до COVID-19, направить на внеплановый приём к пульмонологу с целью коррекции терапии, достижения контроля, повышения приверженности к лечению и улучшения течения БА.

3. У всех пациентов с БА необходимо оценивать соответствие назначенной и получаемой базисной терапии. Пациентам, не получающим должной базисной терапии, назначить лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по БА. Особое внимание уделяется пациентам с лёгким течением БА, при котором должен быть исключен подход терапии только КДБА. Необходимо ограничить и контролировать выписку льготных рецептов на КДБА у данной группы пациентов с целью повышения приверженности к базисной ИГКС терапии.

4. В рамках диспансерного наблюдения проводить беседу с пациентами о важности достижения и поддержание контроля над заболеванием, приверженности к базисной терапии, а также лечения сопутствующей патологии с целью стабилизации хронических заболеваний.

5. Оценивать влияние COVID-19 на качество жизни пациентов, используя опросник «SF-36» и опросник тревоги и депрессии «HADS». При ухудшении сопутствующих хронических заболеваний, а также появлении симптомов, характерных для «новых», ранее не зарегистрированных заболеваний, направить пациента на приём к профильным специалистам с целью своевременной диагностики заболеваний, назначения лекарственной терапии для стабилизации заболевания и улучшения качества жизни. При подозрении на клинически выраженную тревогу и депрессию (количество набранных баллов по опроснику «HADS» >11) направить пациента на консультацию к невропатологу и психотерапевту.

Соблюдение практических рекомендаций может помочь врачу-терапевту и врачу общей практики снизить риск инфицирования SARS-CoV-2, развития среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, тем самым предотвратить ухудшение течения БА и ухудшение качества жизни у пациентов в постковидном периоде.

ВЫВОДЫ:

1) Пациенты с БА подвержены инфицированию SARS-CoV-2 вне зависимости от эндотипов БА. Обе группы (COVID (+) и COVID (-)) были сопоставимы друг с другом по эндотипам БА (эндотип с высоким T2 воспалением – 77,5% и 72,5%, эндотип с низким T2-воспалением – 22,5% и 27,5%, статистически значимых различий не было выявлено, $p > 0,05$).

2) Риск заболевания COVID-19 у пациентов с БА увеличивался при отсутствии вакцинации от COVID-19 ($p < 0,001$), при высокой степени коморбидности ($p = 0,024$), при частично контролируемом и неконтролируемом течении БА ($p = 0,002$), при низком объёме получаемой терапии БА, соответствующей 2-й и 3-ей ступеням по GINA ($p = 0,001$). Прогностическая модель обладает характеристиками высокой прогностической ценности: чувствительность – 80,0% специфичность – 82,5%. В полученной прогностической модели были учтены 53,9% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения COVID-19 у пациентов с БА.

3) Независимыми предикторами среднетяжелой и тяжелой формы течения COVID-19 являлись высокая степень коморбидности ($p = 0,039$), неприверженность к лечению БА ($p = 0,004$), средняя и тяжелая степени тяжести БА ($p = 0,005$).

4) Течение БА ухудшается у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. После COVID-19, в сравнении с периодом до COVID-19, пациенты стали иметь БА тяжелой степени тяжести в 48,8% случаев против 3,8%, $p < 0,001$, неконтролируемое течение БА в 70,0% случаев против 17,0%; $p < 0,001$. Увеличился объем терапии, пациенты стали чаще получать терапию, соответствующую 4-5 ступеням GINA 2021г. (95,0% по против 23,8%, $p < 0,001$). По данным РОГК лёгких стали регистрироваться изменения в лёгких в виде линейного фиброза (15,0% против 5,0%, $p = 0,039$). При анализе данных

спирометрии произошло снижение таких показателей спирометрии, как ФЖЕЛ, %, ОФВ1, %, ОФВ1/ФЖЕЛ, %, МОС 25%-50%-75% ($p < 0,001$).

5) У пациентов с БА, переболевших COVID-19, в сравнении с не болевшими COVID-19, ухудшилось качество жизни: пациенты имели низкие показатели по всем шкалам опросника SF-36 «Оценка качества жизни»; $p < 0,001$. Увеличилось количество обращений за внеплановой медицинской помощью ($p < 0,001$). Повысилась степень коморбидности по шкале индекса коморбидности CIRS: 11,0 [9,0;14,0] баллов против 8,0 [6,0;10,0] баллов; $p < 0,001$. Большее количество пациентов, перенесших COVID-19, имели симптомы, соответствующие клинически (57,5% против 2,5%; $p < 0,001$) и субклинически (22,5% против 5,0%; $p < 0,001$) выраженной тревоге и клинически (38,8% против 0 %; $p < 0,001$) и субклинически (26,2% против 7,5%; $p < 0,001$) выраженной депрессии. 20,0% пациентов, перенесших COVID-19, против 0,0% пациентов, не болевших COVID-19, получили III группу инвалидности в течение года после перенесённого заболевания в связи с ухудшением здоровья.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы являются продолжение поиска и дальнейшее изучение данной темы, выявление у пациентов с БА всевозможных факторов риска, которые могут влиять на восприимчивость к новой коронавирусной инфекции и на более тяжелое течение острого периода COVID-19. Всестороннее понимание риска инфицирования SARS-CoV-2 и более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА будет полезно для предотвращения заражения, более тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов у пациентов с БА в период подъёма заболеваемости COVID-19.

В связи с тем, что течение БА у большинства пациентов ухудшается после перенесённого COVID-19, необходимо разрабатывать практические рекомендации и реабилитационные программы для пациентов с БА, перенесших коронавирусную инфекцию, и успешно применять их в реальной клинической практике с целью улучшения качества жизни пациентов с БА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АПФ-2 – ангиотензинпревращающего фермента 2

БА – бронхиальная астма

БЛНПГ – Блокада левой ножки пучка Гиса

БПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВО – высшего образования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ НО – Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Нижегородской области

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАИ – дозированного аэрозольного ингалятора

ДИ – доверительный интервал

ДЭП- дисциркуляторная энцефалопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КДБА – короткодействующие 2-агонисты

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МОС – максимальная объёмная скорость выдоха

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОАК – общий анализ крови

ОГК – органы грудной клетки

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТ-ПЦР обратной транскрипцией полимеразная цепная реакция

ОШ – отношение шансов

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОХС – общий холестерин

ПИМУ – Приволжский исследовательский медицинский университет

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РНК – Рибонуклеиновая кислота

РОГК– рентгенография органов грудной клетки

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СМП – скорая медицинская помощь

СРБ – С-реактивного белка

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ТГ – триглицериды

ФГБОУ – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральную нервную систему

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭКГ – электрокардиограмма

ACT – Asthma Control test

AUC – Area Under Curve

CIRS-G – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

FeNO – оксид азота выдыхаемого воздуха

FiO₂ – Fraction of inspired oxygen /фракция вдыхаемого кислорода

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

IgE – иммуноглобулин E

IFN – интерферонов

IL – интерлейкины

ILC2 - Lymphoid cells of the innate immune system type 2

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019

Long-COVID (Post-COVID syndrome) – длительный ковид/ постковидный синдром

mMRC – Modified Medical Research Council

NK – естественным клеткам-киллерам

PaO₂ – partial pressure of oxygen / парциальное давление кислорода в артериальной крови

ROC – receiver operating characteristic

SARS-Cov2- Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

SF-36 – The Short Form-36

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом

Th2 – Т-хелперы 2 типа

TMPRSS-2 – Transmembrane protease, serine 2/ трансмембранной протеазы серина 2

TNF- α – tumor necrosis factor α / фактор некроза опухоли-альфа

Trm – тканерезидентные клетки памяти

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В. Н. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Н. Абросимов, И.Б. Пономарева, А.А. Низов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 8. – С. 131-136.
2. Авдеев, С. Н. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методические рекомендации / С. Н. Авдеев, С. Н., Адамян, Л. В. Алексеева [и др.] // Москва. – 2020.
3. Авдеев, С. Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – №. 3. – С. 341-358.
4. Анаев, Э. Х. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при бронхиальной астме / Э. Х. Анаев, Е. В. Бобков // Практическая пульмонология. – 2020. – №. 2. – С. 22-32. 138.
5. Арутюнов, Г.П. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов // Кардиология– 2021. – Т. 60. – №. 11. – С. 30-34.
6. Арутюнов, Г. П. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 / Г. П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Н.А. Козиолова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 9. – С. 108-124.
7. Баклаушев, В. П. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклаушев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 7-20.
8. Бахтиярова, К. С. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 / К. С. Бахтиярова, А.О. Папоян, А.В. Алексеев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – №. 5. – С. 55-62.
9. Бернс, С. А. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность / С. А. Бернс, А.В. Веремеев, А.А. Савичева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 22. – №. 12. – С. 3820.
10. Болдырева, М. Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций / М. Н. Болдырева // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – №. 3. – С. 197-205.
11. Васильев, Н. Ю. Влияние коморбидной патологии на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой. Обзор

- литературы / Н. Ю. Васильев, А. В. Соболев // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24. – №. 1. – С. 11-18.
12. Гайнитдинова, В. В. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности / В. В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, А.А. Позднякова [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – №. 2. – С. 151-161.
 13. Галикеева, А. Ш. Оценка комплаенса пациентов поликлиники и стационара по данным анкетирования / А.Ш. Галикеева, Н.Х. Шарафутдинова, Г.Б. Идрисова [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 5. – С. 69.
 14. Гржибовский, А. М. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов // Наука и здравоохранение. – 2015. – №. 2. – С. 5-18.
 15. Гриневич, В. Б. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020/ В. Б. Гриневич, И.В. Губонина, В.Л. Дощицин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 135-172.
 16. Драпкина, О.М. Мультиморбидность при бронхиальной астме / О.М. Драпкина, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский [и др.] // Профилактическая медицина. Учредители: Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, ООО "Издательство" Медиа Сфера". – 2024. – Т. 27. – №. 1. – С. 84-89.
 17. Драпкина, О. М. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов / О. М. Драпкина, В. Н. Шишкова, М. Б. Котова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – №. 10. – С. 97-117.
 18. Дудченко, Л. Ш. Патогенетические особенности фенотипов бронхиальной астмы на курортном этапе медицинской реабилитации / Л. Ш. Дудченко, С.Н. Беляева, Г.Г Масликова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – №. 65. – С. 38-42.
 19. Жумамбаева, Р. М. Качество жизни больных перенесших Ковид-19 / Р. М. Жумамбаева, С.М. Жумамбаева, А.К. Касымова [и др.] // Астана медициналық журналы. – 2021. – Т. 110. – №. 4. – С. 29-36.
 20. Иванов, А. Ф. Бронхиальная астма с поздним дебютом / А. Ф. Иванов, Б. А. Черняк // Астма и аллергия. – 2019. – №. 1. – С. 8-14.
 21. Казмерчук, О. В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии / О. В. Казмерчук, Е. А. Собко, И. В. Демко // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – №. 4. – С. 586-591.

22. Каменева, М. Ю. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» / М. Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – №. 3. – С. 307-340.
23. Кароли, Н.А. Бронхиальная астма с фиксированной дыхательной обструкцией: проблема и пути ее решения / Н.А. Кароли, С.И. Сажнова // Терапия. – 2024. – Т. 10. – №. 9. – С. 118-129.
24. Корабельников, Д. И. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения / Д. И. Корабельников, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – №. 5. – С. 87-92.
25. Курилин, Б. Л. Влияние вакцинации на течение заболевания и его исход у реанимационных пациентов с COVID-19 / Б. Л. Курилин, В.Я. Киселевская-Бабинина, Я. В Кузьмичева, [и др.] // Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т. 11. – №. 4. – С. 610-623.
26. Леонтьева, Н. М. Бронхиальная астма легкой степени: проблемы диагностики и возможности функциональных методов исследования / Н. М. Леонтьева, И. В. Демко, Е.А. Собко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №. 1 (121). – С. 5-13.
27. Мадиева, М. Р. Методики оценки степени тяжести поражения лёгких на рентгенограммах при COVID-19: обзор литературы / М. Р. Мадиева, А. М. Буkenова, Н. Б Бектурганов, [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2021. – №. 5. – С. 13-22.
28. Макарова, М. А. Обострение бронхиальной астмы у взрослых: причины и симптомы, тяжесть и лечение / М. А. Макарова // Астма и аллергия. – 2022. – №. 2. – С. 2-7.
29. Маркова, Т. Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т. Н. Маркова, Д.С. Фомина, А.А. Костенко, [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – №. 4. – С. 126-132.
30. Метельский, С. М. Ведение пациентов с бронхиальной астмой: GINA 2021 / С. М. Метельский, А.С. Рудой, Е.И Давидовская // Рецепт. – 2021. – Т. 24. – №. 4. – С. 480-497.
31. Метько, Е. Е. Опросник SF-36 как метод оценки качества жизни человека / Е.Е. Метько, А.В. Полянская // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – №. 5. – С. 5-5.

32. Морозова, М. А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С.С. Потанин, А.Г. Бениашвили // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – №. 4. – С. 7-14.
33. Ненашева, Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 216-228.
34. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №. 2 (52). – С. 87-93.
35. Овсянников, Е.С. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности / Е.С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский, [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – №. 9. – С. 6-14.
36. Онищенко, Г. Г. Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы / Г. Г. Онищенко, Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – №. 6. – С. 652-660.
37. Осипова, В. В. 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 [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – №. 5. – С. 663-670.
38. Передельская, М. Ю. Бронхиальная астма и COVID-19: что известно о сочетании двух диагнозов у одного больного? / М. Ю. Передельская, Н. М. Ненашева // Астма и аллергия. – 2021. – №. 2. – С. 3-8.
39. Сарсенбаева, Г. И. Коморбидные заболевания-актуальная проблема современной медицины / Г. И. Сарсенбаева // Педиатрия жане бала хирургиясы. – 2021. – №. 1. – С. 73-78.
40. Севостьянова, Е. В. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, В. Я. Поляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – №. 1. – С. 162-170.
41. Смирнова, М. И. Бронхиальная астма и аллергический ринит в эпоху COVID-19: данные публикаций первой весны пандемии и рекомендации экспертов / М. И. Смирнова, Д. Н. Антипушина, А. С. Курехян // Profilakticheskaya Meditsina. – 2021. – Т. 24. – №. 4.
42. Сычева, А.С. Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с коморбидной патологией / А.С. Сычева, М.А. Малявина, Л.В. Тебуева [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8. – №. 6. – С. 11-26.

43. Хасанова, Г. Р. Эффективность вакцинации от COVID-19: результаты исследования «случай-контроль» / Г. Р. Хасанова, Л. А. Малинина, О. А. Ильина // Медицинский альманах. – 2023. – №. 3 (76). – С. 55-62.
44. Хлудова, Л. Г. Бронхиальная астма и COVID-19 / Л. Г. Хлудова // Астма и аллергия. – 2020. – №. 1. – С. 3-5.
45. Христенко, Е. А. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях-стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера / Е. А. Христенко О, Фон Стакельберг, Х.У. Кауцор [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 16-26.
46. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – №. 3. – С. 393-447.
47. Шарипова, М. М. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией / М. М. Шарипова, М.В. Ивкина, А.Н. Архангельская // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 6. – С. 44-49.
48. Шатунова, П.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П.О. Шатунова, А.С. Быков, О.А. Свитич [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. Т. 97. – №. 4– С. 339-345.
49. Щербак С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода при COVID-19 / С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота [и др.] // Физическая и восстановительная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4. – №. 1. – С. 14-36.
50. Adir, Y. Asthma and COVID-19: an update / Y. Adir, W. Saliba, A. Beurnier [et al.] // European Respiratory Review. – 2021. – Т. 30. – №. 162.
51. Agondi, R. C. Worsening of asthma control after COVID-19 / R. C. Agondi, N. Menechino, AKB. Marinho [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Т. 9. – С. 882665.
52. Akar-Ghibril, N. Allergic endotypes and phenotypes of asthma / N. Akar-Ghibril, T. Casale, A. Custovic [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 429-440.
53. Alkodaymi, M. S. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis / M. S. Alkodaymi, O.A. Omrani, N. Ashraf [et al.] // Clinical microbiology and infection. – 2022. – Т. 28. – №. 5. – С. 657-666.
54. Alsharif, W. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review / W. Alsharif, A. Qurashi // Radiography. – 2021. – Т. 27. – №. 2. – С. 682-687.

55. Andreozzi, F. Eosinopenia and COVID-19 patients: So specific? / F. Andreozzi, C. Hermans, J. C. Yombi // *EClinicalMedicine*. – 2020. – T. 24.
56. Assaf S. M. Biological treatments for severe asthma / S. M. Assaf, N. A. Hanania // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2019. – T. 19. – №. 4. – C. 379-386.
57. Assaf, S. Asthma in the era of COVID-19 / S. Assaf, H. Stenberg, M. Jesenak [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2023. – T. 218. – C. 107373.
58. Aveyard, P. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study / P. Aveyard, M. Gao, N. Lindson [et al.] // *The lancet Respiratory medicine*. – 2021. – T. 9. – №. 8. – C. 909-923.
59. Baan, E. J. Characterization of asthma by age of onset: a multi-database cohort study / E. J. Baan, E. W. de Roos, M. Engelkes [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – T. 10. – №. 7. – C. 1825-1834. e8.
60. Bai, C. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins / C. Bai, Q. Zhong, G. F. Gao // *Science China Life Sciences*. – 2022. – T. 65. – №. 2. – C. 280-294.
61. Barrett, R. Asthma and COPD medicines prescription-claims: A time-series analysis of England's national prescriptions during the COVID-19 pandemic (Jan 2019 to Oct 2020) / R. Barrett, R. Barrett // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2021. – T. 15. – №. 12. – C. 1605-1612.
62. Bhattarai, A. Effect of preexisting asthma on the risk of ICU admission, intubation, and death from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Bhattarai, G. Dhakal, S. Shah [et al.] // *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. – 2022. – T. 2022. – №. 1. – C. 8508489.
63. Bloom, C. I. Covid-19 pandemic and asthma: what did we learn? / C. I. Bloom // *Respirology*. – 2023. – T. 28. – №. 7. – C. 603-614.
64. Bloom, C. I. Asthma phenotypes and COVID-19 risk: a population-based observational study / C. I. Bloom, P. Cullinan, J. A. Wedzicha // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2022. – T. 205. – №. 1. – C. 36-45.
65. Bradding, P. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma—implications for COVID-19 / P. Bradding, M. Richardson, TSC. Hinks [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – T. 146. – №. 1. – C. 208-211.
66. Budiarti, R. Clinical manifestations of COVID-19 in patients with asthma, hypertension, and diabetes mellitus / R. Budiarti, E. Ediono, M. Kalaznykov, [et al.] // *Journal of medicine and life*. – 2022. – T. 15. – №. 12. – C. 1502.
67. Camiolo, M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype / M. Camiolo, M.

- Gauthier, N. Kaminski [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – T. 146. – №. 2. – C. 315-324. e7.
68. Carli, G. Asthma phenotypes, comorbidities, and disease activity in COVID-19: the need of risk stratification / G. Carli, L. Cecchi, J. Stebbing [et al.] // *Allergy*. – 2020. – T. 76. – №. 3. – C. 955.
 69. Carroll, K. N. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations / K. N. Carroll, T. V. Hartert // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2008. – T. 28. – №. 3. – C. 539-561.
 70. Cazzaniga, M. Eosinopenia is a reliable marker of severe disease and unfavourable outcome in patients with COVID-19 pneumonia / M. Cazzaniga, LAM Fumagalli, L. D'angelo [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2021. – T. 75. – №. 7. – C. e14047.
 71. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *The lancet*. – 2020. – T. 395. – №. 10223. – C. 507-513.
 72. Chilamakuri, R. COVID-19: characteristics and therapeutics / R. Chilamakuri, S. Agarwal // *Cells*. – 2021. – T. 10. – №. 2. – C. 206.
 73. Chiner-Vives, E. Short and long-term impact of COVID-19 infection on previous respiratory diseases / E. Chiner-Vives, R. Cordovilla-Pérez, D. de la Rosa-Carrillo [et al.] // *Archivos de bronconeumologia*. – 2022. – T. 58. – C. 39-50.
 74. Chung, M. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) / M. Chung, A. Bernheim, X. Mei [et al.] // *Radiology*. – 2020. – T. 295. – №. 1. – C. 202-207.
 75. Cortes-Vieyra, R. Behavior of eosinophil counts in recovered and deceased COVID-19 patients over the course of the disease / R. Cortes-Vieyra, S. Gutiérrez-Castellanos, C. Álvarez-Aguilar [et al.] // *Viruses*. – 2021. – T. 13. – №. 9. – C. 1675.
 76. d'Ettorre, G. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 infection / G. d'Ettorre, P. Vassalini, V. Coppolelli [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2022. – T. 74. – №. 6. – C. 1286-1295.
 77. de Las Vecillas, L. Landscape of short-acting beta-agonists (SABA) overuse in Europe / L. de Las Vecillas, S. Quirce // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2023. – T. 53. – №. 2. – C. 132-144.
 78. De, P. K. Impacts of COVID-19 on mental health in the US: Evidence from a national survey / P. K. De, R. Sun // *Journal of Mental Health*. – 2023. – T. 32. – №. 5. – C. 910-919.
 79. de Roos, E. W. Incidence and predictors of asthma exacerbations in middle-aged and older adults: the Rotterdam Study / E. W. de Roos, L. Lahousse, KMC. Verhamme [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2021. – T. 7. – №. 3.

80. Ding, M. Recent advances and developments in COVID-19 in the context of allergic diseases / M. Ding, X. Dong, YL. Sun [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2021. – T. 11. – №. 7. – C. e12065.
81. Dounce-Cuevas, C. A. Asthma and COVID-19: a controversial relationship / C. A. Dounce-Cuevas, A. Flores-Flores, MS. Bazán [et al.] // *Virology Journal*. – 2023. – T. 20. – №. 1. – C. 207.
82. Du, Y. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study / Y. Du, L. Tu, P. Zhu [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – T. 201. – №. 11. – C. 1372-1379.
83. Eakin, M. N. Improving patient adherence with asthma self-management practices: what works? / M. N. Eakin, C. S. Rand // *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2012. – T. 109. – №. 2. – C. 90.
84. Eggert, L. E. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19 / L. E. Eggert, Z. He, W. Collins [et al.] // *Allergy*. – 2022. – T. 77. – №. 1. – C. 173-185.
85. Eid, R. Eosinophils in antiviral immunity and (perhaps) a benefit of having asthma during the SARS-CoV2 pandemic / R. Eid, L. Borish // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2021. – T. 127. – №. 1. – C. 3-4.
86. Ejaz, H. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients / H. Ejaz, A. Alsrhani, A. Zafar [et al.] // *Journal of infection and public health*. – 2020. – T. 13. – №. 12. – C. 1833-1839.
87. Elias, C. The incubation period of COVID-19: A meta-analysis / C. Elias, A. Sekri, P. Leblanc [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – T. 104. – C. 708-710.
88. Ferastraoaru, D. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness / D. Ferastraoaru, G. Hudes, E. Jerschow [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – T. 9. – №. 3. – C. 1152-1162. e3.
89. Guo, J. Recent advances in methods for the diagnosis of Corona Virus Disease 2019 / J. Guo, J. Ge, Y. Guo // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – T. 36. – №. 1. – C. e24178.
90. Gupta, A. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview / A. Gupta, H. Marzook, F. Ahmad // *Clinical and experimental medicine*. – 2023. – T. 23. – №. 2. – C. 313-331.
91. Gupta, P. A review: Epidemiology, pathogenesis and prospect in developing vaccines for novel Coronavirus (COVID-19) / P. A Gupta // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2021. – T. 68. – №. 1. – C. 92-98.

92. Habernau, A. COVID-19 course in allergic asthma patients: a Spanish cohort analysis / A. Habernau, I. García-Moguel, M. Vazquez de la Torre Gaspar[et al.] // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2022. – C. 257-264.
93. Havemann, B. D. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review / B. D. Havemann, C. A. Henderson, H. B. El-Serag // *Gut*. – 2007. – T. 56. – №. 12. – C. 1654-1664.
94. Hojo, M. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives / M. Hojo, J. Terada-Hirashima, H. Sugiyama // *Global Health & Medicine*. – 2021. – T. 3. – №. 2. – C. 67-72.
95. Hussein, M. H. Asthma and COVID-19; different entities, same outcome: a meta-analysis of 107,983 patients / M. H. Hussein, RM. Elshazli, AS. Attia [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2022. – T. 59. – №. 5. – C. 851-858.
96. Jackson, C. B. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen [et al.] // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2022. – T. 23. – №. 1. – C. 3-20.
97. Jackson, D. J. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 / D. J. Jackson, W.W. Busse, L.B. Bacharier [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – T. 146. – №. 1. – C. 203-206. e3.
98. Jia, H. P. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia / H. P. Jia, D. C. Look, L. Shi [et al.] // *Journal of virology*. – 2005. – T. 79. – №. 23. – C. 14614-14621.
99. Kanannejad, Z. Asthma and COVID-19 pandemic: focus on the eosinophil count and ACE2 expression / Z. Kanannejad, S. Alyasin, H. Esmaeilzadeh [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2022. – T. 54. – №. 6. – C. 284-289.
100. Karlsson Sundbaum, J. Uncontrolled asthma predicts severe COVID-19: a report from the Swedish National Airway Register / J. Karlsson Sundbaum, JR. Konradsen, LEGW. Vanfleteren [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2022. – T. 16. – C. 17534666221091183.
101. Kevadiya, B. D. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections / B. D. Kevadiya, J. Machhi, J. Herskovitz [et al.] // *Nature materials*. – 2021. – T. 20. – №. 5. – C. 593-605.
102. Krishnamurthy, V. A study to evaluate the role of eosinophil count as a prognostic marker for assessing the outcome in patients with COVID-19 infection / V. Krishnamurthy, KJ. Sujatha, TA. Kumar [et al.] // *Annals of African Medicine*. – 2022. – T. 21. – №. 3. – C. 278-282.
103. Kwok, W. C. Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong / W. C. Kwok, TCC. Tam, DCL. Lam [et al.] // *Respiratory Research*. – 2023. – T. 24. – №. 1. – C. 53.

104. Lepretre, F. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? / F. Lepretre, D. Gras, P. Chanez [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2023. – T. 32. – №. 169.
105. Li, M. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects / M. Li, H. Wang, L. Tian [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2022. – T. 7. – №. 1. – C. 146.
106. Liu, S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic / S. Liu, Y. Zhi, S. Ying // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2020. – T. 59. – №. 1. – C. 78-88.
107. Lombardi, C. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison? / C. Lombardi, F. Gani, A. Berti [et al.] // *Asthma research and practice*. – 2021. – T. 7. – C. 1-14.
108. Looijmans-van den Akker, I. Over-prescription of short-acting beta agonists in the treatment of asthma / I. Looijmans-van den Akker, A. Werkhoven, T. Verheij // *Family Practice*. – 2021. – T. 38. – №. 5. – C. 612-616.
109. Lukassen, S. SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells / S. Lukassen, RL. Chua, T. Trefzer [et al.] // *The EMBO journal*. – 2020. – T. 39. – №. 10. – C. e105114.
110. Luo, X. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping / X. Luo, M. Lv, X. Zhang [et al.] // *Journal of Evidence-Based Medicine*. – 2022. – T. 15. – №. 3. – C. 201-215.
111. Luxi, N. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre-and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety / N. Luxi, A. Giovanazzi, A. Capuano [et al.] // *Drug safety*. – 2021. – T. 44. – №. 12. – C. 1247-1269.
112. Ma, Y. Long-term consequences of COVID-19 at 6 months and above: a systematic review and meta-analysis / Y. Ma, J. Deng, Q. Liu [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – T. 19. – №. 11. – C. 6865.
113. Malesevic, S. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19 / S. Malesevic, NA. Sievi, P. Baumgartner [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – T. 13. – №. 1. – C. 7717.
114. Malone, B. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design / B. Malone, N. Urakova, EJ. Snijder [et al.] // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2022. – T. 23. – №. 1. – C. 21-39.
115. Matsumoto, K. Impact of post-COVID conditions on mental health: a cross-sectional study in Japan and Sweden / K. Matsumoto, S. Hamatani, E. Shimizu [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 237.

116. Mirbeyk, M. Geriatrics and COVID-19 / M. Mirbeyk, A. Saghazadeh, N. Rezaei // *Coronavirus Disease-COVID-19*. – 2021. – C. 209-222.
117. Mitrović-Ajtić, O. Quality of life in post-COVID-19 patients after hospitalization / O. Mitrović-Ajtić, D. Stanisavljević, S. Miljatović, [et al.] // *Healthcare*. – MDPI, 2022. – T. 10. – №. 9. – C. 1666.
118. Morais-Almeida, M. COVID-19 and asthma: To have or not to have T2 inflammation makes a difference? / M. Morais-Almeida, J. Bousquet // *Pulmonology*. – 2020. – T. 26. – №. 5. – C. 261-263.
119. Morales-Romero, J. Asthma is not a risk factor for severity of SARS-CoV-2 infection in the Mexican population / J. Morales-Romero, M. Bedolla-Barajas // *Journal of Asthma*. – 2022. – T. 59. – №. 11. – C. 2314-2321.
120. Munoz, X. Is asthma a risk factor for COVID-19? Are phenotypes important? / X. Munoz, F. Pilia, I. Ojanguren, [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2021. – T. 7. – №. 1.
121. Muntean, I. A. A retrospective study regarding the influence of COVID-19 disease on asthma / I. A. Muntean, PM. Leru, I. Pintea, [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2023. – T. 23. – №. 1. – C. 22.
122. Murphy, T. R. Patients with allergic asthma have lower risk of severe COVID-19 outcomes than patients with nonallergic asthma / T. R. Murphy, W. Busse, CTJ. Holweg [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 418.
123. Nassoro, D. D. Asthma and COVID-19: emphasis on adequate asthma control / D. D. Nassoro, L. Mujwahuzi, IH. Mwakyula [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2021. – T. 2021. – №. 1. – C. 9621572.
124. Ndieugnou Djangang, N. Eosinopenia in COVID-19 patients: A retrospective analysis / N. Ndieugnou Djangang, L. Peluso, M. Talamonti [et al.] // *Microorganisms*. – 2020. – T. 8. – №. 12. – C. 1929.
125. Ng, W. H. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis / W. H. Ng, T. Tipih, NA. Makoah [et al.] // *MBio*. – 2021. – T. 12. – №. 1. – C. 10.1128/mbio.03647-20.
126. Niles, A. N. Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders / A. N. Niles, HJ. Dour, AL. Stanton [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. – 2015. – T. 78. – №. 2. – C. 109-115.
127. Novak, N. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2 / N. Novak, B. Cabanillas // *Immunology*. – 2020. – T. 161. – №. 2. – C. 83-93.
128. Özdemir, Ö. Asthma and prognosis of coronavirus disease 2019 / Ö. Özdemir // *World Allergy Organization Journal*. – 2022. – T. 15. – №. 6. – C. 100656.

129. Palmon, P. A. COVID-19 infections and asthma / P. A. Palmon, D. J. Jackson, L. C. Denlinger // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – T. 10. – №. 3. – C. 658-663.
130. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment / A. Parasher // *Postgraduate medical journal*. – 2021. – T. 97. – №. 1147. – C. 312-320.
131. Patella, V. Biologicals decrease psychological distress, anxiety and depression in severe asthma, despite Covid-19 pandemic / V. Patella, C. Pelaia, R. Zunno [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2022. – T. 200. – C. 106916.
132. Philip, K. E. J. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey / K. E. J. Philip, S. Buttery, P. Williams [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2022. – T. 9. – №. 1. – C. e001056.
133. Poudel, A. N. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review / A. N. Poudel, S. Zhu, N. Cooper [et al.] // *PloS one*. – 2021. – T. 16. – №. 10. – C. e0259164.
134. Qu, L. COVID-19: the epidemiology and treatment / L. Qu, J. Li, H. Ren // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2020. – T. 81. – №. 10. – C. 1-9.
135. Quirce, S. Revisiting late-onset asthma: clinical characteristics and association with allergy / S. Quirce, E. Heffler, N. Nenasheva [et al.] // *Journal of asthma and allergy*. – 2020. – C. 743-752.
136. Reis, J. Questioning the early events leading to the COVID-19 pandemic / J. Reis¹, R. Frutos, A. Buguet [et al.] // *Health Risk Analysis*. – 2021. – №. 4. – C. 4-16.
137. Robinson, L. B. COVID-19 severity in asthma patients: a multi-center matched cohort study / L. B. Robinson, L. Wang, X. Fu [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2022. – T. 59. – №. 3. – C. 442-450.
138. Rodrigo-Muñoz, J. M. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19 / J. M. Rodrigo-Muñoz, B. Sastre, JA. Cañas [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2021. – T. 31. – №. 2. – C. 94-107.
139. Saheb Sharif-Askari, F. Asthma associated cytokines regulate the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the lung tissue of asthmatic patients / F. Saheb Sharif-Askari, S. Goel, N. Saheb Sharif-Askari [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – T. 12. – C. 796094.
140. Sajuthi, S. P. Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium / S. P. Sajuthi, P. DeFord, Y. Li [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – T. 11. – №. 1. – C. 5139.
141. Schiffers, C. Asthma prevalence and phenotyping in the general population: the LEAD (lung, hEart, sociAl, boDy) study / C. Schiffers, [et al.] // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2023. – C. 367-382.

142. Schou, T. M. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review / T. M. Schou, S. Joca, G. Wegener [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2021. – T. 97. – C. 328-348.
143. Sidiq, Z. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection / Z. Sidiq, M. Hanif, K.K. Dwivedi [et al.] // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2020. – T. 67. – №. 4. – C. S163-S166.
144. Silaghi-Dumitrescu, R. Comorbidities of COVID-19 patients / R. Silaghi-Dumitrescu, I. Patrascu, M. Lehene [et al.] // *Medicina*. – 2023. – T. 59. – №. 8. – C. 1393.
145. Sines, B. Asthma and COVID-19: unveiling outcome disparities and treatment impact based on distinct endotypes / B. Sines, CB. Morrison, JM. Donaldson [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2025. – T. 22. – №. 3. – C. 339-349.
146. Skevaki, C. Asthma-associated risk for COVID-19 development / C. Skevaki, A. Karsonova, A. Karaulov [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2020. – T. 146. – №. 6. – C. 1295-1301.
147. Solidoro, P. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view / P. Solidoro, F. Patrucco, S. Fagoonee [et al.] // *Minerva medica*. – 2017. – T. 108. – №. 4. – C. 350-356.
148. Starshinova, A. Bronchial Asthma and COVID-19: Etiology, Pathological Triggers, and Therapeutic Considerations / A. Starshinova, A. Borozinets, A. Kulpina [et al.] // *Pathophysiology*. – 2024. – T. 31. – №. 2. – C. 269-287.
149. Surve, T. A. N. A comprehensive review of the intersection between asthma and depression / T. A. N. Surve, DD. Sharma, KG. Khan [et al.] // *Journal of Asthma*. – 2024. – T. 61. – №. 9. – C. 895-904.
150. Swenson, K. E. Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury / K. E. Swenson, E. R. Swenson // *Critical care clinics*. – 2021. – T. 37. – №. 4. – C. 749.
151. Sze, E. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma / E. Sze, A. Bhalla, P. Nair // *Allergy*. – 2020. – T. 75. – №. 2. – C. 311-325.
152. Tan, Y. Role of eosinophils in the diagnosis and prognostic evaluation of COVID-19 / Y. Tan, J. Zhou, Q. Zhou [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – T. 93. – №. 2. – C. 1105-1110.
153. Thompson, M. G. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers—eight US locations, December 2020–March 2021 / M. G Thompson / M. G. Thompson, J.L. Burgess, A.L. Naleway [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2021. – T. 70.

154. Tichopád, A. Adherence to application technique of inhaled corticosteroid in patients with asthma and COVID-19 improves outcomes / A. Tichopád, J. Žigmond, M. Jeseňák [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2024. – T. 11. – №. 1.
155. Turrin, M. Differences between early-and late-onset asthma: role of comorbidities in symptom control / M. Turrin, M. Rizzo, M. Bonato [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – T. 10. – №. 12. – C. 3196-3203.
156. Umakanthan, S. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / S. Umakanthan, P. Sahu, AV. Ranade [et al.] // *Postgraduate medical journal*. – 2020. – T. 96. – №. 1142. – C. 753-758.
157. Underner, M. COVID-19 and asthma control / P. V'kovski, C. Taillé, G. Peiffer [et al.] // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2020. – T. 38. – №. 1. – C. 111-113.
158. V'kovski, P. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 / P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – T. 19. – №. 3. – C. 155-170.
159. Valverde-Monge, M. Eosinophils and chronic respiratory diseases in hospitalized COVID-19 patients / M. Valverde-Monge, JA. Cañas, B. Barroso [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – T. 12. – C. 668074.
160. Vijayakumar, B. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease / B. Vijayakumar, K. Boustani, PP. Ogger [et al.] // *Immunity*. – 2022. – T. 55. – №. 3. – C. 542-556. e5.
161. Walker, S. Impact of fatigue as the primary determinant of functional limitations among patients with post-COVID-19 syndrome: a cross-sectional observational study / S. Walker, H. Goodfellow, P. Pookarnjanamorakot [et al.] // *BMJ open*. – 2023. – T. 13. – №. 6. – C. e069217.
162. Walsh, K. A. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection / K. A. Walsh, K. Jordan, B. Clyne [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – T. 81. – №. 3. – C. 357-371.
163. Wang, J. Y. COVID-19 and asthma, the good or the bad? / J. Y. Wang, R. Pawankar, HJ. Tsai [et al.] // *Allergy*. – 2020. – T. 76. – №. 2. – C. 565.
164. Wang, Y. The association between COVID-19 and asthma: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, G. Ao, X. Qi [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2020. – T. 50. – №. 11. – C. 1274-1277.
165. Warner, J. O. Hypotheses to explain the associations between asthma and the consequences of COVID-19 infection / J. O. Warner, J. A. Warner, D. Munblit // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2022. – T. 52. – №. 1.

166. Wei, L. Physical and mental health impacts of the COVID-19 pandemic among US adults with chronic respiratory conditions / L. Wei, JY. Islam, EA. Mascareno [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – T. 10. – №. 17. – C. 3981.
167. Wong, H. Y. F. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19 / H. Y. F. Wong, H.Y.S. Lam, A.H. Fong [et al.] // *Radiology*. – 2020. – T. 296. – №. 2. – C. E72-E78.
168. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *The Lancet respiratory medicine*. – 2020. – T. 8. – №. 4. – C. 420-422.
169. Yang, J. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – T. 10. – №. 10.1016.
170. Yao, Y. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases / Y. Yao, H. Wang, Z. Liu // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2020. – T. 50. – №. 12. – C. 1313-1324.
171. Ye, G. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis / G. Ye, D. S. Baldwin, R. Hou // *Psychological Medicine*. – 2021. – T. 51. – №. 1. – C. 11-20.
172. Zhang, J. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // *Allergy*. – 2020. – T. 75. – №. 7. – C. 1730-1741.
173. Zhang, J. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality / J. Zhang, X. Dong, GH. Liu [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2023. – T. 64. – №. 1. – C. 90-107.
174. Zhang, K. Causal associations between blood lipids and COVID-19 risk: a two-sample Mendelian randomization study/ K. Zhang, SS. Dong, Y. Guo [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2021. – T. 41. – №. 11. – C. 2802-2810.
175. Zhou, Y. Advancements in detection of SARS-CoV-2 infection for confronting COVID-19 pandemics / Y. Zhou, L. Zhang, YH. Xie [et al.] // *Laboratory investigation*. – 2022. – T. 102. – №. 1. – C. 4-13.
176. Zhu Z. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 / Z. Zhu, K. Hasegawa, B. Ma, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – T. 146. – №. 2. – C. 327-329. e4.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 – SF-36. Анкета оценки качества жизни

Инструкция

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на своё здоровье. Представленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное.....1

Очень хорошее.....2

Хорошее.....3

Посредственное.....4

Плохое.....5

Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру):

Значительно лучше, чем год назад.....1

Несколько лучше, чем год назад.....2

Примерно так же, как год назад.....3

Несколько хуже, чем год назад.....4

Гораздо хуже, чем год назад.....5

Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжёлые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3

В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролётов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролёт	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычно повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру):

Совсем не мешало.....1

Немного.....2

Умеренно.....3

Сильно.....4

Очень сильно.....5

Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру):

Совсем не испытывал(а).....1

Слабую.....2

Умеренную.....3

Сильную.....4

Очень сильную.....5

В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру):

Совсем не мешала.....1

Немного.....2

Умеренно.....3

Сильно.....4

Очень сильно.....5

Следующие вопросы касаются того, как вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течении последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6

Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру):

Все время.....1

Большую часть времени.....2

Иногда.....3

Продолжение SF-36. Анкета оценки качества жизни

Редко.....4

Ни разу.....5

Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам из нижеперечисленных утверждений? (обведите одну цифру):

		Определенно, верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно верно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение 2 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 – все время 2 – часто 1 – время от времени, иногда 0 – совсем не испытываю	1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – это совсем не так
2. Я испытываю страх, кажется, что-то ужасное может вот-вот случиться 3 – определённо это так, и страх очень велик 2 – да, это так, но страх не очень велик 1 – иногда, но это меня не беспокоит 0 – совсем не испытываю	2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – совсем не способен
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 – постоянно 2 – большую часть времени 1 – время от времени и не так часто 0 – только иногда	3. Я испытываю бодрость 3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически всё время
4. Я легко могу присесть и расслабиться 3 – определённо, это так 2 – наверно, это так 1 – лишь изредка, это так 0 – совсем не могу	4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 – практически всё время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 3 – совсем не испытываю 2 – иногда 1 – часто 0 – очень часто	5. Я не слежу за своей внешностью 3 – определённо, это так 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 – я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 – Определённо, это так 2 – наверно, это так 1 – лишь в некоторой степени, это так 0 – совсем не испытываю	6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 – точно так же, как и обычно 1 – да, но не в той степени, как раньше 2 – значительно меньше, чем обычно 3 – совсем так не считаю
7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 – очень часто 2 – довольно часто 1 – не так уж часто 0 – совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, ради- или телепрограммы 0 – часто 1 – иногда 2 – редко 3 – очень редко

Количество баллов здесь _____

Приложение 3 – Asthma Control test (АСТ-теста) -Уровень контроля над бронхиальной астмой

В каждом вопросе выберете ответ, который Вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте ПЯТЬ вопросов.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой	БАЛЛЫ
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объём работы в учебном заведении, на работе или дома? 1 – все время 2 – очень часто 3 – иногда 4 – редко 5 – никогда	
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затруднённое дыхание? 1 – чаще, чем раз в день 2 – раз в день 3 – от 3 до 6 раз в неделю 4 – один или два раза в неделю 5 – ни разу	
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затруднённого дыхания, чувства стеснения или боли в груди)? 1 – 4 ночи в неделю или чаще 2 – 2-3 ночи в неделю 3 – раз в неделю 4 – один или два раза 5 – ни разу	
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)? 1 – 3 раза в день или чаще 2 – 1 или 2 раза в день 3 – 2 или 3 раза в неделю 4 – один раз в неделю или реже 5 – ни разу	
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели? 1 – совсем не удавалось контролировать 2 – плохо удавалось контролировать 3 – в некоторой степени удавалось контролировать 4 – хорошо удавалось контролировать 5 – полностью удавалось контролировать	

Приложение 4 – Уровень контроля симптомов бронхиальной астмы (Оценка контроля астмы по GINA).

За последние 4 недели у пациентов отмечались		Уровень контроля		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 2-х раз в неделю	Да	Ничего из перечисленного	1 – 2 из перечисленного	3 – 4 из перечисленного
	Нет			
Ночные пробуждения из-за БА	Да			
	Нет			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2-х раз в неделю	Да			
	Нет			
Любое ограничение активности из-за БА	Да			
	Нет			

Приложение 5 – Шкала комплаентности Мориски-Грина

Параметры	Интерпретация	
	0 баллов	1 балл
Вы когда-нибудь забывали принять препараты в течении 14 дней?	Да	Нет
Если вы забывали принять лекарства, в следующий приём принимали ли Вы две дозы?	Да	Нет
Не относились ли Вы иногда невнимательно к часам приёма лекарственного средства (ЛС)?	Да	Нет
Не пропускали Вы приём препаратов, если чувствовали себя хорошо?	Да	Нет
Если вы чувствовали себя плохо после приёма ЛС, не пропускали ли Вы следующий приём?	Да	Нет
Итого		

Оценка приверженности лечению: 4 балла – комплаентные (приверженные к лечению), 2 балла и менее – не приверженные к лечению, 3 балла – недостаточно приверженные к лечению

Приложение 6 – Шкала одышки mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстоянии около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Приложение 7 – Индекс коморбидности Чарльсона

При вычислении индекса коморбидности Чарльсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40(5): 373-383.

Приложение 8 – Шкала оценки коморбидности CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics).

Возможные заболевания	Баллы				
	1	2	3	4	5
Болезни сердца					
Болезни сосудов					
Болезни кроветворной системы					
Болезни органов дыхательной системы					
Болезни глаз, носа, ушей, глотки и гортани					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы					
Болезни органов опорно-двигательной системы и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы					
Болезни органов эндокринной системы и нарушение метаболизма					
Психические нарушения					
Общее количество баллов коморбидных заболеваний					
Сумма баллов					
Индекс тяжести: общий балл/общее количество коморбидных заболеваний					
Количество коморбидных заболеваний, оцененных на 3 балла					
Количество коморбидных заболеваний, оцененных на 4 балла					

Оценка состояния каждой из систем органов дыхания: «0» - отсутствие заболеваний выбранной системы, «1» - небольшие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, «2» - заболевание, при котором необходима медикаментозная терапия, «3» - тяжелое, хроническое заболевание, ставшее причиной инвалидности, «4» - тяжелая органная или функциональная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии.

Приложение 9 – Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2018г)

Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля				
Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль				
Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Предпочтительная терапия: КДБА по потребности Комбинация КДБА и ипратропия бромид Фиксированная комбинация КДБА и ИГКС** Другие варианты: низкие дозы ИГКС	Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС Другие варианты: Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Низкие дозы теофиллина	Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС/ДДБА Другие варианты: Средние или высокие дозы ИГКС. Низкие дозы ИГКС + тиотропия бромид*** Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Низкие дозы ИГКС + теофиллин***** замедленного высвобождения	Предпочтительная терапия: Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА Другие варианты: добавить тиотропия бромид*** Высокие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения	Рассмотрите дополнительную терапию: Тиотропия бромид Омализумаб Меполизумаб Реслизумаб Другие варианты: добавить низкие дозы оральных ГКС
КДБА по потребности* или фиксированная комбинация КДБА и ИГКС**			По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол*****	

* Регулярное назначение β_2 -агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС. ** Фиксированная комбинация сальбутамола** и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18 летнего возраста ***Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА. *****Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора для пациентов с 18 летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер – с 12 лет).

Приложение 10 – Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС (GINA 2018г)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазон (ДАИ, ультрамелкий размер частиц, ГФА)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (ДПИ)	200-400	>400-800	>800
Флутиказон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона фураат (ДПИ)*	100		200
Мометазон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200-400		>400
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкий размер частиц, ГФА)	80-160	>160-320	>320

Приложение 11 – Основные лабораторные параметры у пациентов с БА, перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

Параметр	T2-эндотип n=40	неT2- эндотип n=18	Значимость p
Гемоглобин, г/л	132,0 [128,0;140,0]	135,0 [128,5;140,5]	0,648
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2;4,7]	4,6 [4,3;4,8]	0,276
Лейкоциты, $10^9/л$	6,0 [5,2;7,9]	6,0 [5,0;8,0]	0,763
Нейтрофилы, $10^9/л$	60,0 [54,4;65,0]	58,0 [53,5;60,2]	0,094
Лимфоциты, $10^9/л$	29,0 [25,0;33,0]	31,8 [28,0;37,0]	0,063
Моноциты, $10^9/л$	6,0 [5,0;8,0]	6,0 [5,0;8,0]	0,899
Эозинофилы, $10^9/л$	200,0 [120,0;300,0]	90,0 [65,0;130,0]	0,001* ОШ=0,989
Тромбоциты, $10^9/л$	232,0 [215,0;287,0]	229,0 [205,0;251,0]	0,331
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [70,0;90,0]	80,0 [75,0;89,5]	0,767
Мочевина, ммоль/л	5,1 [4,5;6,2]	5,2 [4,4;6,0]	0,777
Общий билирубин, мкмоль/л	10,0 [7,0;11,0]	10,0 [8,0;11,0]	0,637
АсАт, Ед/л	20,0 [15,0;26,0]	21,0 [18,9;25,5]	0,413
АлАт, Ед/л	20,0 [16,6;25,0]	22,0 [19,0;25,5]	0,227
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,0;6,2]	6,0 [5,0;6,2]	0,412
ОХС, ммоль/л	3,0 [2,0;3,7]	3,0 [2,2;3,7]	0,547
ЛПНП, ммоль/л	1,3 [1,0;1,6]	1,4 [1,15;1,8]	0,343
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,5]	1,2 [1,1;1,8]	0,316
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0;2,0]	1,7 [1,2;1,9]	0,719

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 12 – Основные инструментальные параметры у пациентов с БА, перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

Параметр	T2- эндотип n=62	неT2-эндотип n=18	Значимость р
Электрокардиография:			
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	61 (98,4)	16 (88,8)	0,064
Тахикардия, абс.ч. (%)	1 (1,6)	1 (5,6)	0,349
ФП, абс.ч. (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,063
ГЛЖ, абс.ч. (%)	42 (45,2)	13 (48,1)	0,829
БЛНПГ, абс.ч. (%)	7 (7,5)	0 (0,0)	0,347
БПНПГ, абс.ч. (%)	3 (3,3)	1 (3,7)	1,000
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	14 (15,1)	6 (22,2)	0,388
Рентгенография органов грудной клетки:			
Наличие изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	4 (4,3)	0 (0,0)	0,469
Спирометрия:			
ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	106,0 [98,0;118,0]	109,4 [98,3;125,0]	0,401
ОФВ1, %, Ме [Q25; Q75]	92,0 [80,0;105,0]	94,0 [82,5;112,2]	0,271
ОФВ1/ФЖЕЛ,%, Ме [Q25; Q75]	75,0 [70,1;80,0]	75,0 [71,7;80,0]	0,770
МОС ₂₅ , %, Ме [Q25; Q75]	78,6 [62,0;95,2]	83,6 [65,0;97,5]	0,540
МОС ₅₀ , %, Ме [Q25; Q75]	59,9 [45,0;75,5]	62,0 [47,5;75,5]	0,756
МОС ₇₅ , %, Ме [Q25; Q75]	50,0 [36,5;68,0]	48,5 [34,5;62,1]	0,982

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 13 – Основные хронические заболевания у пациентов с БА перенесших COVID-19 до начала пандемии COVID-19 (2019 г.) в зависимости от эндотипа БА по данным ретроспективного анализа

Параметр	T2-эндотип n=62	неT2- эндотип n=18	Значимость p
Артериальная гипертензия, абс.ч. (%)	71 (76,3)	20 (74,1)	0,802
Заболевания органов пищеварения, абс.ч. (%)**	58 (62,4)	18 (66,7)	0,821
Заболевания опорно-двигательного аппарата, абс.ч. (%) ***	46 (49,5)	18 (66,7)	0,130
ИБС, абс.ч. (%)	16 (17,2)	6 (22,2)	0,577
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс.ч. (%)	23 (24,7)	7 (25,9)	1,000
ХБП, абс.ч. (%) ****	20 (21,5)	4 (14,8)	0,588
Ожирение, абс.ч. (%)	45 (48,4)	14 (51,9)	0,752
СД 2 типа, абс.ч. (%)	16 (17,2)	2 (7,4)	0,357
Железодефицитная анемия, абс.ч. (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	0,901

Примечание:

*p. ratio- статистическая значимость различий

** Заболевания органов пищеварения (ГЭРБ, хронический гастрит)

*** Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз локализованный (поражение менее 3 суставов) и генерализованный (поражение 3 групп суставов и более)

**** ХБП (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит)

Приложение 14 – Препараты, используемые для лечения пациентов с БА в острый период COVID -19 в зависимости от эндотипа БА.

Препарат	Дозировка	T2- эндотип n=62	неT2- эндотип n=18	Значимость р
Фавипиравир, абс.ч.(%)	по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день	10 (16,1)	2 (11,1)	0,602
Умифеновир, абс.ч.(%)	200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней	43 (69,4)	13 (72,2)	0,816
ИФН-α, интраназальные капли	10000 ме/мл, 3 кап * 5 раз в сутки – 5 дней	11 (17,7)	6 (33,3)	0,157
Парацетамол, абс.ч.(%)	1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут (при температуре тела > 38,0 °C)	24 (38,7)	7 (38,9)	0, 855
Амоксициллин+клавулановая кислота, абс.ч.(%)	875 мг+125мг- по 1 таб* 2 раза в сутки -7 дней	5 (8,1)	2 (11,1)	0, 689
Азитромицин, абс.ч.(%)	500 мг* 1 раз в сутки – 6 дней	25(40,3)	8 (44,4)	0,756
Тоцилизумаб, абс.ч.(%)	4-8 мг на кг массы тела+ 100 мл 0,9% раствора NaCl, в/в капельно.	3 (4,8)	2 (11,1)	0,336

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 15 – Влияние исходных (до начала пандемии COVID-19) параметров инструментальных исследований у пациентов с БА, перенесших COVID-19 на тяжесть течения COVID-19

Параметр	Лёгкая форма COVID-19 n = 38	Среднетяжёлая форма COVID-19 n = 31	Тяжелая форма COVID-19 n = 11	Значимость р
Электрокардиография:				
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	38 (100,0)	30 (96,8)	11 (100,0)	0,329
ФП, абс.ч. (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	
ГЛЖ, абс.ч. (%)	18 (47,4)	18 (58,1)	6 (54,5)	0,669
БЛНПГ, абс.ч. (%)	2 (5,2)	2 (6, 4)	2 (18,2)	0,343
БПНПГ, абс.ч. (%)	0 (0,0)	3 (9,6)	0 (0,0)	0,085
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	2 (5,2)	6 (19,4)	1 (9,1)	0,174
Рентгенография органов грудной клетки:				
Изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	2 (5,2)	2 (6,4)	0 (0,0)	1,000
Спирометрия:				
ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	107,0 [99,0;122,0]	107,0[93,2;118,0]	105,0 [99,1;116,0]	0,851
ОФВ1, %, Ме [Q25; Q75]	95,5 [85,0;107,0]	90,0 [80,3;111,0]	92,0 [84,2;94,2]	0,614
ОФВ1/ФЖЕЛ,%, Ме [Q25; Q75]	75,7 [72,7;81,3]	79,0 [74,1;80,7]	75,0 [72,7;75,0]	0,239
МОС ₂₅ , Ме [Q25; Q75]	78,9 [70,0;91,2]	80,0 [60,0;105,0]	83,1 [75,8;91,0]	0,802
МОС ₅₀ , Ме [Q25; Q75]	65,0 [48,5;84,7]	65,0 [51,0;80,2]	66,9 [53,2;78,5]	0,947
МОС ₇₅ , Ме [Q25; Q75]	51,8 [40,2;74,5]	55,0 [42,5;70,0]	46,4 [38,0;64,0]	0,834

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 16– Динамический анализ клинического статуса пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019г. до момента осмотра (2022-2023гг.)

Параметр	COVID (-) до пандемии n=40	COVID (-) на момент осмотра n=40	Значимость р
Степень тяжести бронхиальной астмы:			
1.Лёгкая степень БА, абс.ч. (%)	6 (15,0)	7 (17,5)	1,000
2.Средняя степень БА, абс.ч. (%)	34 (85,0)	33 (82,5)	
3.Тяжёлая степень БА, абс.ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Уровень контроля БА по GINA:			
Контролируемое течение БА, абс.ч. (%)	13 (32,5)	17 (42,5)	0,102
Частично контролируемое течение БА, абс.ч. (%)	27 (67,5)	23 (57,5)	
Неконтролируемое течение БА, абс.ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Степень терапии БА по GINA 2018г и 2021г:			
2-3 ступень терапии, абс.ч. (%)	18 (45,0)	16 (40,0)	0,366
4-5 ступень терапии, абс.ч. (%)	22 (55,0)	24 (60,0)	
Приверженность к терапии БА:			
1. Приверженные к терапии, абс.ч. (%)	33 (82,5)	32 (80,0)	0,739
2.Частично приверженные к терапии, абс.ч. (%)	7 (17,5)	8 (20,0)	
3.Не приверженные к терапии, абс.ч.(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Степень выраженности одышки (mMRC):			
1.Нет одышки (mMRC-0), абс.ч. (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	0,157
2.Одышка легкой степени (mMRC-1), абс.ч. (%)	31 (77,5)	31 (77,5)	
3. Одышка средней степени (mMRC-2), абс.ч. (%)	3 (7,5)	4 (10,0)	
Отдельные показатели тяжести течения заболевания:			
Чрезмерное использование КДБА, абс.ч. (%)	10 (25,0)	11 (27,5)	1,000
Курсовой приём СГКС, абс.ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Наличие среднетяжелых обострений, абс.ч. (%)	8 (20,0)	8 (20,0)	1,000
Наличие тяжелых обострений, абс.ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Внеплановое обращение за амбулаторной помощью, абс.ч. (%)	6 (15,0)	2 (5,4)	0, 250
Обращение за скорой медицинской помощью, абс.ч. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Индекс коморбидности CIRS-G, баллы, Ме [Q25; Q75]	7,5 [4,0;9,0]	8,0 [4,25;9,0]	0,102
Количество принимаемых лекарственных препаратов, Ме [Q25; Q75]	3,0 [2,0;4,0]	3,0 [2,0;4,0]	1,000

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 17 – Динамический анализ основных лабораторных данных у пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)

Параметр	COVID (-) до пандемии n=40	COVID (-) после пандемии n=40	Значимость р
Гемоглобин, г/л	135,0 [130,0;145,0]	134,0[125,0;141,0]	0,261
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2;4,9]	4,4 [4,1;5,0]	0,911
Лейкоциты, $10^9/л$	6,0 [5,0;7,0]	6,0 [6,0;7,1]	0,223
Нейтрофилы, $10^9/л$	58,5 [52,2;62,8]	58,0 [52,6;65,0]	0,893
Лимфоциты, $10^9/л$	30,5 [25,6;35,2]	32,0 [27,0;36,0]	0,911
Моноциты, $10^9/л$	6,0 [5,0;8,0]	6,5 [5,0;8,0]	0,327
Эозинофилы, $10^9/л$	165,0 [105,0;240,0]	156,5 [92,5;227,5]	0,064
Тромбоциты, $10^9/л$	222,0 [217,0;258,0]	224 [200,0;258,0]	0,796
Креатинин, мкмоль/л	80,5 [75,0;90,0]	80,0 [71,0;98,0]	0,900
Мочевина, ммоль/л	5,2 [4,4;6,1]	5,0 [4,5;6,2]	0,273
Общий билирубин, мкмоль/л	10,0 [7,0;12,4]	10,1 [8,0;10,0]	0,103
АсАт, Ед/л	20,0 [15,0;25,2]	19,3 [14,0;26,0]	0,944
АлАт, Ед/л	20,0 [16,9;25,0]	20,0 [16,0;25,0]	0,659
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,9;5,7]	5,0 [5,0;5,6]	0,572
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,8;5,6]	5,2 [4,7;5,7]	0,893
ЛПНП, ммоль/л	2,0 [1,8;2,4]	2,0 [2,0;2,8]	0,081
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3;1,8]	1,6 [1,4;1,8]	0,444
ТГ, ммоль/л	1,0 [0,9;1,6]	1,2 [1,0;1,7]	0,203

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 18 – Динамический анализ основных инструментальных данных у пациентов с БА, не болевших COVID-19, с 2019 г. до момента осмотра (2022-2023 гг.)

Параметр	COVID (-) до пандемии n=40	COVID- на момент осмотра n=40	Значимость р
Электрокардиография:			
Синусовый ритм, абс.ч. (%)	37 (92,5)	37 (92,5)	0,564
Тахикардия, абс.ч. (%)	1 (2,5)	0 (0,0)	0,317
ФП, абс.ч. (%),	2 (5,0)	3 (7,5)	0,317
ГЛЖ, абс.ч. (%)	13 (32,5)	16 (4,0)	0,375
БЛНПГ, абс.ч. (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
БПНПГ, абс.ч. (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
Нарушение процессов реполяризации, абс.ч. (%)	9 (11,2)	12 (30,0)	1,000
Рентгенография органов грудной клетки:			
Изменения в виде линейного фиброза, абс.ч. (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	105,0 [93,8;117,0]	107,5 [91,7;121,0]	0,898
ОФВ1, %, Ме [Q25; Q75]	89,5 [80,0;103,0]	93,0 [79,2;103,5]	0,803
ОФВ1/ФЖЕЛ, %, Ме [Q25; Q75]	72,0 [66,4;77,2]	69,4 [65,1;75,9]	0,083
МОС ₂₅ , % Ме [Q25; Q75]	70,5[54,3;94,1]	66,0 [54,0; 91,0]	0,557
МОС ₅₀ , % Ме [Q25; Q75]	51,6 [41,8;62,2]	50,0 [40,5;64,0]	0,177
МОС ₇₅ , % Ме [Q25; Q75]	46,0 [32,6;57,0]	46,0 [36,2;64,0]	0,587

Примечание:

*р. ratio- статистическая значимость различий

Приложение 19 – Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2021г.)



Примечание: *Фиксированные комбинации будесонид+формотерол** 160/4,5 мкг/доза, которые зарегистрированы в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше; фиксированная комбинация беклометазон+сальбутамол зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18 летнего возраста **Фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ Вилантерол+Умеклидиния бромид+Флутиказона фуруат 22/55/92 мкг/доза зарегистрирована в РФ 30.10.2020 для поддерживающей терапии астмы у пациентов с 18 лет и старше. При добавлении ДДАХ предпочтение отдается назначению фиксированной тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ. ***Тиотропия бромид в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА ‡Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид+формотерол** или беклометазон+формотерол** в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора для пациентов с 18-летнего возраста (для препаратов будесонид+формотерола** в ингаляторах зарегистрированных в РФ для применения в режиме «по потребности» – с 12 лет); ****Для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС *- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)