

© Коллектив авторов, 2023

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Цуканова И.В., Лешенкова Е.В.,  
Знахуренко А.А.

## Тяжелая бронхиальная астма и COVID-19 в реальной клинической практике

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Имеющиеся сведения о взаимном влиянии COVID-19 и тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) противоречивы. Влияние терапии астмы на риск развития COVID-19 и тяжесть его течения изучены недостаточно.

**Цель** исследования – оценить частоту и тяжесть COVID-19 у пациентов с ТБА, получавших разные варианты лечения, а также влияние новой коронавирусной инфекции на течение ТБА.

**Материал и методы.** Под наблюдением в 2020–2022 гг. находились 99 взрослых амбулаторных пациентов [мужчин 35 (35%)/женщин 64 (65%)] с ТБА в возрасте от 18 до 81 года. Стандартную терапию (ИГКС/ДДБА ± ДДХЛ ± монтелукаст ± системные глюкокортикоиды) получали 49 пациентов (1-я группа); у 50 пациентов (2-я группа) применялось дополнительное лечение иммунобиологическими препаратами (омализумаб – 7 человек, меполизумаб – 14 человек, бенрализумаб – 12 человек, дупилумаб – 17 человек).

Данные о перенесенном COVID-19 и о вакцинации против новой коронавирусной инфекции были получены ретроспективно, из медицинских документов во время очных визитов и дистанционных контактов. Контроль ТБА оценивался при помощи русскоязычной версии теста ACQ-5.

**Результаты.** Заболеваемость COVID-19 была одинаковой в обеих группах (63 и 66 %,  $p > 0,05$ ). Число госпитализаций по поводу новой коронавирусной инфекции было ниже среди пациентов с ТБА, которые дополнительно получали иммунобиологические препараты (24 %), по сравнению с пациентами, у которых применяли только стандартную терапию (46 %,  $p < 0,05$ ). Перенесенный COVID-19 приводил к ухудшению контроля у половины пациентов с ТБА в 1-й группе и у трети пациентов во 2-й.

**Заключение.** Использование иммунобиологических препаратов в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ТБА не приводит к более частому возникновению и тяжелому течению COVID-19. В ряде случаев новая коронавирусная инфекция может вызывать обострение ТБА.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма; COVID-19; биопрепараты; реальная клиническая практика

Статья получена 23.11.2022. Принята в печать 10.01.2023.

**Для цитирования:** Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Цуканова И.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Тяжелая бронхиальная астма и COVID-19 в реальной клинической практике. Иммунология. 2023; 44 (1): 63–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-63-71>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Емельянов А.В., Сергеева Г.Р.; сбор и обработка материала – Сергеева Г.Р., Цуканова И.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А.; статистическая обработка – Сергеева Г.Р.; написание текста – Сергеева Г.Р.; редактирование – Емельянов А.В.

### Для корреспонденции

Сергеева Галина Раисовна –  
кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры пульмонологии,  
ФГБОУ ВО  
«СЗГМУ им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России,  
Санкт-Петербург,  
Российская Федерация  
E-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)  
<http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Tsukanova I.V., Leshenkova E.V.,  
Znakhurenko A.A.

## Severe asthma and COVID-19 in a real clinical practice

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Abstract**

**Introduction.** Existing data about the mutual influence of COVID-19 and severe asthma are controversial. Little is known about effect of asthma treatment on risk and severity of COVID-19.

**Aim** – to assess frequency and severity of COVID-19 in patients with severe asthma on different treatment as well as the influence of COVID-19 on severe asthma in a retrospective study.

**Material and methods.** We recruited 99 adult outpatients [men 35 (35 %)/women 64 (65 %)] aged 18–81 years with severe asthma. They were retrospectively assessed during 2020–2022. 49 patients were treated by conventional therapy (ICS/LABA ± tiotropium, montelukast, OCS) only and 50 patients additionally received biologicals (omalizumab – 7 pts, mepolizumab – 14 pts, benralizumab – 12 pts, dupilumab – 17 pts). Data concerning COVID-19 and appropriate vaccination were collected during on-site visits or by phone and different messengers. Asthma control was assessed by using Russian version of ACQ-5.

**Results.** The use of biologicals in patients with severe asthma did not lead to more frequent incidence or more severe course of COVID-19. Hospitalization rate was lower in patients who received biologicals (24 %) compared to patients treated by conventional therapy (46 %,  $p < 0.05$ ). COVID-19 led to worsening of asthma control in a half of patients with conventional therapy and in a third of patients with biologicals.

**Conclusion.** The use of biologicals added to conventional therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice did not lead to more frequent incidence or more severe course of COVID-19. New coronavirus infection was associated with worsening of asthma control in some patients.

**Keywords:** severe asthma; COVID-19; biologicals; real clinical practice

Received 23.11.2022. Accepted 10.01.2023.

**For citation:** Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Tsukanova I.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. Severe asthma and COVID-19 in a real clinical practice. *Immunologiya*. 2023; 44 (1): 63–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-63-71> (in Russian)

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Authors' contribution.** Study concept and design – Emelyanov A.V., Sergeeva G.R.; data collecting and processing – Sergeeva G.R., Tsukanova I.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A.; statistical processing – Sergeeva G.R.; text writing – Sergeeva G.R.; editing – Emelyanov A.V.

**For correspondence**

Galina R. Sergeeva –  
PhD, Associate Professor  
of Pulmonology Department,  
NWSMU n.a. I.I. Mechnikov  
of the MOH of Russia,  
Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>

**Введение**

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) составляет ~ 5% среди пациентов с астмой. Для их лечения применяются высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -адреноагонистами (ДДБА) и другими контролирующими препаратами. У части пациентов используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и системные глюкокортикоиды (СГКС) [1, 2].

Имеющиеся сведения о взаимном влиянии COVID-19 и ТБА, а также о воздействии проводимой терапии астмы на риск возникновения и тяжесть течения COVID-19 противоречивы. Появляется все больше данных, свидетельствующих о важности учета различных фенотипов астмы, сопутствующих заболеваний и используемых лекарственных препаратов при оценке риска возникновения инфекции SARS-CoV-2 и тяжести течения болезни [3, 4]. Сообщалось, что ИГКС могут обеспечивать определенную степень защиты от инфекции SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 за счет снижения экспрессии в ткани легкого ангиотензин-пре-

вращающего фермента (АПФ) и трансмембранных сериновых протеаз, которые необходимы для связывания SARS-CoV-2 [5, 6].

Напротив, СГКС при длительном или повторном применении в течение предшествующего года повышали риск летального исхода при COVID-19 [7]. Влияние ГИБП на риск развития COVID-19 и тяжесть его течения в странах с различной распространенностью БА пока изучены недостаточно.

**Цель** настоящей работы – оценка частоты и тяжести COVID-19 у больных ТБА, получавших разные варианты лечения, а также влияние новой коронавирусной инфекции на течение этого заболевания.

**Материал и методы**

**Участники исследования.** Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical

Research Involving Human Subjects (2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В ретроспективное одноцентровое исследование, выполненное с мая 2020 г. по июнь 2022 г., включены 99 пациентов с ТБА (35 мужчин и 64 женщины в возрасте от 18 до 81 года, средний возраст – 55 лет), которые были распределены в 2 группы (табл.).

**Критерии включения** в исследование: наличие ТБА [2]; возраст пациента  $\geq 18$  лет; продолжительность БА  $\geq 1$  года; правильная техника ингаляции; подписанное добровольное информированное согласие.

**Критерии исключения:** БА легкой и средней тяжести; любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании; беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования; отказ от участия в исследовании.

**Схема лечения.** 1-я группа (49 пациентов) получала высокие дозы ИГКС/ДДБА  $\pm$  ДДХЛ, монтелукаст, в некоторых случаях – СГКС, 2-я (50 пациентов) – аналогичную стандартную терапию и в дополнение к ней иммунобиологические препараты (омализумаб – 7 человек, меполизумаб – 14 человек, бенрализумаб – 12 человек, дупилумаб – 17 человек).

У 17 пациентов срок лечения ГИБП составил от 3 мес до 2 лет, у 33 пациентов – от 2 до 5 лет и более. Приверженность больных стандартной терапии ТБА составила 78 и 74 % ( $p > 0,05$ ).

У пациентов проводили сбор данных о перенесенном COVID-19 и о вакцинации против этого заболевания ретроспективно, из медицинской документации, при очных визитах и дистанционных контактах. Контроль БА оценивали исходно и через 1–3 мес после перенесенного COVID-19 при помощи русскоязычной версии опросника Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).

Фенотипы ТБА выделяли согласно международным рекомендациям [1]. Пациентам выполняли спирометрию с оценкой обратимости обструкции и соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания).

Приверженными терапии считались пациенты, принявшие в течение последнего года  $\geq 80\%$  назначенных доз ИГКС.

**Статистический анализ** полученных результатов выполняли с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определяли по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применяли непараметрические критерии Манна–Уитни

(для количественных данных) и  $\chi^2$ -тест (для качественных данных). Для оценки связи между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica Ver. 10.0 (StatSoft, Inc., США).

## Результаты

Характеристика пациентов с ТБА представлена в таблице. Основную часть пациентов составили женщины (64 человека, 65 %) старше 50 лет, которые имели около двух обострений ТБА в течение предшествующего года. Аллергический генез заболевания выявлен у 61 пациента (62 %), самым частым ингаляционным аллергеном являлись клещи домашней пыли (66 человек, 69 %). Большинство пациентов имели низкий  $ОФВ_1$  (среднее – 55 % от должного), у 75 (76 %) пациентов отмечено наличие фиксированной обструкции дыхательных путей ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  после пробы с бронхолитиком). Примерно у половины пациентов (42 человека, 43 %) имела место стойкая утрата трудоспособности. Зависимыми от СГКС были 18 пациентов, их подавляющая часть (16 человек, 89 %) получала ГИБП. В целом, пациенты 2-й группы до назначения ГИБП переносили больше тяжелых обострений (среднее – 2,7 против 1,7;  $p < 0,001$ ), у них был хуже контроль астмы (средний балл ACQ-5 – 2,3 и 3,0,  $p < 0,01$ ) и они чаще (см. табл.) имели гормонозависимую ТБА (32 и 4 %,  $p < 0,001$ ).

Атопическая БА была диагностирована у 30 (61 %) пациентов в 1-й группе и у 31 (62 %) во 2-й ( $p > 0,05$ ), аспириновая – у 8 (16 %) и 10 (20 %) ( $p > 0,05$ ), с фиксированной обструкцией – у 38 (78%) и 37 (74 %) ( $p > 0,05$ ), с ожирением – у 20 (41 %) и 19 (38 %) ( $p > 0,05$ ), сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – у 16 (33 %) и 12 (24 %) ( $p > 0,05$ ) соответственно. Частота гормонозависимой БА во 2-й группе была более высокой (32 %), чем в 1-й (4 %,  $p < 0,001$ ).

Частота перенесенного COVID-19 составила 63 % (31 пациент) в 1-й группе и 66 % (33 пациента) во 2-й ( $p > 0,05$ ). Число эпизодов заболевания варьировало от одного до трех в обеих группах, без значимой разницы. Пациентов, получавших иммунобиологическую терапию по поводу ТБА, госпитализировали реже (12 человек, 24 %) пациентов, использовавших только стандартную терапию (23 человека, 46 %,  $p < 0,05$ ).

Варианты проводившейся у пациентов респираторной поддержки включали кислородотерапию – 19 человек (39 %) в 1-й группе и 10 (20 %) во 2-й ( $p < 0,05$ ), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) – 11 человек (22 %) и 5 (10 %) соответственно ( $p > 0,05$ ), а также искусственную вентиляцию легких. Последняя применялась у одного пациента с сочетанием ХОБЛ и ТБА со стандартной терапией и впоследствии погибшего от осложнений COVID-19.

Среди зависимых от СГКС (ГЗТБА) перенесли инфекцию SARS-CoV-2 16 (89 %) пациентов, среди гормононезависимых пациентов с ТБА (ГНЗТБА) за-

Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Показатель	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 50)	$p_{1-2}$
Пол, мужчины/женщины, %	31/69	37/63	0,425
Возраст, годы	57 ± 2 (33–81)	52 ± 2 (18–78)	0,056
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5 ± 0,9 (15,7–47,8)	28,6 ± 0,7 (19,5–39,5)	0,612
Длительность астмы, годы	18 ± 2 (1–51)	20 ± 2 (1–59)	0,437
Возраст, когда астма стала тяжелой, годы	54 ± 2 (31–80)	44 ± 2 (5–71)	0,005
Число тяжелых обострений БА в течение предшествующего года, n	1,7 ± 0,1 (0–4)	2,7 ± 0,3 (1–11)	0,001
Контроль астмы ACQ-5, средний балл	2,3 ± 0,1 (0,2–4,0)	3,0 ± 0,2 (0–5,4)	0,009
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	56 ± 2 (18–110)	55 ± 3 (26–109)	0,245
Стойкая утрата трудоспособности, %	44	43	0,940
Курение в настоящее время, %	31	20	0,092
Курение ранее, %	27	36	0,092
Индекс курящего человека, пачко-лет	31 ± 4 (0,5–80)	25 ± 4 (1,5–80)	0,363

**Примечание.** Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$  (минимальное–максимальное значение). Качественные переменные описаны относительными частотами (проценты).

болеваемость COVID-19 составила 49 человек (60 %) ( $p < 0,05$ ). Госпитализация потребовалась 3 (17 %) пациентам с ГЗТБА и 32 (40 %) ГНЗТБА ( $p > 0,05$ ), НИВЛ применялась у одного зависимого от СГКС пациента и у 9 пациентов ГНЗТБА.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), частота поражения легких составила 33 % в 1-й группе и 32 % – во 2-й ( $p > 0,05$ ). По результатам КТ ОГК объем поражения легких варьировал от 2 до 76 % (среднее – 20 %) у пациентов, получавших стандартную терапию, и от 5 до 60 % (среднее – 13 %) у пациентов, лечившихся иммунобиологической терапией ( $p > 0,05$ ).

На фоне COVID-19 у пациентов с ТБА отмечались также описанные ранее поражения сердечно-сосудистой системы (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы сосудов конечностей, повышение или снижение артериального давления), центральной нервной системы (нарушения обоняния, снижение слуха, зрения, головные боли, астения и пр.), желудочно-кишечного тракта (диарея, обострение хронического панкреатита), а также изменения со стороны других органов и систем – без значимых различий между группами. Умерли по 1 пациенту из 1-й и 2-й групп – у обоих пациентов (мужчин) имелось сочетание ТБА и ХОБЛ, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение.

Не выявлено различий между результатами применения препаратов, которые использовались для лечения COVID-19 у пациентов с ТБА в 1-й и во 2-й группах: противовирусная терапия – 38 (78 %) и 34 пациентов (68 %) ( $p > 0,05$ ), антибиотики – 26 (53 %) и 18 пациентов (36 %) ( $p > 0,05$ ), СГКС – 14 (29 %) и 18 (36 %) ( $p > 0,05$ ), антицитокиновая терапия – 6 (12 %) и 2 пациента (4 %) ( $p > 0,05$ ).

Использование ГИБП при развитии COVID-19 у подавляющем большинстве случаев не прерывалось, за исключением периода пребывания в отделении ре-

анимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ухудшение контроля ТБА (увеличение среднего балла ACQ-5 на  $\geq 0,5$  балла) после перенесенного COVID-19 отмечено у 29 (49 %) пациентов из 1-й группы и у 16 (32 %) пациентов из 2-й группы ( $p > 0,05$ ).

Тяжелые обострения ТБА, развились у 12 (24 %) и 7 (14 %) пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ). Вакцинированы против COVID-19 были 32 (65 %) пациентов из 1-й группы и 30 (60 %) из 2-й ( $p > 0,05$ ). У подавляющего числа пациентов (58 человек, 94%) первично была использована вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V» и «Спутник Лайт»), у 3 пациентов был применен препарат «ЭпиВакКорона» и 1 пациент был привит препаратом «КовиВак». Повторные вакцинации проводились с использованием «Гам-КОВИД-Вак». Среди пациентов 1-й группы заболели COVID-19 18 (56 %) привитых и 12 (71 %) непривитых ( $p > 0,05$ ). Во 2-й группе COVID-19 перенесли 18 (60 %) привитых и 16 (80 %) непривитых пациентов ( $p > 0,05$ ).

Частота заболеваемости COVID-19 положительно коррелировала с возрастом пациентов ( $r = 0,224$ ;  $p < 0,05$ ), с зависимостью от СГКС ( $r = 0,215$ ;  $p < 0,05$ ) и наличием перенесенных ранее заболеваний дыхательной системы (пневмонии, затяжные бронхиты, туберкулез и др.) ( $r = 0,213$ ;  $p < 0,05$ ). Отрицательная корреляция была выявлена между частотой развития инфекции SARS-CoV-2 и наличием атопического дерматита ( $r = -0,424$ ;  $p < 0,05$ ), сенсibilизацией к пыльце растений ( $r = -0,280$ ;  $p < 0,05$ ) и отягощенной в плане аллергических заболеваний наследственностью ( $-0,256$ ;  $p < 0,05$ ). Тяжелое течение COVID-19 было связано с возрастом ( $r = 0,452$ ;  $p < 0,05$ ), наличием в анамнезе курения ( $r = 0,282$ ;  $p < 0,05$ ) и сопутствующей ХОБЛ ( $r = 0,326$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В настоящее время известно, что COVID-19 может вызывать поражения дыхательной системы, варьирующие от легких проявлений до острого респираторного дистресс-синдрома. В международном обзоре [8]

и на основании фактического клинического материала из Российской Федерации [9] было показано, что новая коронавирусная инфекция у детей с БА протекает легче, что может быть связано с особенностями реакций врожденного и приобретенного иммунитета, меньшим числом рецепторов к вирусу и понижающей регуляцией этих рецепторов за счет T2-воспаления и терапии стероидами. У пожилых людей и лиц, страдающих артериальной гипертензией, ХОБЛ, ожирением, раком и диабетом, повышен риск развития тяжелого COVID-19.

В систематическом обзоре и метаанализе 131 исследования, включавшем более 400 тысяч пациентов, предполагается, что астма не связана с более тяжелым течением и неблагоприятными исходами COVID-19 [10]. В то же время в ряде работ сообщалось о более частых летальных исходах у пациентов с астмой в корейской когорте [11], среди получавших высокие дозы ИГКС [12] и о более частой потребности больных БА в интенсивной терапии [13].

Данные Бельгийского [14] и Итальянского [15] регистров по ТБА не выявили связи между ее наличием и заболеваемостью и неблагоприятными исходами COVID-19. Согласно данным, полученным в нашей стране [16], среди пациентов ОРИТ с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции только в 1,8 % имелась БА. Систематический обзор и метаанализ, посвященные астме и COVID-19 и включившие данные более 587 тысяч пациентов, свидетельствуют о том, что распространенность астмы среди пациентов с COVID-19 не отличается от общей распространенности астмы в популяции [17].

Следует отметить, что не во всех цитируемых работах была представлена детальная характеристика пациентов с астмой, включая расу, возраст, фенотипы, тяжесть и уровень контроля астмы. Отмечалось, что при неаллергической астме исходы COVID-19 были более тяжелыми, чем при аллергической [18, 19], а наличие аллергического ринита даже может оказывать протективный эффект в отношении тяжелого течения коронавирусной инфекции [20].

Были получены данные, что наличие атопии связано с меньшим числом тяжелых осложнений COVID-19 [21]. В нашей работе мы не выявили влияния ТБА на возникновение COVID-19, но наблюдали тенденцию к более тяжелому течению болезни у пациентов с астмой без атопии.

Пациенты с аллергической астмой в меньшей степени подвержены инфицированию SARS-CoV-2, что может происходить вследствие нескольких факторов [22]. Одна из гипотез связана с противовоспалительным эффектом ИГКС и их негативным действием в отношении вызываемого вирусом «цитокинового шторма». Этот эффект может быть усилен лучшим контролем пациентов с астмой в отношении проводимого лечения, что происходит из-за страха перед COVID-19 [23].

Показано, что у больных аллергической астмой снижена экспрессия АПФ2, а в экспериментах *in vitro*

выявлено, что ИЛ-13 также снижает экспрессию рецепторов АПФ2 [24]. Использование ИГКС при астме было связано с более низкой экспрессией АПФ2 и клеточной протеазы TMPRSS2. В связи с этим приверженность к лечению ИГКС может быть значимым и порой неучтенным фактором, объясняющим противоречивость ряда работ в отношении астмы и подверженности COVID-19 [24]. Определенное значение могут иметь свойства отдельных ИГКС, в частности более или менее выраженное накопление в дистальных дыхательных путях и возможное влияние на экспрессию АПФ пневмоцитами 2-го типа [24].

Зависимость пациентов с ТБА от СГКС, согласно нашим результатам, сопровождалась более высокой частотой развития инфекции SARS-CoV-2, но не более тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами, которые не получали поддерживающую терапию СГКС.

Другим принципиально важным фактором является курение. Согласно результатам биопсий бронхов, экспрессия АПФ2 была выше у курящих, что позволяет предполагать усиливающее влияние курения на проникновение SARS-CoV-2 в клетки легких [24]. Наши данные показали, что курение было связано с более тяжелым течением COVID-19 у пациентов с ТБА.

Некоторые факторы T2-иммунного ответа, включая цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и аккумуляцию эозинофилов, потенциально могут оказывать протективный эффект относительно COVID-19 ввиду их противовоспалительных свойств. Например, ИЛ-4 подавляет иммунный ответ 1-го типа не только из-за угнетения Т-хелперов 1-го типа, но и вследствие подавления множества ассоциированных с ним провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-12 [25].

ИЛ-13 обладает иммунорегуляторными эффектами, ингибируя секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и хемокинов (ИЛ-8, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ , MCP-3). Опосредованное ИЛ-13 T2-воспаление играет важную роль в снижении экспрессии АПФ2 и усилении экспрессии TMPRSS2 [24].

Эозинофилы оказывают протективный эффект в отношении некоторых вирусных инфекций, но при инфекции SARS-CoV-2 их роль неясна [23]. Нередко встречающаяся при COVID-19 эозинопения, вероятно, является вторичной, обусловленной подавляющим действием интерферона (ИФН) 1-го типа на основные этапы жизненного цикла эозинофила (в том числе усиление апоптоза или замедление поступления из костного мозга) и не вносит значимого вклада в течение болезни [23]. При отсутствии выраженного T2-воспаления при ТБА и высоких уровнях ИФН высокая экспрессия рецепторов АПФ2 может повышать риск SARS-CoV-2-инфекции [25].

При системном воспалении, когда активизируются нейтрофилы, высвобождаются их внеклеточные ловушки, что соотносится с заболеваниями легких, в частности с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [26]. С учетом преимущественно нейтрофильного воспаления дыхательных путей, не-T2-

эндотип ТБА может являться фактором, повышающим тяжесть COVID-19 [3]. Теоретически можно предполагать, что использование ГИБП против Т2-воспаления будет связано с повышенным риском возникновения COVID-19 и его более тяжелого течения. Тем не менее первые сообщения не подтвердили повышения риска и не выявили различий между отдельными препаратами моноклональных антител в большом когортном исследовании [27].

В последующем были опубликованы данные из Итальянского регистра ТБА, где получавшие анти-ИЛ-5-препараты чаще переносили инфекцию SARS-CoV-2 (71 %) по сравнению с получавшими анти-IgE (29 %) [15], что требует дальнейшего изучения, поскольку число таких случаев невелико. Вероятно, иммунобиологические препараты уменьшают связанные с COVID-19 обострения ТБА за счет противовоспалительного действия на дыхательные пути и, возможно, специфических противовирусных свойств [22].

Омализумаб посредством перекрестного связывания с IgE может приводить к снижению продукции ИФН 1-го типа. Меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб повышают отношение содержания ИФН-γ к ИЛ-5, что способствует элиминации вируса [22]. ИЛ-4 является ключевым в переключении синтеза антител на IgE, ИЛ-13 вовлечен в развитие бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей. Оба эти цитокина участвуют в развитии и разрешении вирусных инфекций в нижних дыхательных путях [22]. Лечение омализумабом может защищать от тяжелых форм COVID-19 путем повышения противо-

вирусного иммунитета через понижающую регуляцию высокоаффинных рецепторов к IgE на дендритных клетках. У получавших омализумаб пациентов не отмечено склонности к более тяжелому течению COVID-19 или к развитию обострений астмы [28].

С учетом имеющихся данных иммунобиологическую терапию ТБА препаратами омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб рекомендуется продолжать в период пандемии COVID-19 [3]. Согласно данным из 16 стран Европы, включая Российскую Федерацию [29], пандемия COVID-19 способствовала определенным изменениям в ведении пациентов с ТБА, включавшим более частое использование телефонных или видеоконсультаций и самостоятельное применение пациентами ГИБП в домашних условиях. В целом, пациенты были удовлетворены такими изменениями, и контроль БА у них не ухудшился. Среди наших пациентов в период пандемии отмечалось более частое использование телефонных и видеоконсультаций вместо обычных очных визитов. Часть пациентов сообщила, что в период пандемии COVID-19 стала применять биотерапевтические препараты самостоятельно.

## Заключение

Таким образом, иммунобиологическая терапия ТБА не повышает риск развития COVID-19 и не сопровождается его более тяжелым течением. Перенесенный COVID-19 ухудшал контроль у значительной части пациентов с ТБА и провоцировал развитие обострений астмы примерно у 20 % пациентов.

## Литература

1. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2022. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chaney P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–73. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
3. Gaspar-Marques J., van Zeller M., Carreiro-Martins P., Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: A narrative review. *Pulmonology.* 2022; 28 (1): 34–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001>
4. Adir Y., Saliba W., Beurnier A., Humbert M. Asthma and COVID-19: An update. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (162): 210152. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021>
5. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: Keep calm and carry on. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125 (5): 503–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.06.026>
6. Ramakrishnan S., Nicolau D.V. Jr, Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J.L., Halner A., Matthews P.C., Donnelly L.E., Simpson J.L., Baker J.R., Fadai N.T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P.J., Russell R.E.K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 763–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
7. Adir Y., Humbert M., Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (2): 361–7.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.006>
8. Chatziparasidis G., Kantar A. COVID-19 in children with asthma. *Lung.* 2021; 199 (1): 7–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00419-9>
9. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д., Малахов А.Б., Тимофеев Ю.С., Самарцева В.Г., Глазачев О.С., Гребенева И.В., Романцева Е.В., Калиновская И.И., Одинаева Н.Д. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: клинические проявления, варианты течения, подходы к терапии. *Иммунология.* 2021; 42 (3): 254–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260>
10. Liu S., Cao Y., Du T., Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (2): 693–701. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.054>
11. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002226. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020>
12. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B. et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (11): 1106–20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
13. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B. et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet*

Respir. Med. 2021; 9 (7): 699–711. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8)

14. Hanon S., Brusselle G., Deschampsleire M., Louis R., Michils A., Peché R., Pilette C., Rummens P., Schuermans D., Simonis H., Vandenas O., Schleich F. COVID-19 and biologics in severe asthma: Data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (6): 2002 857. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02857-2020>

15. Heffler E., Detoraki A., Contoli M., Papi A., Paoletti G., Malipiero G., Brussino L., Crimi C., Morrone D., Padovani M., Guida G., Gerli A.G., Centanni S., Senna G., Paggiaro P., Blasi F., Canonica G.W., SANI Working Group. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy.* 2021; 76 (3): 887–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14532>

16. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Umbetova K., Akulkina L., Tsareva N., Merzhoeva Z., Gainitdinova V., Fomin V. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy.* 2020; 75 (10): 2703–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14420>

17. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J. Asthma.* 2022; 59 (5): 866–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116>

18. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M., Camargo C.A. Jr, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 327–9.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001>

19. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S., Kim S.Y., Yon D.K., Lee S.W. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (4): 790–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>

20. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brügggen M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76 (2): 428–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>

21. Scala E., Abeni D., Tedeschi A., Manzotti G., Yang B., Borrelli P., Marra A., Giani M., Sgadari A., Saltalamacchia F., Asero R. Atopic status protects from severe complications of COVID-19. *Allergy.* 2021; 76 (3): 899–902. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14551>

22. Patrucco F., Villa E., Foci V., Benfante A., Bellocchia M., Solidoro P. Severe asthma at COVID-19 time: What is new on biologic therapies. *Minerva Med.* 2021; 112 (1): 114–7. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06727-0>

23. Sokolowska M., Lukasz Z.M., Agache I., Akdis C.A., Akdis D., Akdis M., Barcik W., Brough H.A., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Eyerich S., Feleszko W., Gomez-Casado C., Hoffmann-Sommergruber K., Janda J., Jiménez-Saiz R., Jutel M., Knol E.F., Kortekaas Krohn I., Kothari A., Makowska J., Moniuszko M., Morita H., O'Mahony L., Nadeau K.,

Ozdemir C., Pali-Schöll I., Palomares O., Papaleo F., Prunicki M., Schmidt-Weber C.B., Sediva A., Schwarze J., Shamji M.H., Tramper-Stranders G.A., van de Veen W., Untersmayr E. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy.* 2020; 75 (10): 2445–76. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>

24. Öztürk A.B., Çağlayan B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 52 (6): 282–5. DOI: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.169>

25. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: Reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Lupino-Assad R., Almeida S.L., Vilar F., Santana R., Bollela V.R., Auxiliadora-Martins M., Borges M., Miranda C.H., Pazin-Filho A., da Silva L.L.P., Cunha L.D., Zamboni D.S., Dal-Pizzol F., Leiria L.O., Siyuan L., Batah S., Fabro A., Mauad T., Dolhnikoff M., Duarte-Neto A., Saldiva P., Cunha T.M., Alves-Filho J.C., Arruda E., Louzada-Junior P., Oliveira R.D., Cunha F.Q. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (12): e20201129. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>

27. Rial M.J., Valverde M., Del Pozo V., González-Barcala F.J., Martínez-Rivera C., Muñoz X., Olaguibel J.M., Plaza V., Curto E., Quirce S., Barranco P., Domínguez-Ortega J., Molló J., Picado C., Valero A., Bobolea I., Arismendi E., Ribó P., Sastre J. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (1): 487–9.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.050>

28. Lommatzsch M., Stoll P., Virchow J.C. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy.* 2020; 75 (10): 2705–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14456>

29. Eger K., Paroczi D., Bacon A., Schleich F., Sergejeva S., Bourdin A., Vachier I., Zervas E., Katsoulis K., Papapetrou D., Kostikas K., Csoma Z., Heffler E., Canonica G.W., Grisle I., Bielskiene K., Palacionyte J., Ten Brinke A., Hashimoto S., Smeenk F.W.J.M., Braunstahl G.J., van der Sar S., Mihálján F., Nenashva N., Peredelskaya M., Zvezdin B., Čekerevac I., Hromiš S., Čupurdija V., Lazic Z., Milenkovic B., Dimic-Janjic S., Yasinska V., Dahlén B., Bossios A., Lazarinis N., Aronsson B., Egsten A., Munir A.K.M., Ahlbeck L., Janson C., Škrat S., Edelbauer N., Leuppi J., Jaun F., Rüdiger J., Pavlov N., Gianella P., Fischer R., Charbonnier F., Chaudhuri R., Smith S.J., Doe S., Fawdon M., Masoli M., Heaney L., Haitchi H.M., Kurukulaaratchy R., Fulton O., Frankemölle B., Gibson T., Needham K., Howarth P., Djukanovic R., Bel E., Hyland M. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe: will care change for good? *ERJ Open Res.* 2022; 8 (2): 00065-2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2022>

## ■ References

1. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2022. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

2. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chané P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–73. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>

3. Gaspar-Marques J., van Zeller M., Carreiro-Martins P., Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: A narrative review. *Pulmonology.* 2022; 28 (1): 34–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001>

4. Adir Y., Saliba W., Beurnier A., Humbert M. Asthma and COVID-19: An update. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (162): 210152. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021>

5. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: Keep calm and carry on. *Ann. Aller-*

*gy Asthma Immunol.* 2020; 125 (5): 503–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.026>

6. Ramakrishnan S., Nicolau D.V. Jr, Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J.L., Halner A., Matthews P.C., Donnelly L.E., Simpson J.L., Baker J.R., Fadai N.T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P.J., Russell R.E.K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 763–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)

7. Adir Y., Humbert M., Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (2): 361–7.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.006>

8. Chatziparasidis G., Kantar A. COVID-19 in children with asthma. *Lung.* 2021; 199 (1): 7–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00419-9>

9. Geppé N.A., Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D., Malakhov A.B., Timofeev Yu.S., Samartseva V.G., Glazachev O.S., Grebeneva I.V., Romantseva E.V., Kalinovskaya I.I., Odinaeva N.D. COVID-19 in children

with bronchial asthma: clinical manifestations, course options, approaches to therapy. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 254–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260> (in Russian)

10. Liu S., Cao Y., Du T., Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (2): 693–701. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.054>

11. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S., et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002226. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020>

12. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B., et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (11): 1106–20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)

13. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B., et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 699–711. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8)

14. Hanon S., Brusselle G., Deschamps M., Louis R., Michils A., Peché R., Pilette C., Rummens P., Schuermans D., Simonis H., Vandenas O., Schleich F. COVID-19 and biologics in severe asthma: Data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (6): 2002857. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02857-2020>

15. Heffler E., Detoraki A., Contoli M., Papi A., Paoletti G., Malipiero G., Brussino L., Crimi C., Morrone D., Padovani M., Guida G., Gerli A.G., Centanni S., Senna G., Paggiaro P., Blasi F., Canonica G.W., SANI Working Group. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*. 2021; 76 (3): 887–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14532>

16. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Umbetova K., Akulkina L., Tsareva N., Merzhoeva Z., Gainitdinova V., Fomin V. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2703–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14420>

17. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J. Asthma*. 2022; 59 (5): 866–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116>

18. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M., Camargo C.A. Jr, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 327–9.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001>

19. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S., Kim S.Y., Yon D.K., Lee S.W. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (4): 790–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>

20. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brüggemann M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021; 76 (2): 428–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>

21. Scala E., Abeni D., Tedeschi A., Manzotti G., Yang B., Borrelli P., Marra A., Giani M., Sgadari A., Saltalamacchia F., Asero R. Atopic status protects from severe complications of COVID-19. *Allergy*. 2021; 76 (3): 899–902. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14551>

22. Patrucco F., Villa E., Foci V., Benfante A., Bellocchia M., Solidoro P. Severe asthma at COVID-19 time: What is new on biologic therapies. *Minerva Med.* 2021; 112 (1): 114–7. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06727-0>

23. Sokolowska M., Lukasik Z.M., Agache I., Akdis C.A., Akdis D., Akdis M., Barcik W., Brough H.A., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Eyerich S., Feleszko W., Gomez-Casado C., Hoffmann-Sommergruber K., Janda J., Jiménez-Saiz R., Jutel M., Knol E.F., Kortekaas Krohn I., Kothari A., Makowska J., Moniuszko M., Morita H., O'Mahony L., Nadeau K., Ozdemir C., Pali-Schöll I., Palomares O., Papaleo F., Prunicki M., Schmidt-Weber C.B., Sediva A., Schwarze J., Shamji M.H., Tramper-Stranders G.A., van de Veen W., Untersmayr E. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020; 75 (10): 2445–76. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>

24. Öztürk A.B., Çağlayan B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 52 (6): 282–5. DOI: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.169>

25. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: Reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Luppinolo-Assad R., Almeida S.L., Vilar F., Santana R., Bollela V.R., Auxiliadora-Martins M., Borges M., Miranda C.H., Pazin-Filho A., da Silva L.L.P., Cunha L.D., Zamboni D.S., Dal-Pizzol F., Leiria L.O., Siyuan L., Batah S., Fabro A., Mauad T., Dolhnikoff M., Duarte-Neto A., Saldiva P., Cunha T.M., Alves-Filho J.C., Arruda E., Louzada-Junior P., Oliveira R.D., Cunha F.Q. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (12): e20201129. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>

27. Rial M.J., Valverde M., Del Pozo V., González-Barcala F.J., Martínez-Rivera C., Muñoz X., Olaguibel J.M., Plaza V., Curto E., Quirce S., Barranco P., Domínguez-Ortega J., Mullol J., Picado C., Valero A., Bobolea I., Arismendi E., Ribó P., Sastre J. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (1): 487–9.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.050>

28. Lommatzsch M., Stoll P., Virchow J.C. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2705–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14456>

29. Eger K., Paroczai D., Bacon A., Schleich F., Sergejeva S., Bourdin A., Vachier I., Zervas E., Katsoulis K., Papapetrou D., Kostikas K., Csoma Z., Heffler E., Canonica G.W., Grisle I., Bieksiene K., Palacionyte J., Ten Brinke A., Hashimoto S., Smeenk F.W.J.M., Braunstahl G.J., van der Sar S., Mihályan F., Nenashva N., Peredelskaya M., Zvezdin B., Čekerevac I., Hromiš S., Čupurdija V., Lazic Z., Milenkovic B., Dimic-Janjic S., Yasinska V., Dahlén B., Bossios A., Lazarinis N., Aronsson D., Egesten A., Munir A.K.M., Ahlbeck L., Janson C., Škrat S., Edelbauer N., Leuppi J., Jaun F., Rüdiger J., Pavlov N., Gianella P., Fischer R., Charbonnier F., Chaudhuri R., Smith S.J., Doe S., Fawdon M., Masoli M., Heaney L., Haitchi H.M., Kurukulaaratchy R., Fulton O., Frankemölle B., Gibson T., Needham K., Howarth P., Djukanovic R., Bel E., Hyland M. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe: will care change for good? *ERJ Open Res.* 2022; 8 (2): 00065-2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2022>

## Сведения об авторах

**Сергеева Галина Раисовна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пульмонологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>

## Authors' information

**Galina R. Sergeeva** – PhD, Associate Prof. of Pulmonology Dept., NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of the MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [sergeevagr@mail.ru](mailto:sergeevagr@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>

**Емельянов Александр Викторович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация,  
E-mail: emelav@inbox.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>

**Цуканова Инесса Витальевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры пульмонологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: tsinessa@inbox.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4464-5903>

**Лешенкова Евгения Владиславовна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пульмонологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: leshenkova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>

**Знахуренко Антонина Александровна** – ассистент кафедры пульмонологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: znakhurenko@inbox.ru

**Alexander V. Emelyanov** – MD, PhD, Prof., Head of Pulmonology Dept., NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of the MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: emelav@inbox.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>

**Inessa V. Tsukanova** – PhD, Assistant of Pulmonology Dept., NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of the MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: tsinessa@inbox.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4464-5903>

**Eugenia V. Leshenkova** – PhD, Associate Prof. of Pulmonology Dept., NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of the MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: leshenkova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>

**Antonina A. Znakhurenko** – Assistant of Pulmonology Dept., NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of the MOH of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: znakhurenko@inbox.ru