

УДК: 616-022.6-085:615.835.56:615.357

ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

С. В. Зайков

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

Резюме. Теоретично хворі на бронхіальну астму (БА) повинні мати підвищену сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2, тяжчий її перебіг і високий ризик загострення астми через дефіцит противірусного захисту. Але в ряді робіт було наведено, що БА не лише не спричиняє тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції, але й може надавати певний протекторний ефект. Так, у осіб з астмою спостерігається нижча сприйнятливості до COVID-19, менш тяжкий перебіг та нижчий ризик госпіталізацій внаслідок COVID-19. Але більш нові звіти зі США, кількох європейських країн, зокрема Великобританії, Південної Кореї констатують більш високу поширеність астми у пацієнтів з COVID-19, а також припускають, що астма частіше зустрічається у пацієнтів з COVID-19, ніж у інших пацієнтів. У спільному дослідженні OpenSAFELY (Великобританія) було відзначено, що має місце значне збільшення ризику тяжкої хвороби COVID-19 та рівень смертності серед пацієнтів з астмою, особливо з нещодавно перенесеними захворюваннями, які потребували застосування оральних кортикостероїдів. Отже, потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, щоб покращити наше розуміння зв'язку між астмою та тяжкістю COVID-19. На даний час все ж таки логічним виглядає включення пацієнтів з астмою до груп ризику захворювання на COVID-19. Експерти міжнародних груп з питань БА наголошують, що в умовах пандемії COVID-19 пацієнти з астмою повинні продовжувати приймати базисну терапію, включаючи інгаляційні кортикостероїди (ІКС). Є також дані, що алергічна астма або еозинофільний її фенотип, прийом ІКС позитивно впливають на перебіг захворювання COVID-19, тому що у таких хворих знижений рівень експресії рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2) у верхніх та нижніх дихальних шляхах, які є входними рецепторами для вірусу SARS-CoV-2. ІКС, такі як будесонід або циклесонід, здатні пригнічувати реплікацію геномної РНК SARS-CoV-2 через вплив на вірусну ендонуклеазу NSP15 та TMPRSS-2 (трансмембранна протеаза серину-2) — протеази, що бере участь у проникненні вірусу у клітину. Деякі ІКС (включаючи будесонід) зменшують або блокують реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro*. А за результатами поточних досліджень призначення ІКС, зокрема будесоніду хворим на COVID-19 знижує ризик госпіталізації або потреби у невідкладній допомозі на 91 % та суттєво прискорює клінічне одужання. На жаль, на сьогодні не існує засобів специфічної етіотропної терапії інфекції SARS-CoV-2, однак лікарі мають використовувати всі потенційно можливі заходи щодо зниження ризику тяжкого перебігу цього захворювання. Одним із таких заходів вважається застосування ІКС, які можуть бути перспективними препаратами при COVID-19. Утім, це питання потребує глибшого вивчення.

Ключові слова: інгаляційні кортикостероїди, COVID-19, бронхіальна астма.

С. В. Зайков

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

д. мед. н., професор, професор кафедри фізіотерії і пульмонології,

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна,

zaikov1960@gmail.com

Астма та Алергія, 2021, № 3, С. 5–15.

Вже протягом останніх двох років коронавірусна хвороба (COVID-19) перебуває у фокусі великої кількості наукових досліджень. Значні ресурси світової економіки та системи охорони здоров'я покладені на подолання пандемії COVID-19, її економічних та соціальних наслідків, а також покращення можливостей лікування відповідних категорій пацієнтів. На початку пандемії COVID-19 лікарі насамперед хвилювалися за пацієнтів із хронічними захворюваннями легень. Теоретично хворі на бронхіальну астму (БА) повинні були мати підвищену сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2,

тяжчий її перебіг і високий ризик загострення астми через дефіцит противірусного захисту. Проте на практиці все виглядало навпаки: пацієнти з БА значно легше переносили COVID-19 порівняно із загальною популяцією. Останнім часом був опублікований ряд робіт, автори яких припустили, що БА не лише не спричиняє тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції, але й може надавати певний протекторний ефект [12, 15, 23]. За рахунок чого досягається цей ефект і яке значення він може мати в клінічній практиці?

Спробуємо докладніше розібратися з цими питаннями. Тим більше, що останнім часом з'являються певні дані, які носять протилежний характер. Так, більш нові звіти зі Сполучених Штатів

© Зайков С. В., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-3-5-15

Америку та з кількох європейських країн, зокрема Великобританії, констатують більш високу поширеність астми у пацієнтів з COVID-19, а також припускають, що астма частіше зустрічається у пацієнтів з COVID-19, ніж у інших пацієнтів [6, 27]. Дані великого перспективного дослідження випадок-контроль у Великобританії виявили поширеність астми 17,9 % з 605 госпіталізованих з COVID-19 пацієнтів, що перевищує поширеність астми у загальній популяції (рівень астми серед населення Великобританії оцінюється в 12 %). Але при цьому у більш ранньому дослідженні серед пацієнтів 166 британських лікарень (16 749) було відзначено, що 14 % пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, страждали на астму, що лише незначно перевищувало поширеність астми в популяції (12 %) [41]. Напроти, у спільному дослідженні OpenSAFELY (Великобританія) було відзначено, що має місце значне збільшення ризику тяжкої хвороби COVID-19 та рівень смертності серед пацієнтів з астмою, особливо з нещодавно перенесеними захворюваннями, які потребували застосування оральних кортикостероїдів. Отже, потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, щоб покращити наше розуміння зв'язку між астмою та тяжкістю COVID-19. На даний час все ж таки логічним виглядає включення пацієнтів з астмою до груп ризику захворювання на COVID-19.

Аналогічної думки, підтримуються також деякі дослідники з Азії. Так, за даними авторів з Південної Кореї [32], наявність астми була значним фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, яке потребувало киснетерапії і навіть штучної вентиляції легень. Астма також була значною мірою пов'язана з більш високою смертністю від COVID-19, тому пацієнтам з астмою слід приділити більше уваги, щоб уникнути погіршення перебігу та наслідків COVID-19.

Таким чином, питання зв'язку БА та COVID-19 виглядає достатньо парадоксальним. Відповідно до результатів великого британського когортного дослідження за участю близько 17,5 млн осіб, БА асоціюється з підвищеним ризиком госпітальної смертності від COVID-19 незалежно від віку, статі й інших коморбідних станів. Ризик є вищим за умови нещодавнього вживання кортикостероїдів (ВР 1,7; 95 % ДІ 1,48-1,96). Застосування останніх може виступати сурогатним показником тяжкості БА, тому невідомо: на ризик впливають дійсно ці препарати чи тяжкий перебіг фонового захворювання [38]. Своєю чергою, інші автори вказують, що астма не пов'язана з COVID-19 і не збільшує ані захворюваність, ані частоту госпіталізації [24]. У французькому когортному дослідженні (n = 768) особи з БА становили лише незначну частку (4,8 %) госпіталізованих із приводу COVID-19 пацієнтів. За даними цих авторів, сучасна коронавірусна інфекція спричинила менше загострень астми, ніж звичні респіраторні віруси. Було зазначено, що коронавірусна пневмонія помірної тяжкості частіше спостерігалась у хворих, які приймали вищі

дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) [3]. У деяких дослідженнях БА взагалі не була діагностована в проаналізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією чи в ході аналізу не виділялася окремо серед хвороб дихальної системи [13, 42], що, ймовірно, свідчить про її невисоку поширеність. Існує така точка зору: оскільки в осіб з астмою спостерігається знижена експресія гена АПФ-2 у клітинах дихальної системи, це робить їх менш схильними до проникнення вірусу в ці клітини. Імовірно, додатковий захисний вплив чинить уживання стероїдних препаратів, які широко призначаються при COVID-19 як потужні протизапальні агенти і про що більш детально буде наведено нижче. Але ці є ці дані остаточними? Така думка висловлюється в цілому ряді публікацій [9, 35, 37].

Зв'язування вірусу SARS-CoV-2 із рецептором клітин людини

Інокуляція SARS-CoV-2 у дихальні шляхи людини зумовлює пригнічення активності мукоциліарного кліренсу епітелію та супроводжується загибеллю епітеліоцитів. Вірус SARS-CoV-2 через слизову оболонку носа, гортані, бронхіального дерева проникає в периферичну кров і в подальшому може проникати в клітини так званих цільових органів (легені, кишечник, серце, нирки). Основним рецептором клітин, з яким зв'язується шипуватий протеїн S (*spike protein*) вірусу SARS-CoV-2, є рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (*angiotensin-converting enzyme 2* — ACE-2 або АПФ-2). У результаті зв'язування S-протеїну з рецептором ACE-2 відбувається проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини. Даний процес відображений на рис. 1. Оскільки найбільша щільність цього рецептора характерна для альвеолоцитів, то легенева тканина уражається наймасштабніше. Крім того, рецептори ACE-2 широко представлені в кишечнику, нирках і серці. Відомо, що АПФ-2 є головним активним пептидом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що чинить низку кардіопротективних та інших сприятливих впливів [7, 13], зокрема запобігає пошкодженню легень у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним синдромом (*severe acute respiratory syndrome, SARS*), який, як відомо, також спричиняється коронавірусом [14]. Зменшення вмісту АПФ-2 зсуває баланс РААС у бік осі ангіотензину II та його рецепторів типу, що призводить, наприклад, до прогресування серцевої недостатності [29]. S-глікопротеїни коронавірусу SARS зв'язують людський АПФ-2 з високою афінністю [39], а теперішня коронавірусна інфекція зумовлює ще більше зниження АПФ-2, спричиняючи дисбаланс РААС і поглиблюючи тяжкість легеневої та серцево-судинної патології [7]. Оскільки АПФ-2 переважно експресується в клітинах ендотелію судин, то це робить його потенційним учасником процесів тромбозу, які часто ускладнюють перебіг COVID-19 і нерідко несуть з собою високий

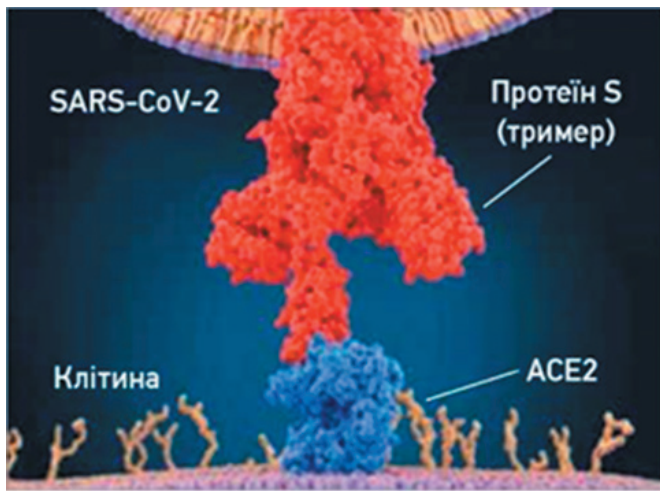


Рис. 1. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу (червоний колір) із ACE2-рецептором клітини хазяїна (синій колір)

ризик летальних наслідків. Це також пояснюється тим, що у хворих на алергічну БА, та осіб, що приймають ІКС, знижений рівень експресії рецепторів АПФ-2 у верхніх та нижніх дихальних шляхах. Оскільки вказані рецептори є вхідними рецепторами для вірусу SARS-CoV-2, тому можуть, серед інших факторів, сприяти зменшенню тяжкості COVID-19 у пацієнтів із алергічним запаленням, а фенотипи астми з високим рівнем T_2 -хелперного запалення пов'язаний з низькою сприйнятливістю до тяжкого перебігу COVID-19 [5]. Також є дані про те, що Th_2 -хелперна імунна відповідь у пацієнтів з астмою може протистояти запаленню, індукованому інфекцією SARS-CoV-2. При цьому ІКС, такі як будесонід або циклесонід, про що більш детально буде наведено нижче, здатні пригнічувати реплікацію геномної РНК SARS-CoV-2 через вплив на вірусну ендонуклеазу NSP15 [35, 37].

Слід зазначити, що для подальшого проникнення вірусу до клітини необхідне розщеплення протеїну ACE-2, що здійснюється за допомогою трансмембранної сериної протеази 2 (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS-2) [21]. Далі після проникнення вірусу в клітину відбувається його «роздягання», вивільнення вірусної рибонуклеїнової кислоти (РНК) у цитоплазму та починається реплікація вірусного генома. З вірусної РНК транскрибуються й структурні протеїни SARS-CoV-2. Сформовані глікопротеїни оболонки вірусу вбудовуються в мембрану ендоплазматичного ретикулуму або комплексу Гольджі. В подальшому везикули, котрі містять сформовані віріони, зливаються з мембраною клітини та вивільняються назовні [18].

Спалах SARS-CoV-2, що виник у м. Ухань (Китай) наприкінці 2019 р., став місцевим осередком коронавірусної інфекції. Місцеві лікарі, котрі першими зустріли епідемію, почали виявляти певні закономірності перебігу захворювання. Цілком прогнозовано пацієнти із супутньою патологією мали тяжчий перебіг COVID-19. За даними

метааналізу семи клінічних досліджень, який включив 1527 госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією, найпоширенішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія — 21,1 %, цукровий діабет — 9,7 %, серцево-судинні захворювання — 8,4 %, захворювання дихальної системи — 1,5 % [41].

Як вказувалося раніше, за попередніми прогнозами науковців, пацієнти з БА повинні були б мати підвищену сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 й тяжчий її перебіг. У супереч з цим побоюванням БА не лише не підвищувала ризик госпіталізації та тяжкого перебігу коронавірусної інфекції порівняно із загальною популяцією, а й навіть дещо знижувала його. З усіх пацієнтів, госпіталізованих у м. Ухань із діагнозом COVID-19, лише в 5 (0,9 %) відзначалася БА. Показник поширеності БА серед пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, виявився значно нижчим за показник захворюваності на БА серед дорослого населення міста (0,9 % проти 6,4 %) [42]. Отже, в пацієнтів з БА інфекція, спричинена SARS-CoV-2, мала легший перебіг. Такі неочікувані показники змусили науковців заговорити про «китайський феномен». Згодом подібні результати було отримано в Італії та низці інших країн. Досить швидко з'явилось припущення, що зниження частоти тяжких випадків COVID-19 серед пацієнтів із БА пов'язане з прийомом певних лікарських засобів, які застосовуються в терапії цього захворювання. Найрозповсюдженішою схемою лікування БА в Китаї є ІКС, які використовують 76 % пацієнтів у вигляді монотерапії чи в комбінації з бета₂-агоністами тривалої дії (45,6 та 30,4 % пацієнтів відповідно). Тож саме ІКС стали першими «підозрюваними агентами». Ще однією причиною легшого перебігу COVID-19 у пацієнтів з atopічною астмою й алергічною сенсibiliзацією є зниження експресії ACE-2 у верхніх дихальних шляхах, що зменшує можливість одночасного проникнення великої кількості вірусних часток, тобто сприяє зменшенню вірусного навантаження. Зворотна залежність експресії ACE-2 у носовому епітелії від тяжкості atopічної астми та рівня IgE була продемонстрована в дослідженні D. J. Jackson і співавт. (2020) (рис. 2) [16].

Відомо, що клінічна тяжкість COVID-19 може коливатися від легкої до дуже тяжкої і навіть летальної. На сьогодні встановлено, що найтяжчі випадки мають місце у дорослих пацієнтів віком ≥ 55 років, у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією та цукровим діабетом [15]. Відносно астми увагу дослідників також привертають питання чи впливає тяжкість БА, її фенотип (алергічна або неалергічна), характер лікування (з ІКС або ні) та супутня патологія на перебіг та наслідки COVID-19. Щодо питання чи впливає наявність астми на ризик захворювання COVID-19, то літературні дані, як вказувалося раніше, різняться. Причинами розбіжностей результатів різних досліджень в тому числі можуть бути методологічні підходи до прове-

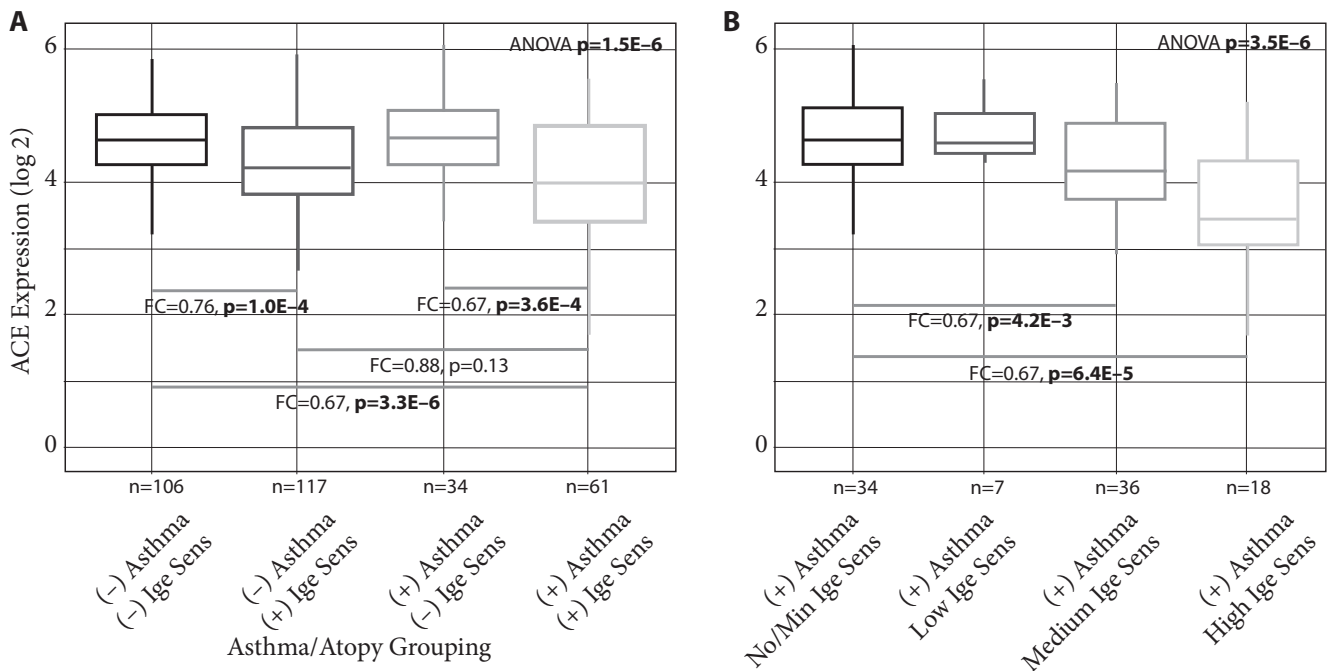


Рис. 2. Експресія ACE-2 зменшується в носовому епітелії у дітей з алергічною сенсibiliзацією (Sens) та атопічною астмою (Asthma) FC (fold change) — кратність зміни величини відповіді.

дення аналізу, що, як правило, стосується критеріїв підтвердження діагнозу як БА, так і COVID-19 [9]. Так, є багато робіт про те, що у пацієнтів із раніше існуючою астмою спостерігається нижча сприйнятливості до COVID-19 та нижчий ризик госпіталізацій внаслідок COVID-19 [12, 15, 35]. При оцінці клініко-анамнестичних даних пацієнтів з БА, що перехворіли на COVID-19, було відзначено, що вони були старшими за віком, переважно жіночої статі і з вищим рівнем поширеності гіпертонії, дисліпідемії, цукрового діабету, ожиріння та куріння у порівнянні з хворими на астму без COVID-19. Більш висока поширеність цих обтяжливих хвороб була додатково підтверджена у тих пацієнтів на астму, які потребували госпіталізації, порівняно з тими, хто потребував лише амбулаторного лікування з приводу COVID-19 [15]. З результатів цього дослідження можна зробити висновок про те, що перебіг COVID-19 менш тяжкий у пацієнтів з астмою, порівняно з пацієнтами без астми, навіть за наявності відомих потенційних факторів ризику. Результати спостережень свідчать про певний парадокс: астма, розвиток та прогресування якої нерідко пов'язані з підвищеною сприйнятливостю до алергенів та найрізноманітніших вірусів (включаючи коронавіруси), може зменшити ступінь тяжкості захворювання, обумовленого одним з найбільш смертельних респіраторних вірусів, що коли-небудь зустрічався людству [23].

Відносно питань впливу фенотипу та лікування астми на перебіг COVID-19 сформувався чітка думка. Так, алергічна астма або еозинофільний її фенотип позитивно впливає на перебіг захворювання COVID-19. У хворих на БА з абсолютним рівнем

еозинофілів в периферичній крові ≥ 150 клітин/мкл має місце менший ризик госпіталізації та смертності внаслідок COVID-19 [10]. Пацієнти з астмою, що мають атопічний статус, супутні екзему та алергічний риніт, рідше хворіють на COVID-19 порівняно з хворими на астму без атопії. Відносно терапії БА встановлено, що хворі, які приймають ІКС мають менший ризик госпіталізацій внаслідок COVID-19, ніж ті, що ІКС не приймають [15].

Таким чином, хороший контроль астми може допомогти запобігти її загострення під час пандемії COVID-19. На думку багатьох фахівців [2, 33], поточні рекомендації для пацієнтів — залишатися на тому ж режимі лікування астми, який був обраний до пандемії, особливо якщо він був ефективним, оскільки немає доказів того, що ІКС збільшують ризик отримати COVID-19, а, навпаки, ІКС при астмі можуть знизити ризик його розвитку та полегшити перебіг. При цьому на кожному візиті пацієнта слід переглянути правильність техніки використання доставкових пристроїв, уникати відомих тригерів астми (наприклад, аероалергени), дотримуватися фізичного дистанціювання та регулярної гігієни рук, обличчя тощо.

Протекторні властивості ІКС у пацієнтів із гострим ушкодженням легень

Слід зазначити, що ІКС і раніше демонстрували високу ефективність у лікуванні пацієнтів з ушкодженням легень різноманітної етіології, особливо при еозинофільному характері запального процесу в респіраторній системі [10]. Про це свідчать результати об'єднаного вторинного аналізу оцінки 5584 пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення

невідкладної допомоги (22 лікарські заклади) з принаймні одним фактором ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Пацієнти, котрі отримували системні кортикостероїди, були виключені з дослідження. Надалі учасники дослідження були згруповані залежно від механізму ушкодження легень (пряме чи непряме). Загалом 1513 пацієнтів мали пряме ушкодження (аспірація, пневмонія, контузія легень тощо), інші — непряме (сепсис, тяжка травма тощо). Однофакторний аналіз показав, що попереднє застосування ІКС перед госпіталізацією асоціювалося з достовірним зниженням ризику ГРДС у всіх пацієнтів ($p = 0,05$), особливо з прямим ушкодженням легень ($p < 0,007$) [28]. За даними інших дослідників, використання ІКС у пацієнтів із ризиком розвитку ГРДС знижувало рівні запальних маркерів і сприяло покращенню функції легень [4].

Ефекти ІКС при COVID-19

Основні ефекти ІКС при інфекції COVID-19 відображені на рис. 3 [19]. Так, вивчення особливостей перебігу грипу А/Н1N1 серед 1520 госпіталізованих пацієнтів у Великій Британії показало, що хворі на астму на 49 % рідше потребували підтримувальної інтенсивної терапії та мали нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без астми. Дослідники пов'язують такі розбіжності із застосуванням ІКС. Це вказує на потенційний класовий ефект ІКС, можливо, внаслідок пригнічення цитокінів. На користь цієї гіпотези вказує супресивний вплив будесоніду *in vitro* на продукцію цитокінів (зокрема, ІЛ-6 та ІЛ-8) у культурах клітин носового й трахеального епітелію людини [40]. Це може бути особливо актуальним, оскільки підвищений рівень ІЛ-6 тісно

пов'язаний із гіршими наслідками в пацієнтів із тяжкою пневмонією й ознаками гіперзапалення, спричиненими SARS-CoV-2. Також було встановлено, що застосування ІКС у хворих на астму пов'язане зі зниженою експресією генів ACE-2 і трансмембранної серинової протеїнази-2 (TMPRSS-2), котрі беруть участь у проникненні SARS-CoV-2 до клітин хазяїна.

ІКС зменшують експресію генів ACE-2 і TMPRSS-2

Так, відомо, що збільшення експресії генів ACE-2 і трансмембранної серинової протеїнази-2 (TMPRSS-2) у клітинах легень підвищує сприйнятливність до інфекції SARS-CoV-2, а також призводить до тяжкого перебігу захворювання. Експресія генів є процесом, при якому спадкова інформація у вигляді нуклеотидної послідовності генів використовується для синтезу відповідного функціонального білка. Експресія генів у багатьох випадках активно регулюється внутрішньоклітинними механізмами. Потужними регуляторами експресії генів є кортикостероїди, котрі здатні проникати в клітинне ядро, впливаючи на швидкість синтезу білка. Одним з ефектів кортикостероїдів є зменшення представленості мембранних білків ACE-2 і TMPRSS-2, які беруть безпосередню участь у проникненні вірусу SARS-CoV-2 до клітини. M. Peters et al. [30] продемонстрували, що застосування ІКС у пацієнтів із БА супроводжується зниженням експресії генів ACE-2 і TMPRSS-2 у мокротинні порівняно з контрольною групою осіб, які ІКС не застосовували. При цьому простежувалася чітка кореляція між дозою ІКС і силою експресії генів. Найефективнішими виявилися високі дози кортикостероїдів.

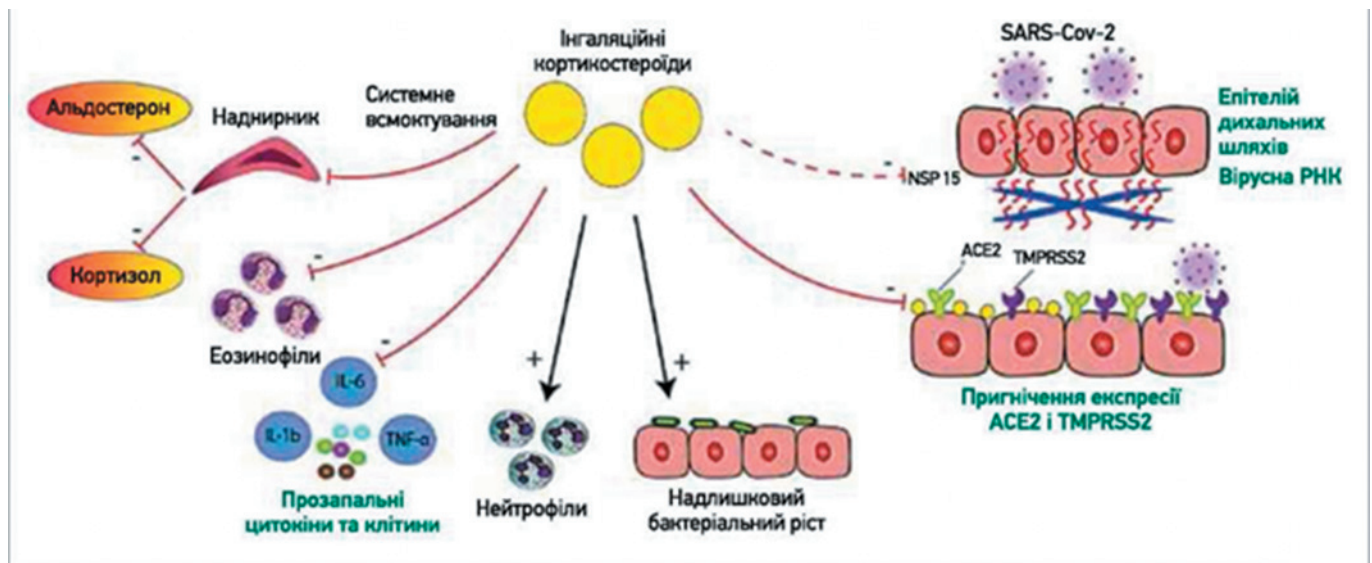


Рис. 3. Ефекти ІКС при інфекції COVID-19 (Lipworth B. et al., 2020).

Можливість використання ІКС з метою лікування COVID-19

Щоб перевірити, чи будуть ІКС ефективними засобами раннього лікування коронавірусної інфекції, було проведено рандомізоване відкрите дослідження STOIC (*STerOids in COVID-19 Study*) [31]. У ньому взяли участь 146 дорослих пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 на етапі розвитку перших симптомів захворювання. У дослідження не включали осіб, які потребували госпіталізації на момент обстеження; з алергією на будесонід в анамнезі й іншими протипоказаннями до його прийому; пацієнтів, які продовжували приймати інгаляційні чи системні кортикостероїди або приймали їх протягом останніх 7 днів.

Пацієнти, котрі відповідали критеріям включення, надавали письмову згоду на участь у дослідженні. Вони були рандомізовані на дві групи: звичайного лікування ($n = 73$) чи додаткового застосування будесоніду за допомогою сухопорошкового інгалятора в дозі 800 мкг двічі на день ($n = 73$). Кожен учасник отримав паперовий щоденник симптомів, калібрований пульсоксиметр і термометр для щоденного моніторингу симптомів. До всіх учасників телефонували щодня для реєстрації показника сатурації крові киснем, температури й оцінки будь-яких несприятливих явищ у ході дослідження. Пацієнтам, яким призначили будесонід, було запропоновано припинити використання інгалятора, коли вони відчують, що одужали. На 28-й день дослідження всіх учасників тестували на наявність антитіл до SARS-CoV-2 в сироватці крові.

Як первинну кінцеву точку авторами дослідження було обрано кількість випадків госпіталізації до відділень інтенсивної терапії. Вторинні кінцеві точки включали середній час одужання; тривалість залишкових симптомів після перенесеної COVID-19; температуру тіла (1–14-й день); насичення крові киснем (1–14-й день); симптоми, оцінені за допомогою опитувальника застуди; симптоми, оцінені за допомогою опитувальника FluPro.

Серед осіб, які приймали будесонід, лише 1 пацієнт потребував невідкладної допомоги проти 10 пацієнтів у групі симптоматичного лікування. Отже, на тлі застосування ІКС потреба в невідкладній допомозі зменшилася на 90 %. Клінічне одужання, про яке пацієнти повідомляли самостійно, було швидшим на 1 день у групі ІКС порівняно зі стандартним лікуванням (медіана — 7 проти 8 днів). Середній час відновлення стану здоров'я в цих групах становив 8 і 11 днів відповідно. Крім того, на 14-й день симптоми, про які учасники повідомляли самостійно, були присутні в 10 % ($n = 7$) осіб, рандомізованих на прийом ІКС, порівняно з 30 % ($n = 21$) осіб, рандомізованих на отримання стандартного лікування (відношення ризиків 0,204; $p = 0,003$). Середня частка днів із задокументованою лихоманкою ($>37,5$ °C) протягом перших 14 днів становила 2,1 % у групі ІКС і 7,7 % у групі порівняння (тест Вілкоксона; $p = 0,051$). Частка пацієнтів із при-

наймні 1 добою лихоманки становила в цих групах 11 і 23 % відповідно. Медіана від загальної кількості днів, протягом яких учасники потребували прийому антипіретиків (парацетамол, аспірин, ібупрофен), у групах ІКС і стандартного лікування становила 27 % (0-50) і 50 % (15-171) відповідно. Розрішення симптомів на 14-й день, яке було обране в якості важливої точки спостереження, спостерігалось у 82 % пацієнтів групи ІКС і 72 % пацієнтів групи стандартного лікування. Частка днів із насиченням крові киснем < 94 % протягом перших 14 днів становила 19 і 22 % у групах ІКС і стандартного лікування відповідно.

Отже, отримані авторами результати дослідження STOIC продемонстрували, що раннє призначення інгаляційного будесоніду достовірно знижує ризик госпіталізації та термінової медичної допомоги, зменшує тривалість COVID-19 і час відновлення після перенесеного захворювання. Утім, досить незначна вибірка пацієнтів все ж таки не дала дослідникам змоги говорити про високий ступінь доказовості вказаних даних. Тому можливість застосування ІКС як терапевтичного втручання при COVID-19 потребує глибшого вивчення.

ІКС у пацієнтів з астмою: важливість вибору доставкового пристрою

T. Maues et al. [25] вважають, що пацієнти з астмою обов'язково повинні продовжувати використовувати «свої» ІКС як контролюючу терапію при COVID-19. На їхню думку, застосування ІКС дасть змогу забезпечити оптимальний контроль астми, а також створити певний захист від вірусних тригерів, можливо, включаючи навіть гострий респіраторний синдром, зумовлений вірусом SARS-CoV-2. Але зовсім по іншому виглядає ситуація з використанням системних кортикостероїдів в якості контролюючої терапії пацієнтів з астмою в умовах пандемії COVID-19. Так, ризик смерті від COVID-19 був підвищений в осіб, які нещодавно отримували пероральні кортикостероїди з метою лікування астми [38]. Тому важливо продовжувати лікування астми зі стратегіями для забезпечення належного контролю симптомів, зменшення ризику серйозних загострень і мінімізації потреби в пероральних кортикостероїдах, що підкреслюється в міжнародних рекомендаціях GINA та ARIA-EAACI [5, 11].

Відомо, що значне місце в досягненні контролю над перебігом БА має правильний вибір молекули ІКС та доставкового пристрою. Добре відомим ІКС із доведеною клінічною ефективністю та вираженими протизапальними властивостями є будесонід. Сьогодні найдоступнішим інгаляційним препаратом будесоніду в Україні є сухопорошковий інгалятор Будесонід Ізіхейлер 200 мкг / 200 доз. Пацієнти з БА можуть отримувати Будесонід Ізіхейлер за рецептом згідно з урядовою програмою «Доступні ліки». Для цього лікарю в програмі виписки рецептів потрібно обрати сухопорошковий будесонід

200 мкг/200 доз. Доставковий пристрій Ізіхейлер® забезпечує надходження достатньої дози ІКС у легені, покращує контроль БА при переведенні пацієнта на нього з аерозольних інгаляторів. Відомо, що сухопорошкові інгалятори можуть вводити не всю дозу препарату внаслідок недостатньої сили повітряного інспіраторного потоку. Тобто при виконанні інгаляції існує ризик, що доставлена доза не відповідатиме відміряній дозі інгалятора. Ізіхейлер® має високий внутрішній опір. Повітря під час вдиху стискається зі значним опором, зумовленим невеликим розміром вентиляційного отвору, що створює турбулентний повітряний потік у дозувальній чаші. Турбулентний потік повітря забезпечує дезагрегацію частинок лікарського засобу та викид достатньої дози навіть за низького інспіраторного потоку. Згідно з даними ряду авторів [1, 34, 36], Ізіхейлер® доставляє точнішу дозу препарату, ніж Турбухалер і Дискус, навіть за низького інспіраторного потоку, що сприяє покращенню контролю БА. Також варто відзначити простоту та легкість застосування інгалятора Ізіхейлер®. Більшість пацієнтів навчаються використовувати Ізіхейлер® менш ніж за 5 хвилин.

Окремо слід розглянути особливості ведення пацієнтів із неконтрольованим і тяжким перебігом БА в умовах пандемії COVID-19. Такі пацієнти потребують призначення пероральних кортикостероїдів, але їх використання, як вказувалося раніше, асоціюється з підвищенням ризику несприятливого перебігу COVID-19 поряд із такими факторами, як ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія. Саме тому логічною альтернативою системним кортикостероїдам у разі загострення астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є небулізований флютиказону пропіонат [20, 22, 26]. Так, флютиказону пропіонат має високу спорідненість і тривалий зв'язок із ГКС-рецепторами людини, що забезпечує потужну протизапальну дію в легенях. Флютиказону пропіонат є ефективним у дозі, що становить половину дози інших ІКС. Наприклад, відповідно до інструкції із застосування, 100 мкг флютиказону пропіонату приблизно еквівалентно 200 мкг дози беклометазону дипропіонату чи будесоніду. Відповідно, небулізований флютиказон має найбільш виражену місцеву протизапальну дію у легенях з усіх небулізованих кортикостероїдів в Україні; його ефективність і безпека підтверджені результатами досліджень [8, 17].

У нашій країні в щоденній клінічній практиці для терапії загострень і досягнення контролю БА та ХОЗЛ широко використовується небулізований флютиказону пропіонат Небуфлюзон® («Юрія-Фарм»). Застосування препарату за допомогою небулайзера забезпечує високий показник потрапляння флютиказону пропіонату в легені та створення високих його концентрацій. Усім пацієнтам з астмою потрібно знати, що добре контрольована астма не пов'язана з підвищеним ризиком виникнення або тяжкого перебігу COVID-19. Відтак, хворі на астму повинні продовжувати її адекватне базисне лікування й під час пандемії коронавірусної інфекції.

На жаль, на сьогодні не існує засобів специфічної етіотропної терапії інфекції SARS-CoV-2, однак лікарі мають використовувати всі потенційно можливі заходи щодо зниження ризику тяжкого перебігу цього захворювання. Одним із таких заходів вважається застосування ІКС, які можуть бути перспективними препаратами при COVID-19. Утім, це питання потребує глибшого вивчення. Наразі тривають численні клінічні випробування, що оцінюють ефективність застосування ІКС при COVID-19 в Іспанії, США, Ірані, Південній Кореї, а у Великобританії дослідження вже завершилося. Будемо сподіватися, що їх результати зможуть стати підґрунтям для впровадження в практичні рекомендації.

Висновки

1. Вплив бронхіальної астми на перебіг та наслідки COVID-19 потребує подальшого вивчення.
2. Інгаляційні глюкокортикостероїди (сухопорошковий будесонід 200 мкг, небулізований флютиказон) згідно попередніх даних є потенційною терапевтичною групою препаратів для попередження ускладнень та тривалості лікування пацієнтів з COVID-19.
3. Для пацієнта з астмою або іншими обструктивними захворюваннями органів дихання інгалятор повинен бути максимально простим та зручним у використанні. При проблемах з навчанням пацієнта, можливе використання небулайзера.
4. В період COVID-19 потрібно максимально забезпечувати контроль астми та за можливості уникати системних кортикостероїдів, оскільки у таких випадках збільшується ризик летальних наслідків.

INHALED CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

S. V. Zaikov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Theoretically, patients with bronchial asthma (BA) should have an increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection, its more severe course and a high risk of exacerbation of asthma due to a lack of antiviral protection. However, a number of studies have shown that asthma not only does not cause a severe course of new coronavirus infection, but can also have a certain protective effect. Thus, people with asthma have a lower susceptibility to COVID-19, a less severe course and a lower risk of hospitalization due to COVID-19. But more recent reports from the United States, several European countries, including the United Kingdom, and South Korea report a higher prevalence of asthma in patients with COVID-19, and suggest that asthma is more common in patients with COVID-19 than in other patients. A joint study by OpenSAFELY (UK) noted a significant increase in the risk of severe COVID-19 disease and mortality among patients with asthma, especially those with recent illnesses who required oral corticosteroids. Therefore, further research is needed in this direction to improve our understanding of the relationship between asthma and the severity of COVID-19. At present, however, it seems logical to include patients with asthma in the risk groups for COVID-19. Experts from international asthma groups stress that in a COVID-19 pandemic, patients with asthma should continue to receive basic therapy, including inhaled corticosteroids (ICS). There is also evidence that allergic asthma or its eosinophilic phenotype, taking ICS have a positive effect on the course of COVID-19, because in such patients the level of expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) in the upper and lower respiratory tract, which is the entrance receptors for SARS-CoV-2 virus is lower. ICS, such as budesonide or ciclesonide, are able to inhibit the replication of SARS-CoV-2 genomic RNA through exposure to viral endonuclease NSP15 and TMPRSS-2 (serine 2 transmembrane protease), a protease involved in the virus entry into the cell. Some ICS (including budesonide) reduce or block SARS-CoV-2 replication *in vitro*. And according to the results of current studies, the appointment of ICS, in particular budesonide, in patients with COVID-19 reduces the risk of hospitalization or the need for emergency care by 91 % and significantly accelerates clinical recovery. Unfortunately, there are currently no specific etiotropic therapies for SARS-CoV-2 infection, but physicians should use all potential measures to reduce the risk of severe disease. One of such measures is the use of ICS, which may be promising drugs for COVID-19. However, this issue needs further study.

Key words: inhaled corticosteroids, COVID-19, bronchial asthma.

Sergii V. Zaikov

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine**Doctor of medicine, Professor of phthisiology and pulmonology department,**10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine,**zaikov1960@gmail.com***Asthma and Allergy, 2021, 3, P. 5–15.****ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19)**

С. В. Зайков

Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. Цель исследования: Теоретически больные бронхиальной астмой (БА) должны иметь повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелое ее течение и высокий риск обострения астмы из-за дефицита противовирусной защиты. Но в ряде работ было показано, что БА не только не вызывает тяжелого течения коронавирусной инфекции, но и может оказывать определенный протекторный эффект. Так, у лиц с астмой наблюдается ниже восприимчивость к COVID-19, менее тяжелое течение и низкий риск госпитализаций вследствие COVID-19. Но более новые отчеты из США, нескольких европейских стран, в частности Великобритании, Южной Кореи констатируют более высокую распространенность астмы у пациентов с COVID-19, а также предполагают, что астма чаще встречается у пациентов с COVID-19, чем у других пациентов. В совместном исследовании OpenSAFELY (Великобритания) было отмечено, что имеет место значительное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 и уровня смертности среди пациентов с астмой, особенно с недавно перенесенными заболеваниями, потребовавшими применения оральных кортикостероидов. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, чтобы улучшить наше понимание связи между астмой и тяжестью COVID-19. В настоящее время все же логичным выглядит включение пациентов с астмой в группы риска заболевания COVID-19. Эксперты международных групп по вопросам БА отмечают, что в условиях пандемии COVID-19 пациенты с астмой должны продолжать принимать базисную терапию, включая ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Есть также данные, что аллергическая астма или эозинофильный ее фенотип, прием ИКС положительно влияют на течение заболевания COVID-19, так как у таких больных снижен уровень экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2) в верхних и нижних дыхательных путях, которые являются

входними рецепторами для вірусу SARS-CoV-2. ІКС, такі як будесонід або циклесонід, здатні подавляти реплікацію геномної РНК SARS-CoV-2 із-за впливу вірусної ендонуклеази NSP15 і TMPRSS-2 (трансмембранний протеаза серина-2) — протеази, участуючої в проникненні вірусу в клітку. Деякі ІКС (включаючи будесонід) зменшують або блокують реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro*. А по результатам текущих досліджень призначення ІКС, в частині будесоніда хворим COVID-19 знижує ризик госпіталізації або потреби в неотложній допомозі на 91 % і суттєво прискорює клінічне выздоровлення. К сожалению, сьогодні не існує засобів специфічної етіотропної терапії інфекції SARS-CoV-2, однак лікарі повинні використовувати всі потенційно можливі заходи по зниженню ризику тяжкого перебігу цього захворювання. Одним із таких підходів вважається застосування ІКС, які можуть бути перспективними препаратами при COVID-19. Врештеш, цей питання потребує більш глибокого вивчення.

Ключові слова: інгаляційні кортикостероїди, COVID-19, бронхіальна астма.

С. В. Зайков

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика,
д. мед. н., професор, кафедри фтизіатрії і пульмонології;
10 ул. Н. Амосова, Київ, 03038, Україна,
zaikov1960@gmail.com
Астма і Аллергія, 2021, № 3, С. 5–15.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галффі Г. Доказова світова практика переведення пацієнтів на лікування ізікхейлером. Астма та алергія. 2020;4:82–84. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-82-84.
2. Abrams E, Jong G, Yang C. Paediatric asthma and COVID-19. Ottawa: Canadian Paediatric Society. 2020 Apr 1. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19> (last accessed 31.08.2021).
3. Beurnier A, Jutant M, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization. *Eur Respir J*. 2020;56:2001875. DOI: 10.1183/13993003.01875-2020.
4. Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax*. 2017;72:867–869. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209719.
5. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76:689–697. doi: 10.1111/all.14471.
6. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective of COVID-19? *Allergy*. 2021;76:866–936. doi: 10.1111/all.14426.
7. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;03(25):20043133. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>.
8. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57(7):567–572.
9. Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020.
10. Ferastraoru D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1152–1162. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.045>.
11. Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org INTERIM GUIDANCE: Updated 20 Dec 2020. Available from: <https://ginasthma.org/> (last accessed 31.08.2021).
12. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):684–692. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020>.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
14. Imai Y, Kubo K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–116.
15. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020.
16. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):203–206. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
17. Kovalenko SV. Experience of the use of inhaled fluticasone propionate for COPD exacerbations management in the pulmonology department. *Астма та алергія*. 2014;1:61–63.

REFERENCES

1. Halffi H. Dokazova svitova praktyka perevedennya patsiyentiv na likuvannya izikheylerom (Switching inhaler — real-world evidence on easyhaler). *Asthma and allergy*. 2020;4:82–84. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-82-84.
2. Abrams E, Jong G, Yang C. Paediatric asthma and COVID-19. Ottawa: Canadian Paediatric Society. 2020 Apr 1. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19> (last accessed 31.08.2021).
3. Beurnier A, Jutant M, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization. *Eur Respir J*. 2020;56:2001875. DOI: 10.1183/13993003.01875-2020.
4. Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax*. 2017;72:867–869. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209719.
5. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76:689–697. doi: 10.1111/all.14471.
6. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective of COVID-19? *Allergy*. 2021;76:866–936. doi: 10.1111/all.14426.
7. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;03(25):20043133. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>.
8. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57(7):567–572.
9. Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020.
10. Ferastraoru D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1152–1162. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.045>.
11. Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org INTERIM GUIDANCE: Updated 20 Dec 2020. Available from: <https://ginasthma.org/> (last accessed 31.08.2021).
12. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):684–692. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020>.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
14. Imai Y, Kubo K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–116.
15. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020.
16. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):203–206. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
17. Kovalenko SV. Experience of the use of inhaled fluticasone propionate for COPD exacerbations management in the pulmonology department. *Asthma and allergy*. 2014;1:61–63.

18. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
19. Lipworth D, et al. Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):900–902.
20. Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respiratory medicine*. 2000;94(12):1206–14. doi: 10.1053/rmed.2000.0952.
21. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
22. Marcus P. The role of nebulized inhaled corticosteroid therapy in adult patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2005;22:407–418.
23. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(7):785–786. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
24. Matsumoto H, Saito K. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):55–57. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.017>.
25. Mayes T, Bracke K, Brusselle GG. Reply to Lipworth et al. *AJRCCM*. 2020;202(6):900–901.
26. Melani AS, Canessa PA, Coloretto I, DeAngelis IG. Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respiratory Medicine*. 2012;106(5):668–676.
27. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, Ansotegui I, Bousquet J. Asthma and the COVID-19 pandemic: literature review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;9:1–9. doi: 10.1159/000509057.
28. Ortiz-Diaz E, Li G, Kor D, et al. Preadmission use of inhaled corticosteroids is associated with a reduced risk of direct acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 2011;140:912A.
29. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation Research*. 2016;118:1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
30. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19–related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(1). doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
31. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomized controlled trial. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.04.21251134v1> (last accessed 31.08.2021).
32. Sae-Hoon Kim, Eunjeong Ji, Seung-Hyun Won, Jungwon Cho, Yong-Hyun Kim, Soyeon Ahn, Yoon-Seok Chang. Association of asthma comorbidity with poor prognosis of coronavirus disease 2019. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14:100576. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100576>.
33. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1477–1488.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
34. Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid-naïve asthmatic patients. *Resp Med* 2002;96:599–606.
35. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*. 2021;1:1–14. doi: 10.1080/02770903.2021.1888116.
36. Tamasi L, Szilasi M, Galffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther* 2018;35(8):1140–52. doi: 10.1007/s12325-018-0753-6.
37. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in adult patients with COVID-19: prevalence and risk of severe disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:893–905. doi: 10.1164/rccm.202008-3266OC.
38. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436.
39. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
40. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58:155–68. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
41. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
18. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
19. Lipworth D, et al. Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):900–902.
20. Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respiratory medicine*. 2000;94(12):1206–14. doi: 10.1053/rmed.2000.0952.
21. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
22. Marcus P. The role of nebulized inhaled corticosteroid therapy in adult patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2005;22:407–418.
23. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(7):785–786. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
24. Matsumoto H, Saito K. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):55–57. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.017>.
25. Mayes T, Bracke K, Brusselle GG. Reply to Lipworth et al. *AJRCCM*. 2020;202(6):900–901.
26. Melani AS, Canessa PA, Coloretto I, DeAngelis IG. Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respiratory Medicine*. 2012;106(5):668–676.
27. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, Ansotegui I, Bousquet J. Asthma and the COVID-19 pandemic: literature review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;9:1–9. doi: 10.1159/000509057.
28. Ortiz-Diaz E, Li G, Kor D, et al. Preadmission use of inhaled corticosteroids is associated with a reduced risk of direct acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 2011;140:912A.
29. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation Research*. 2016;118:1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
30. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19–related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(1). doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
31. Ramakrishnan S, Nicolau D Vjr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomized controlled trial. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.04.21251134v1> (last accessed 31.08.2021).
32. Sae-Hoon Kim, Eunjeong Ji, Seung-Hyun Won, Jungwon Cho, Yong-Hyun Kim, Soyeon Ahn, Yoon-Seok Chang. Association of asthma comorbidity with poor prognosis of coronavirus disease 2019. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14:100576. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100576>.
33. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1477–1488.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
34. Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid-naïve asthmatic patients. *Resp Med* 2002;96:599–606.
35. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*. 2021;1:1–14. doi: 10.1080/02770903.2021.1888116.
36. Tamasi L, Szilasi M, Galffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther* 2018;35(8):1140–52. doi: 10.1007/s12325-018-0753-6.
37. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in adult patients with COVID-19: prevalence and risk of severe disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:893–905. doi: 10.1164/rccm.202008-3266OC.
38. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436.
39. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
40. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58:155–68. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
41. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

42. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.
42. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.

Надійшла до редакції: 30.08.2021 р.

Прийнято до друку: 09.09.2021 р.

S. V. Zaikov

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0002-9276-0490>