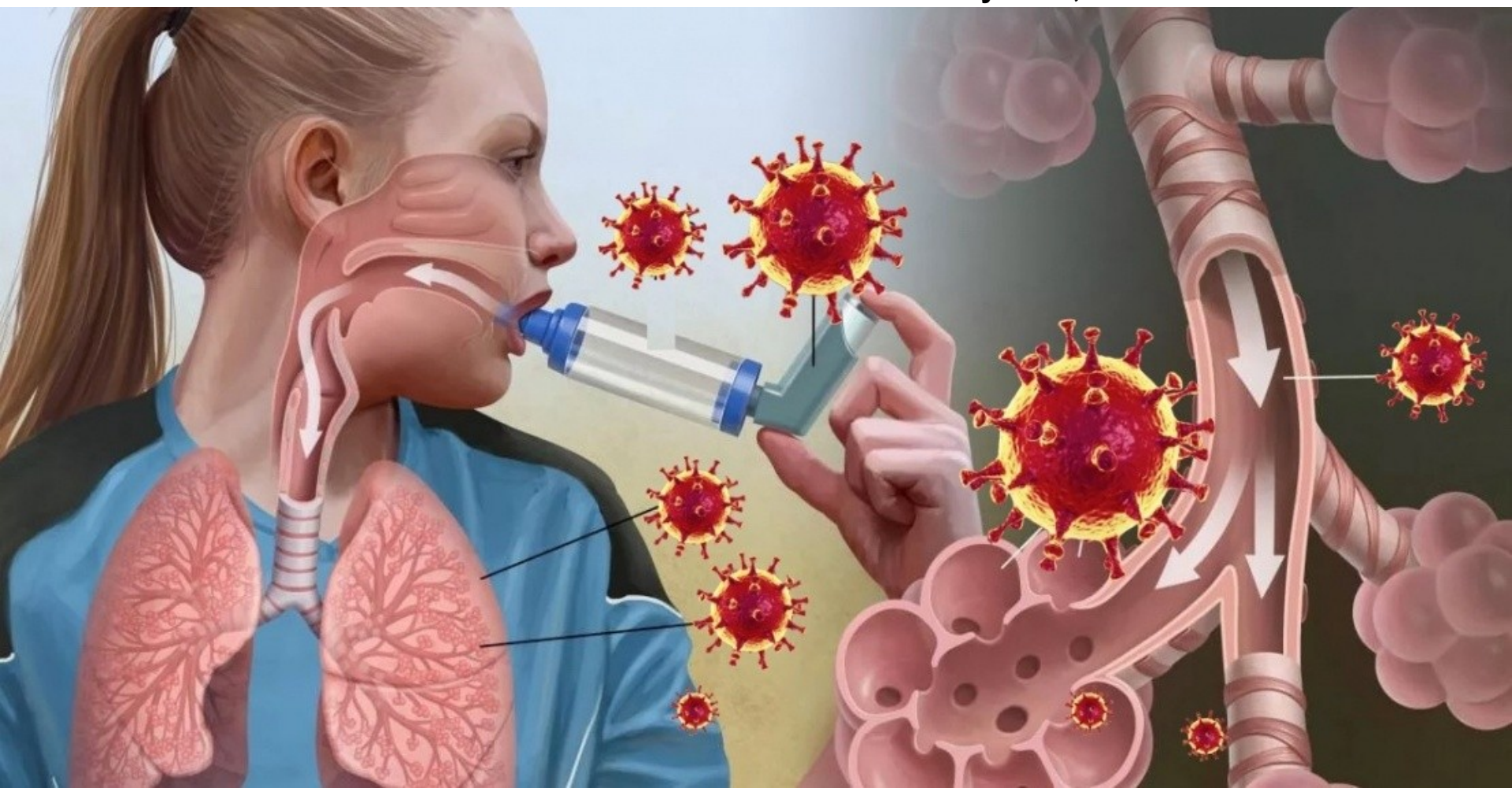


БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА и COVID-19: факторы риска и факты

д. мед. н. проф. Победенная Г.П., к.мед. н. доц. Ярцева С.В., ГУ ЛНР «ЛГМУ им.
Святителя Луки»,
Ищенко О.И., Ткачева В.В. ГУ «ЛГМБ № 4» ЛНР,
Вагина Ю.И. ГУ «ЛГКМБ№ 1» ЛНР г. Луганск, ЛНР



Распространенность БА

- Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний дыхательных путей.
- В настоящее время более 339 млн человек во всем мире страдают от астмы*, из них не менее 14% — дети.
- в России среди взрослого населения БА составляет 6,9 %, а среди детей и подростков – около 10 %.
- * The Global Asthma Report. 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2018. Available from: <http://www.globalasthmanetwork.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>

Обострения

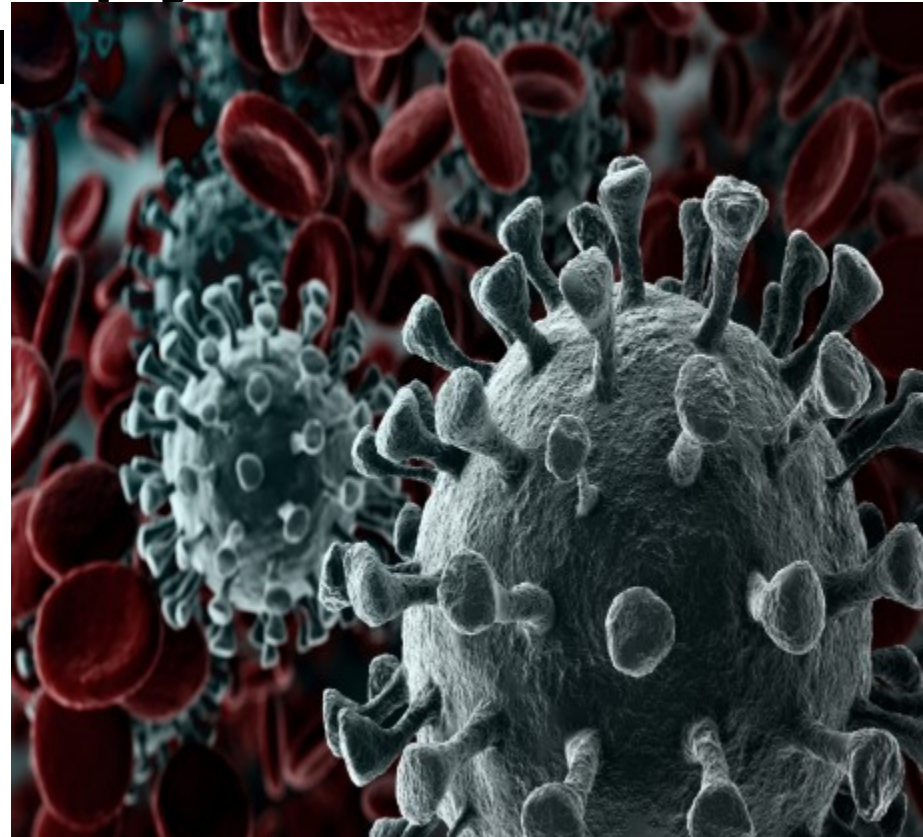
- Являются нежелательными спутниками течения БА
- Обострение снижает функциональный резерв легких пациентов, требует увеличения дозы ИГКС в базисной терапии и назначения системных стероидов, обладающих в том числе рядом побочных действий.

Респираторные вирусы

- Являются основными причинами обострений БА.
- Больные БА входят в группу риска по заболеванию коронавирусной инфекцией и ее исходами.

Коронавирусы

- по данным R.L. Atmar et al выявлены у 16% поступивших в стационар детей, а согласно опубликованным в 2010 г. N.G. Papadopoulos et al. данным, коронавирусы обнаружены более чем у 10% детей и более чем у 20% взрослых с обострениями БА



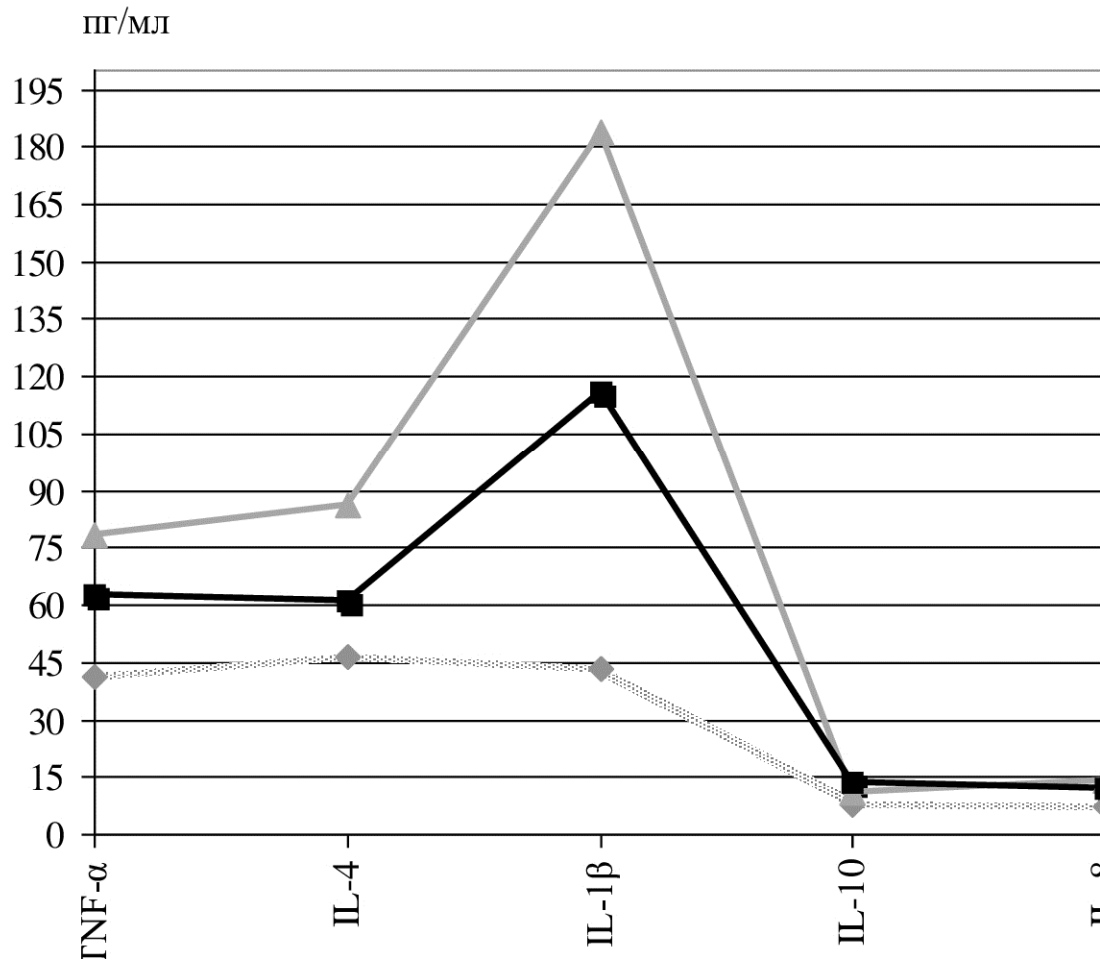
Патогенетические звенья обострения БА

- Персистенция хронического системного воспаления,
- нарушение системного и местного иммунитета,
- высокий уровень про- и противовоспалительных цитокинов,
- хроническое гиперагрегационное состояние

Хронический системный воспалительный синдром

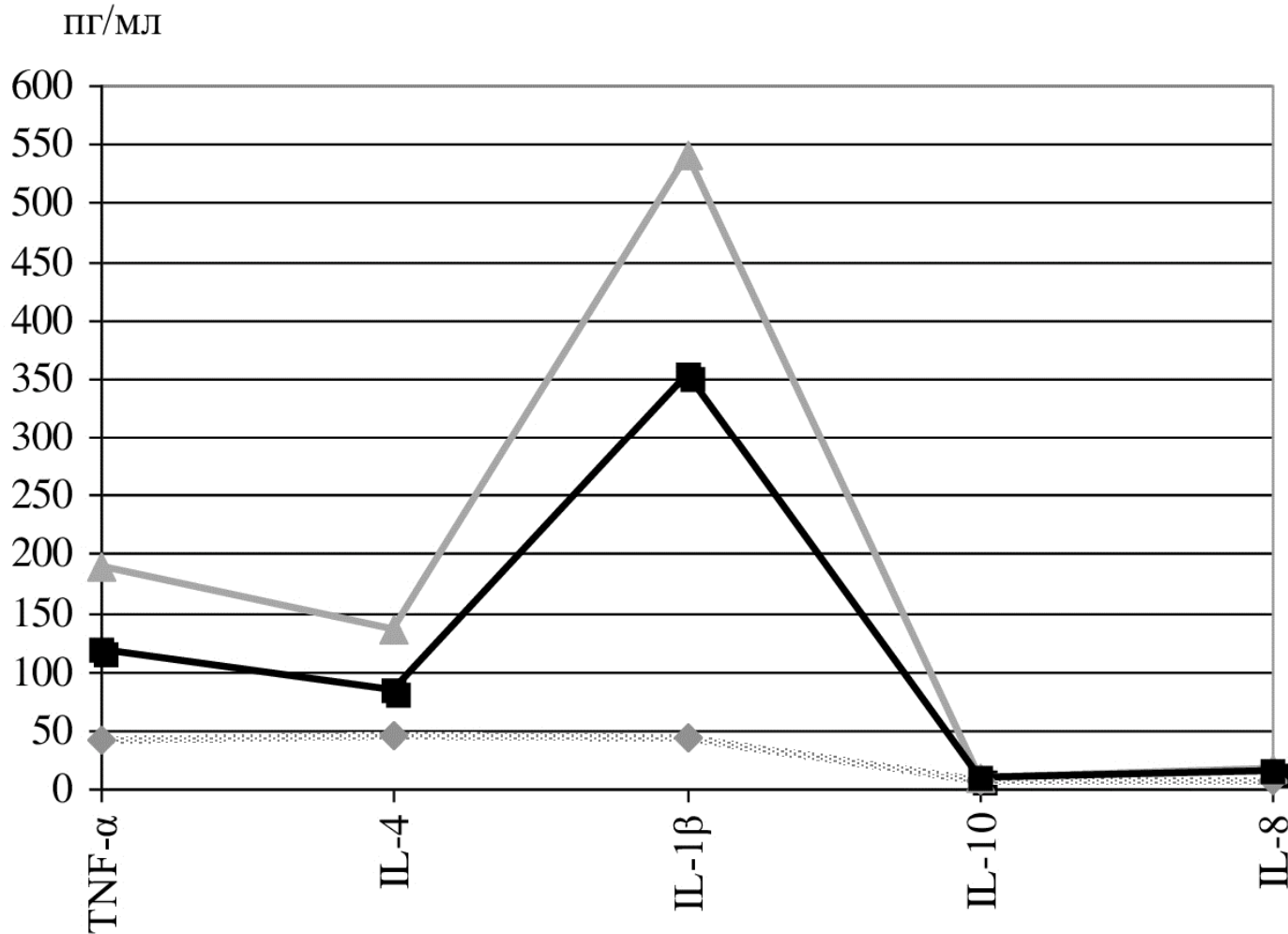
- Персистирующее низкоинтенсивное воспаление с уровнем СРБ в 1,5-2 раза выше нормы
- Системное повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха

Уровни некоторых цитокинов в крови больных среднетяжелой БА до и после терапии обострения



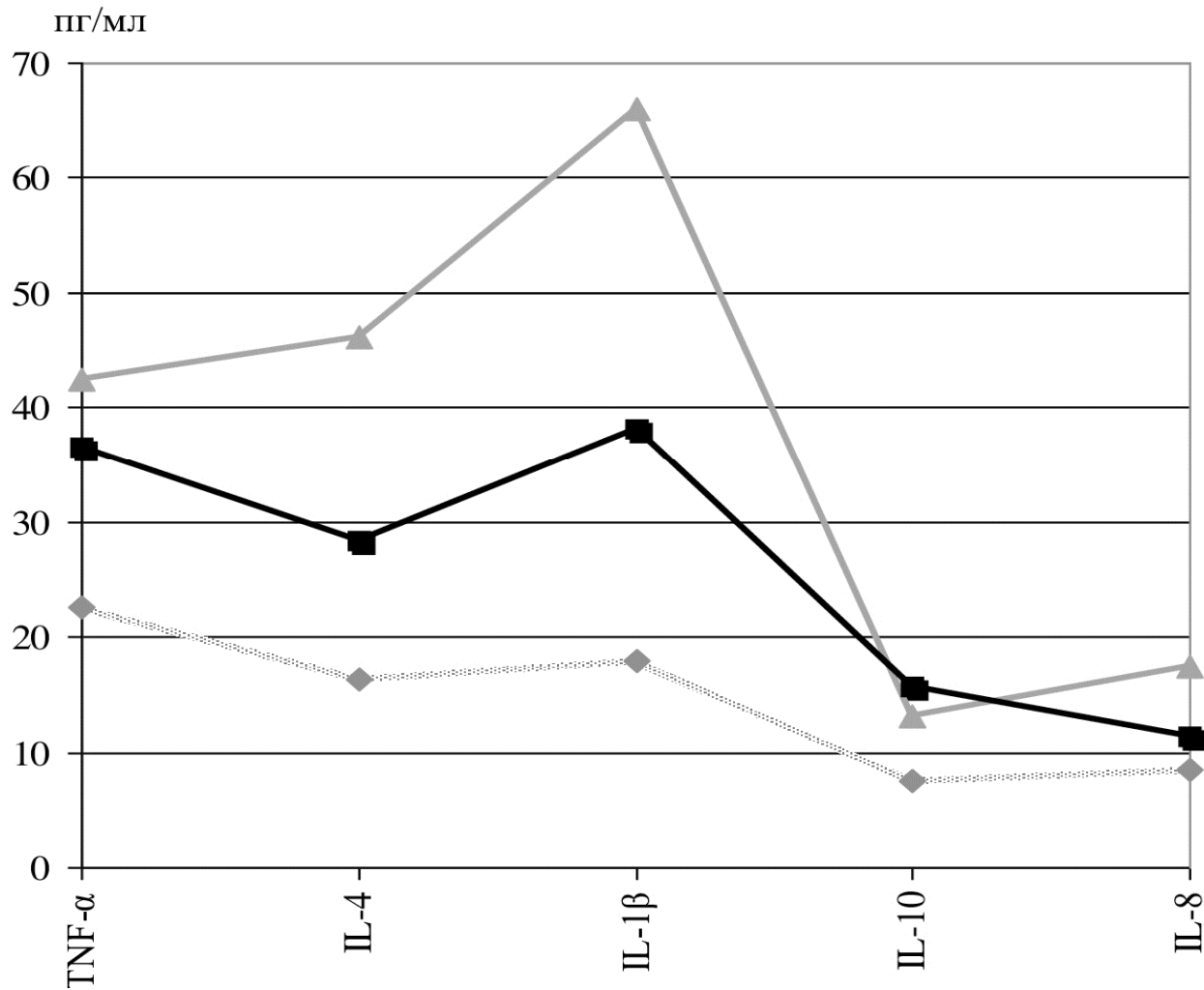
- у пациентов с БА среднетяжелого течения отмечались уровни провоспалительных цитокинов:
- IL-1 β в 4,3 раза выше референтной нормы,
- TNF- α – в 1,9 раза,
- IL-4 – в 1,9 раза, IL-8 – в 1,9 раза,
- IL-10 – в 1,4 раза,

Уровни некоторых цитокинов сыворотки крови пациентов с тяжелой БА до и после терапии обострения

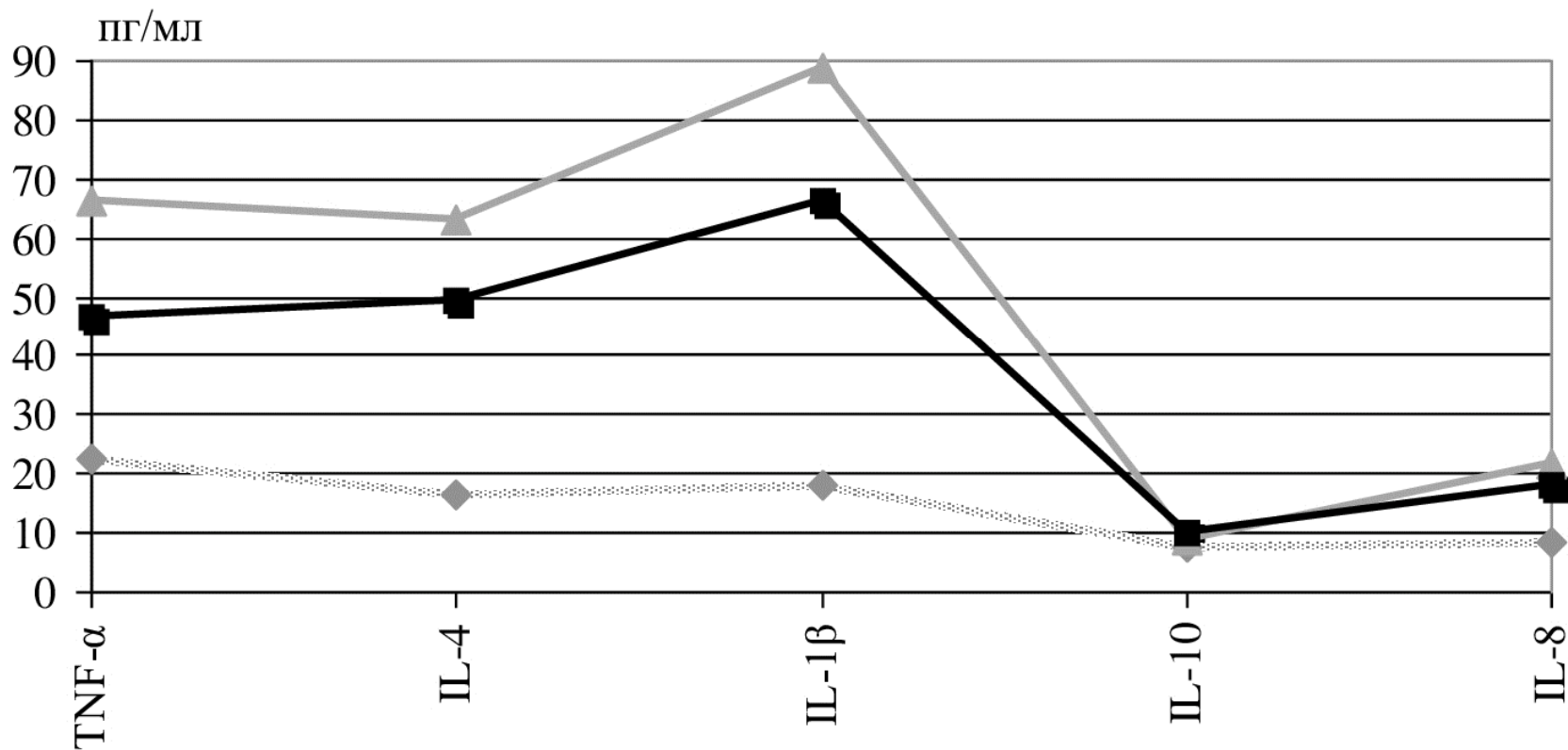


- а тяжелой – соответственно
- IL-1 β – в 12,5 раз,
- TNF- α – в 4,6 раза,
- IL-4 – в 2,9 раза,
- IL-8 – в 2,5 раза,
- IL-10 – в 1,2 раза

Уровни некоторых цитокинов КВВВ пациентов со среднетяжелой БА до и после терапии обострения

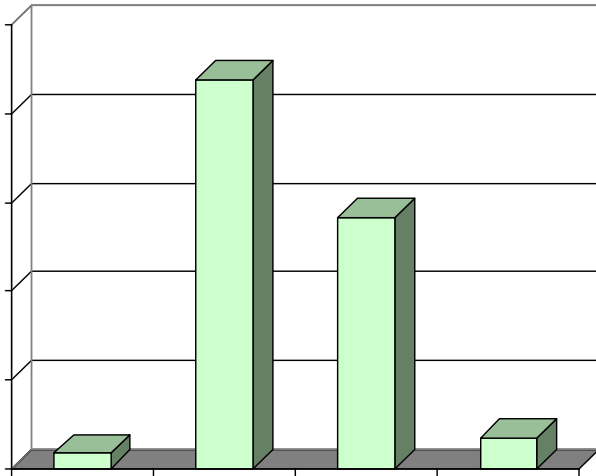


Уровни некоторых цитокинов КВВВ пациентов с тяжелой БА до и после терапии обострения



Как обозначить такую
динамику цитокинов при
обострении БА?

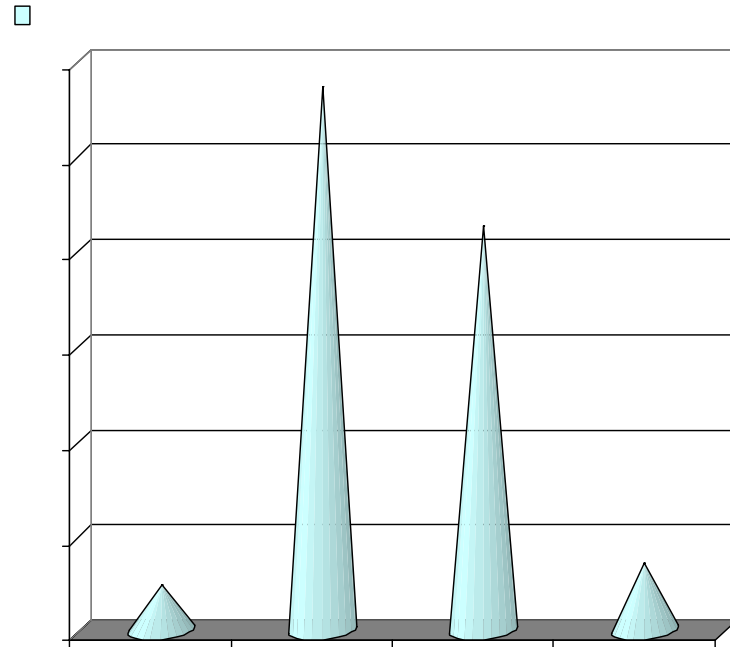
Содержание ЛТВ₄ в крови обследованных больных



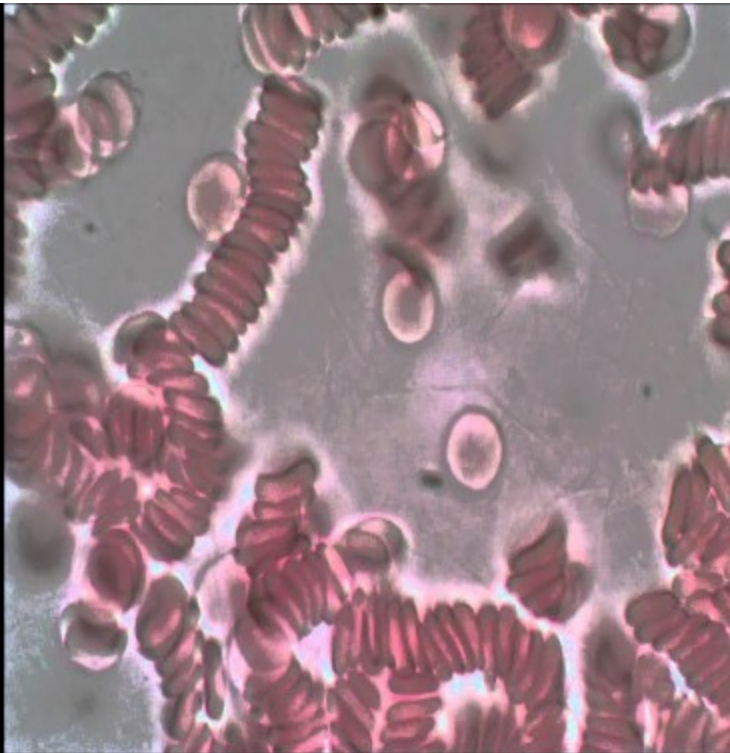
- Первый столбик – концентрация ЛТВ₄ у здоровых лиц
- Второй – у лиц с БА и ожирением
- Третий – у лиц с БА
- Четвертый – при ожирении

Содержание ТхВ₂ в крови исследованных больных

- Первый столбик – концентрация ТхВ₂ у здоровых лиц
- Второй – у лиц с БА и ожирением
- Третий – у лиц с БА
- Четвертый – при ожирении



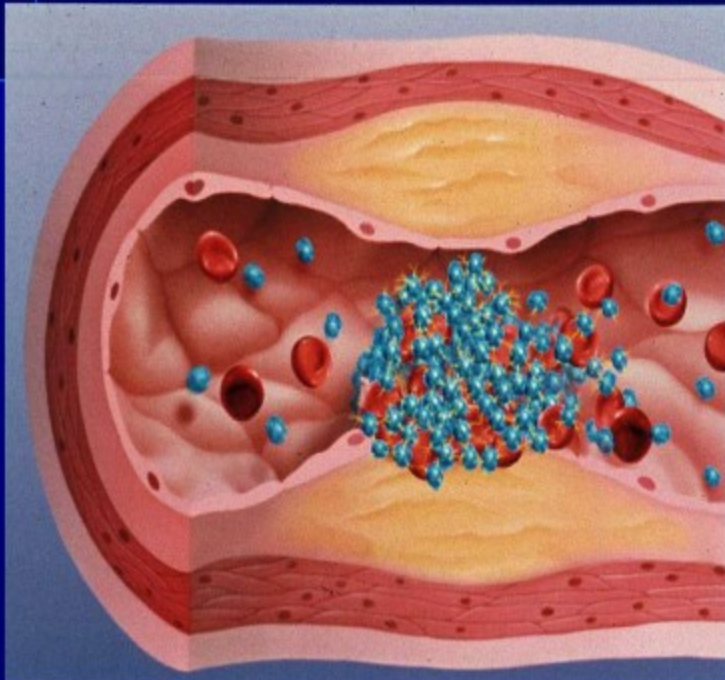
Изменения в структуре и функции клеток крови



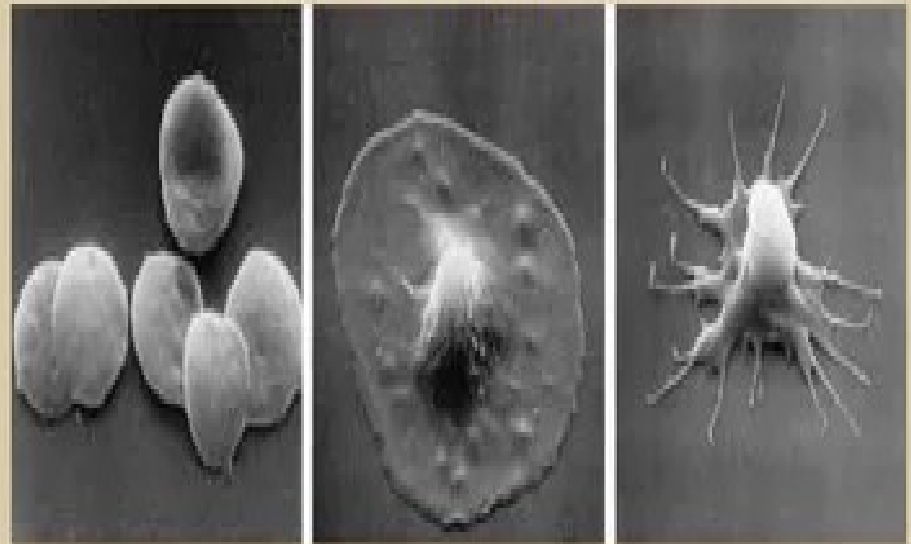
- -увеличение размера эритроцитов
- Нарушение их деформируемости из-за изменения в структуре мембраны
- -затруднение движения по микрососудам - сладж

Изменения в структуре и функции тромбоцитов

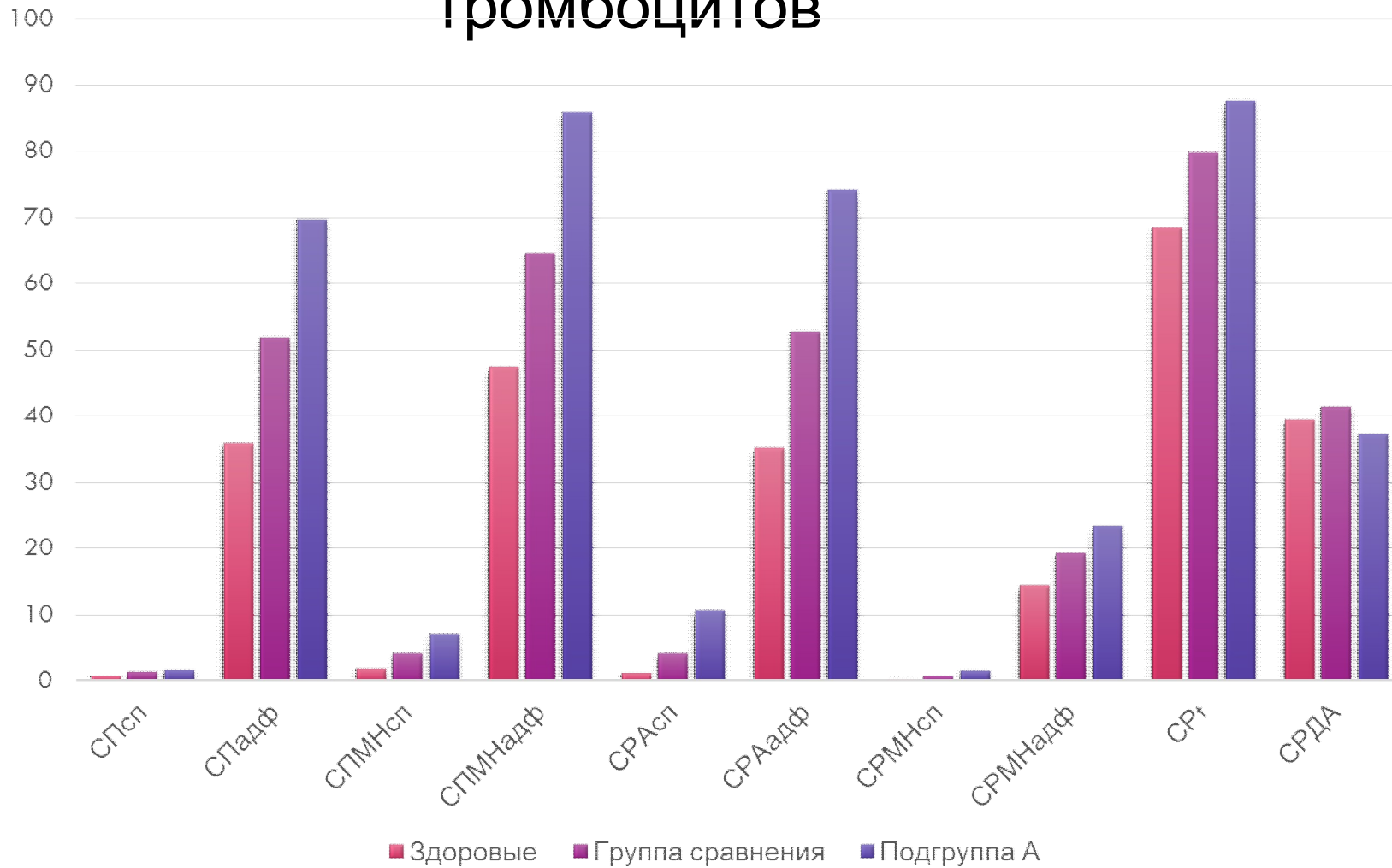
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ



Тромбоциты



Спонтанная и АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов



Микроциркуляторные индексы у больных БА

Состояние микроциркуляторных показателей у исследованных больных (M ± m)



Изменения в микрососудистом русле

Увеличение
сосудистого и
внутрисосудистого
компонентов
микроциркуляторного
русла



Изменение характера воспаления

- Аллергическое +
- Иммунокомплексное+ (повышение уровня ЦИК мелко- и среднемолекулярных)
- Аутоиммунное (повышение уровня антилимфоцитарных антител)

Дифференциальная диагностика обострения БА и присоединения к БА новой коронавирусной инфекции

Дифференциальная диагностика обострения БА и новой коронавирусной инфекции достаточно трудна, особенно если последняя протекает на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела.

На присоединение новой коронавирусной инфекции настораживают:

появление новых симптомов, связанных с вирусной инфекцией: слабость; повышенная температура; длительный надсадный сухой кашель;

нарастающая одышка, некупируемая на фоне начала адекватной терапии обострения с использованием короткодействующих ингаляторов в соответствии с рекомендациями по купированию обострения.

Эти симптомы у больного с БА в эпид. сезон - стимул к исследованию крови на антитела и мазкам из глотки на РНК вируса методом полимеразная цепная реакция (ПЦР).



Коморбидность БА с ожирением

Повышает негативное воздействие каждого из факторов более чем вдвое:

- Увеличение активности системного воспаления за счет жировой ткани
- Нарушение механики дыхания

Меры снижения риска обострения

Адекватная базисная терапия

Бронхиальная астма и COVID-19 - клинический пример:

- Больная Д., 67 лет, заболела 29 декабря 2020 г., когда повысилась температура тела до 38,5оС, появились кашель, насморк, общая слабость.
- На фоне начала терапии вифероном и арбидолом в рекомендуемых дозах температура несколько снизилась, однако 01.01.2021 температура вновь поднялась до 38,5оС, СМП была доставлена в диагностический госпиталь.
- Из анамнеза: частые бронхиты, БА с 35 лет средней тяжести персистирующая, контролируемая (симбикорт 160/4,5 мкг 2 вд. 2 раза в день и при приступе удушья), ГБ II (ГЛЖ), ст.2, риск выс.
- В связи с положительным результатом ПЦР от 03.01.2021 (обнаружена РНК коронавируса 2019-nCoV) была переведена в инфекционный госпиталь.

При поступлении в инфекционное отделение:

- Общее состояние средней тяжести: жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке, общую слабость
- SpO₂=94%, ЧДД=20 в 1 мин., АД=130/80, ЧСС=92
- Кожа обычной окраски, при перкуссии легких – звук с коробочным оттенком, при аускультации легких – жесткое дыхание, ослаблено в базальных отделах легких, больше слева.

Рентгенография от 06.01.21



- При поступлении в анализе крови 05.01.2021 : лейкоциты $12,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 12%, тромбоциты $191,0 \times 10^9/\text{л}$; – СРБ 18,11 мг/л;
- 18.01.2021 г. – лейкоциты $12,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 12%, тромбоциты $191,0 \times 10^9/\text{л}$;
- 20.01.21 - лейкоциты $12,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 21%, тромбоциты $191,0 \times 10^9/\text{л}$;
- Общ. Белок 63 г/л, альбумин 31%, билирубин общ. 16 ммоль/ч-л,
- Глюкоза крови – 5,4 ммоль/л
- Время свертывания: 3 мин.05 с-3 мин.40 с.
- На серии ЭКГ – ритм синусовый, ЭОС расположена нормально, тахикардия 108, 92 уд. в мин.

Лечение

- Виферон, арбидол в течение 10 дней,
- эноксапарин 0,4 мл 2 раза в сутки 14 дней,
- цефепим по 2 г/сут,
- Левофлоксацин по 500 мг внутривенно 10 дней,
- дексаметазон 20 мг/сут внутривенно 10 дней респираторная поддержка т.к. SpO2 падала до 86%, при дотации кислорода – 93-97%,
- находилась до 14-16 час. в сутки в прональной позиции.
- При этом пациентка продолжала получать базисную терапию в виде комбинации Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки*.

* COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline. 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng166.

- До 19.01 21 удерживалась субфебрильная температура тела, отметила уменьшение слабости, интенсивности кашля, уменьшение одышки
- ПЦР на обнаружение вируса SARS-CoV от 20.01.21 и 21.01.21 – отрицательная.

В связи с достижением критериев ВЫПИСКИ:

- улучшение общего состояния
- температура тела 36,8оС
- Лейкоцитов $9,8 \times 10^9/\text{л}$
- SpO2 на воздухе 97%
- СРБ – 10,1 мг/л была выписана 22.01.21 г. для продолжения амбулаторного лечения
- Адекватная базисная терапия, проводимая на фоне лечения пациентки согласно существующим рекомендациям, способствовала благоприятному исходу новой коронавирусной инфекции

- Осторожные выводы доступной литературы* также свидетельствуют, что у наблюдаемых больных БА объем поражения легочной ткани у всех описанных больных по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки в соответствии с временными методическими рекомендациями, как и в нашем случае, не превышал КТ-2.
- способствовавшая достижению контроля заболевания **адекватная базисная терапия БА является важным компонентом благополучного исхода** при новой коронавирусной инфекции у больных БА.
- * Фассахов Р.С., Визель А.А., Арсланова Л.З. Новая коронавирусная инфекция у больных бронхиальной астмой: первые результаты собственных наблюдений // Практическая пульмонология. – 2020. - № 2. – С. 16-20.

- Наиболее вероятным объяснением неожиданного факта, что **астма и другие аллергические болезни не могут выступить фактором риска для развития тяжелого COVID-19, является снижение экспрессии гена ACE2 в клетках дыхательных путей и, следовательно, снижение восприимчивости к инфекции.**

- В исследованиях *in vitro* было выявлено, что комбинация ИГКС и ДДБА (как будесонида с формотеролом, так и флутиказона с салметеролом) подавляет индуцированную вирусами выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками воспаления достоверно более выражено, чем только глюкокортикостероиды*

*

Skevak CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, Tiniakou I, Georgiou V, Xepapadaki P, Kafetzis DA, Papadopoulos NG.

Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clinical & Experimental Allergy* 2009 Nov;39(110):1700-10.

- В исследовании клеток дыхательных путей трех различных групп детей и взрослых было показано, что экспрессия гена ACE2 в значительной степени обратно пропорционально связана с биомаркерами T2-воспаления (в том числе с наличием аллергенспецифических антител к IgE, уровнем FeNO и назальной эпителиальной экспрессии IL13), что контрастирует с условием повышенной экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), выявляемой в мокроте астматиков.
- ICAM-1 является рецептором риновируса, который может обусловить легкие респираторные симптомы у здоровых людей, но при этом — длительные проявления и поражение нижних дыхательных путей, вызвав серьезные обострения у астматиков.

- Мужской пол, афроамериканская этническая принадлежность и наличие сахарного диабета в анамнезе связаны с повышенной экспрессией мРНК ACE2 и TSMRSS2 в индуцированной мокроте.
- Поэтому именно астматиков с одним или несколькими из указанных факторов следует особенно контролировать для предупреждения тяжелого течения COVID-19 * **

* Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020;S0091-6749(20)30551-0. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.

** А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Е.А. Вишнева, Н.И. Ильина, Н.М. Ненашева, Т.В. Куличенко, Д.С. Фомина Согласованные рекомендации по ведению детей с аллергическими болезнями в период пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19) // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.2, Т.17, № 2. – С. 119-122.

Выводы

1. В настоящее время, в условиях отсутствия достоверных подтверждений пациентов с астмой все еще рассматривают как группу высокого риска тяжелых исходов COVID-19 .
2. Больные астмой должны строго использовать меры индивидуальной защиты
3. При развитии новой коронавирусной инфекции пациенты с БА должны строго соблюдать рекомендованную базисную терапию



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

