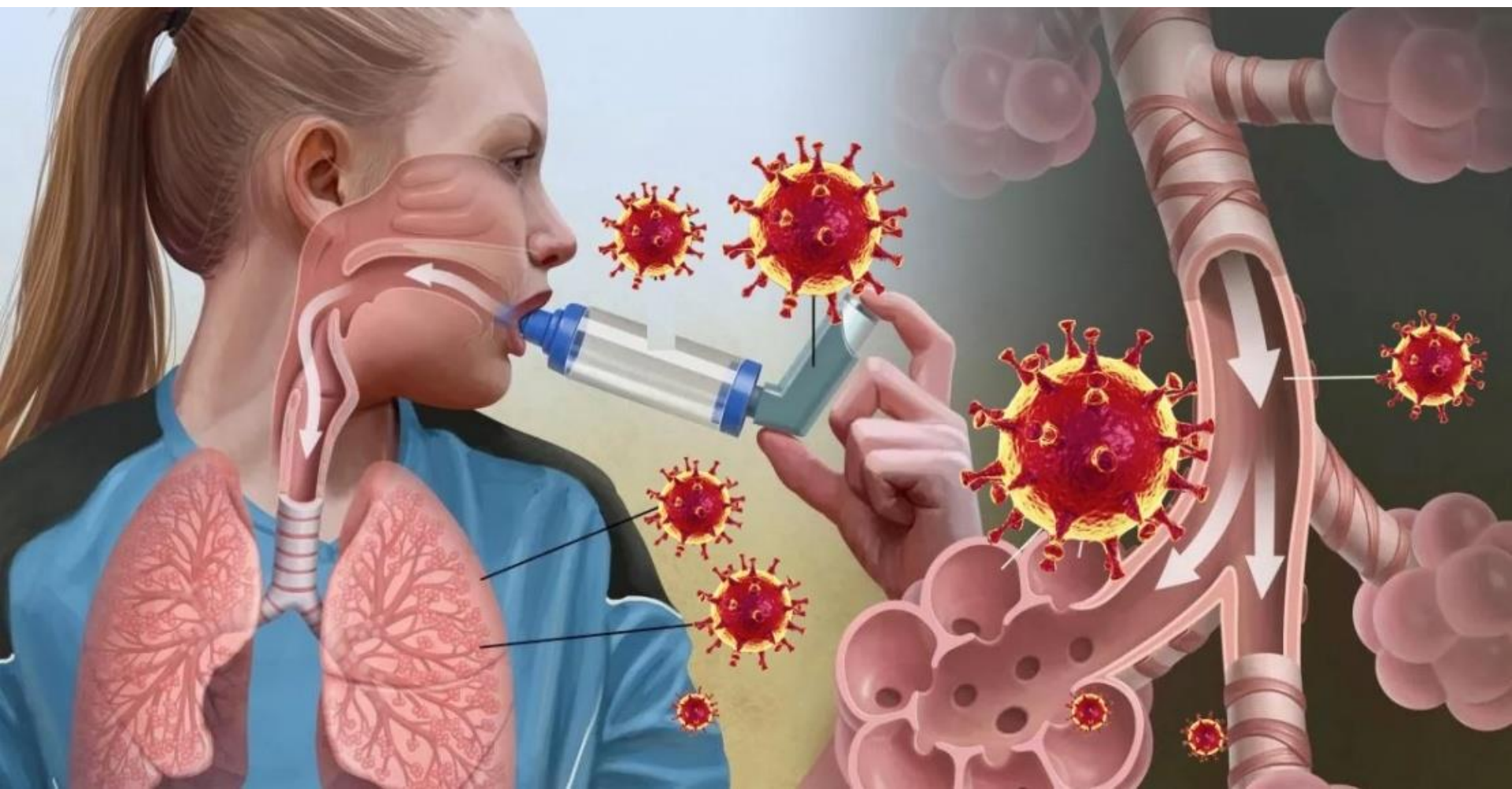


БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА и COVID-19: факторы риска и факты

д. мед. н. проф. Победенная Г.П., доц.С.В. Ярцева, доц. Т.А. Скиба, к.м.н. Котова
И.С., Вагина Ю.И.
ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»,



A dramatic painting of a sailing ship, likely a galleon, struggling in a dark, stormy sea. The ship is tilted, with its sails partially visible, and large waves are crashing against its hull. The sky is dark and filled with rain or falling ash, creating a sense of peril and chaos. The overall mood is one of intense struggle and adversity.

Освободите себя от надежды,
что море когда-нибудь успокоится.
Мы должны научиться
плыть при сильном ветре.



Мир Всезнайки

Бронхиальная астма (БА)

- является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с **вариабельной** обструкцией дыхательных путей

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

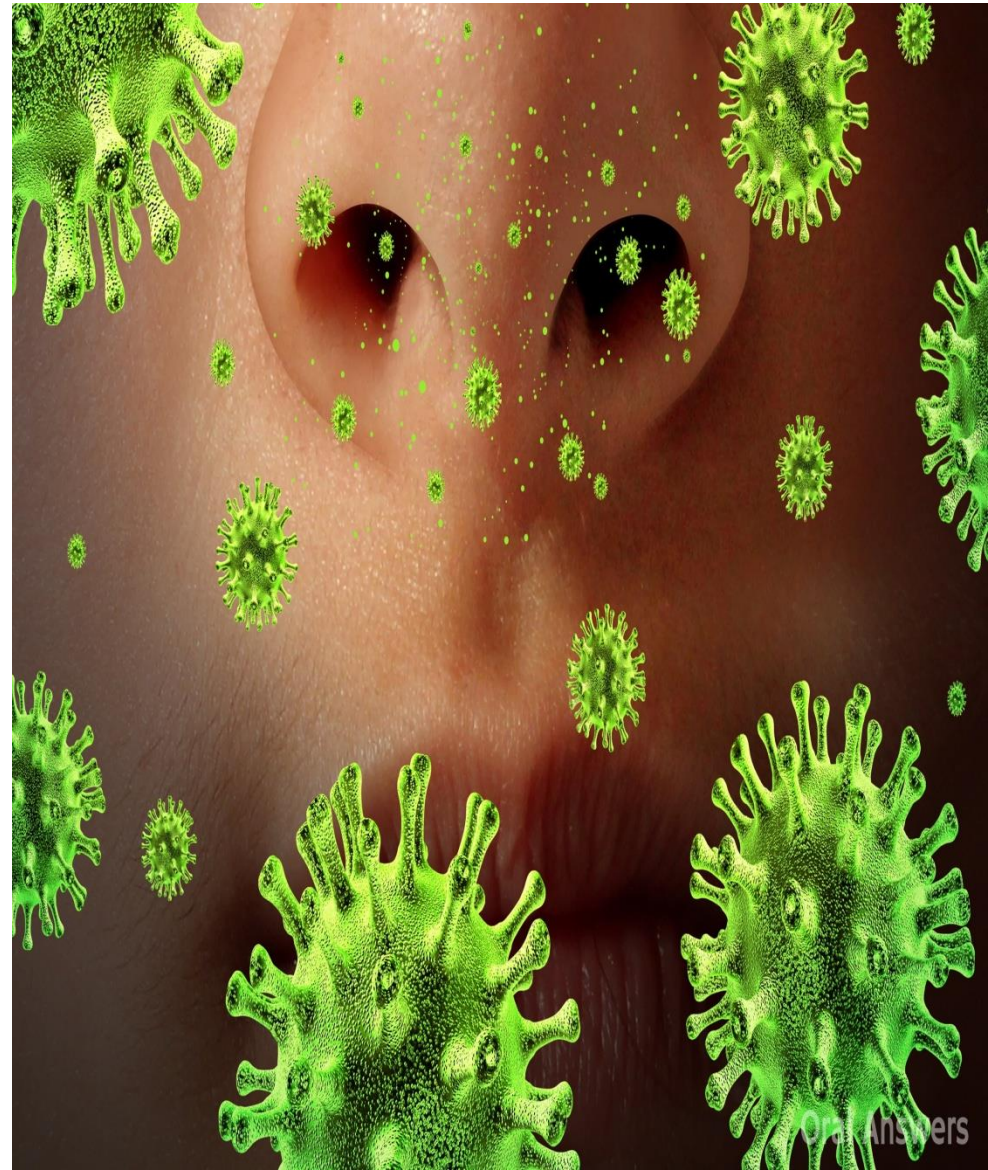
- Являются нежелательными спутниками течения БА
- Обострение снижает функциональный резерв легких пациентов, требует увеличения дозы ИГКС в базисной терапии и назначения системных стероидов, обладающих в том числе рядом побочных действий.

Обострение БА

- В отделениях неотложной помощи до 12% всех обращений - пациенты с обострением БА,
- из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и
- около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
- Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди больных БА достигает почти 7%.*
- *ФР

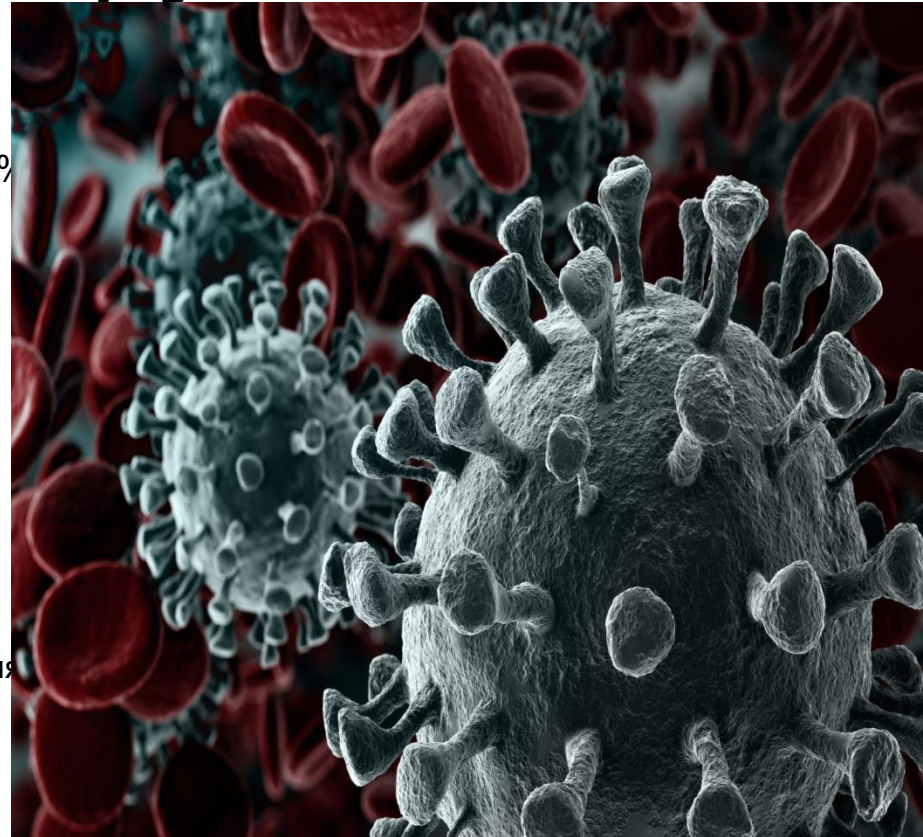
Респираторные вирусы

- Являются основными причинами обострений БА.



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.
- Больные БА входят в группу риска по заболеванию коронавирусной инфекцией и ее исходами поскольку они имеют общие с новой коронавирусной инфекцией органы-мишени.*



*Хлудова Л.Г. Бронхиальная астма и COVID-19// Астма и аллергия
– 2020. - № 1. – С. 3-5

Обострения БА

- представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение ПСВ и ОФВ₁.
- Скорость развития обострения БА может значительно варьировать у разных пациентов – от нескольких минут или часов до 10-14 дней, равно как и время разрешения обострения – от 5 до 14 дней.

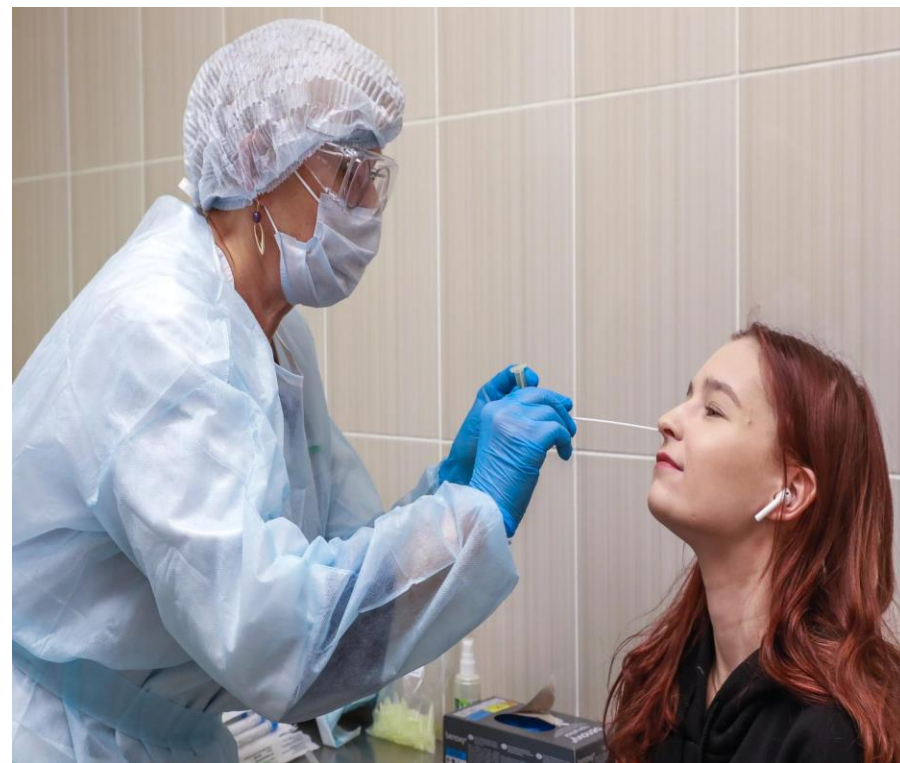
Дифференциальная диагностика обострения БА и присоединения к БА новой коронавирусной инфекции

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**; **потеря или снижение обоняния и вкуса** **нарастающая одышка**, некупируемая на фоне начала адекватной терапии обострения с использованием короткодействующих бронхолитиков в соответствии с рекомендациями по купированию обострения.

При аускультации – при обострении БА сухие свистящие хрипы и их динамика на фоне терапии, при +Covid-19 – симптоматика м.б. трудной для оценки

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



Своевременная диагностика COVID-19- пневмонии у больных БА

- SpO₂
- ЧД
- Уровень Т
- СРБ
- Ферритин
- КТ (или рентгенография ОГК)
- D-димер

Коморбидность БА с ожирением при COVID-19

Повышает негативное

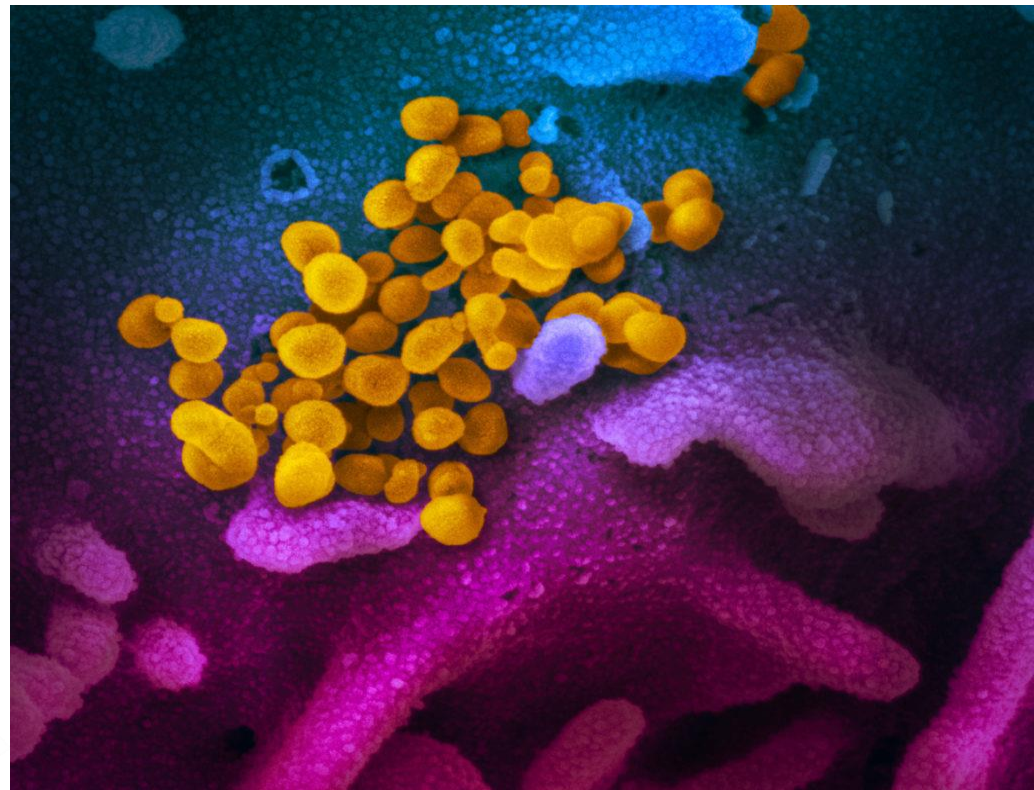
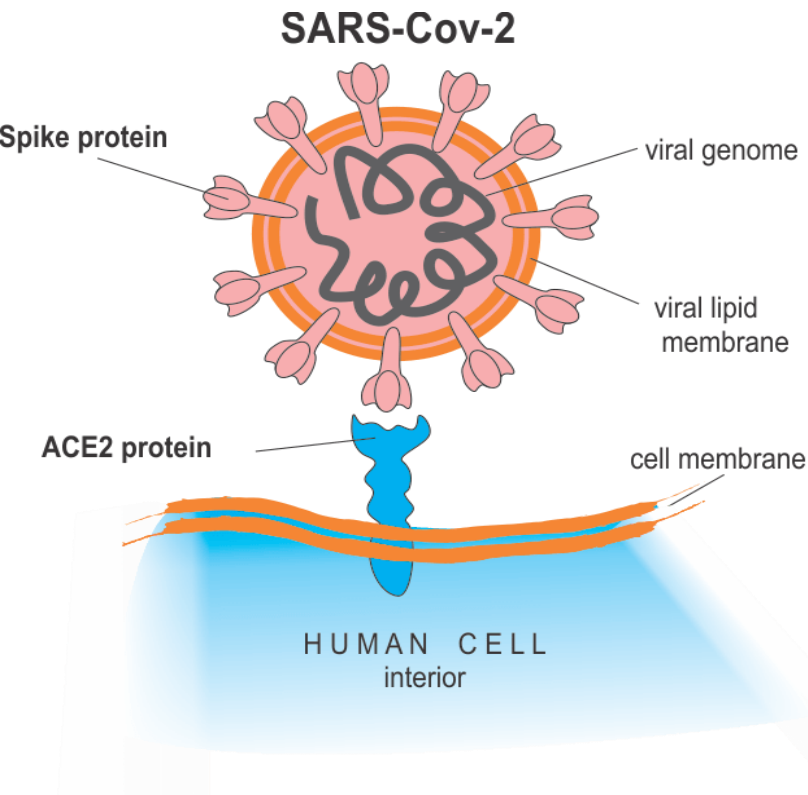
воздействие каждого из факторов
более чем вдвое:

- Увеличение активности системного воспаления за счет жировой ткани (соответствующий эндотип ИЛ-6/Th17)
- Нарушение механики дыхания.
- У таких больных повышена экспрессия рецепторов АПФ2, мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2) и CD127, при помощи которых SARS-CoV-2 проникает в клетку



Патогенез COVID-19

- Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2).
- Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с ACE-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку.



Основные патогенетические характеристики COVID-19

- «Цитокиновый шторм»
- специфическое поражение лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении),
- синдром гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома,
- нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания - ДВС).
- Основной орган-мишень – легкие.

Патогенетические звенья обострения БА

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

БА и COVID-19

- Цель исследования: изучить клиническое течение COVID-19 у больных БА
- Материал исследования – 13 пациентов с БА
- 3 клинических примера

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
- $SpO_2=94\%$, 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 06.01.2021



Результаты обследования

- 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 (6N)**;
- 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

- Проводилось согласно действующем протоколу
- респираторная поддержка т.к. SpO2 на воздухе падала до 86%, при дотации кислорода через концентратор – 93-97%,
- находилась до 14-16 час. в сутки в прональной позиции.
- При этом пациентка продолжала получать базисную терапию в виде комбинации будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки через доставочное устройство Турбухалер *.
- До 19.01 21 удерживалась субфебрильная температура тела, затем пациентка отметила уменьшение слабости, интенсивности кашля, уменьшение одышки, нормализацию температуры тела.
- ПЦР на обнаружение вируса SARS-CoV2 от 20.01.21 и 21.01.21 – отрицательная.

В связи с достижением критериев выписки:

- улучшение общего состояния
- температура тела 36,8оС
- Лейкоцитов 9,8х10⁹/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.

Клинический пример 2

Больная К., 65 лет.

06.09.2021 г. на амбулаторном приеме по поводу сезонного обострения БА в виде учащения приступов удушья в дневные и ночные часы, увеличение потребности в базисных препаратах, с приемом КДБА по требованию до 4-х раз в сутки, заложенность носа, периодически ринорею, чихание.

Диагноз БА с 21 г., в детстве – частые бронхиты. Отмечает обострения сезонные в августе-октябре ежегодно, а также при контакте с домашней пылью, котом.

Обследована в аллергологическом отделении ЛРКБ, выявлена сенсibilизация к аллергену клещей домашней пыли, библиотечной пыли, пыльцевым аллергенам амброзии, полыни, лебеды, подсолнечника, проходила курсы АСИТ.

Находится на базисном лечении: флутиказон 250 мкг/сальметерол 25 мкг через ДАИ, сальбутамол 100 мкг 2 вд при приступе удушья или затрудненного дыхания.

• 3 недели назад отметила кратковременный (в течение 2-х дней) подъем температуры до субфебрильных цифр 37,1-37,2 оС, умеренную заложенность носа, потерю обоняния и вкуса в течение 1 недели, слабость. К врачу не обращалась, самостоятельно принимала парацетамол, противовирусные и антигистаминные препараты, продолжала базисную терапию по поводу БА (флутиказон 250 мкг/сальметерол 25 мкг через ДАИ). По данным физикального обследования и спирометрии

• Клин. диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, ср. ст. тяжести, ф. легкого обострения, ДН I.

• С учетом эпид.ситуации при исследовании на SARS-Cov-2 от 18.09.21 IgM – 1,4; IgG -8,6.

Клинический пример 3

Больная З., 35 лет. Обратилась для консультации о возможности вакцинации COVID-19. Базисное лечение: будесонид 160/формотерол 4,5 мкг 2 вд. 2 раза в сутки, сальбутамол 100 мкг 2 вд по потребности (в н.вр. КДБА не использует)

Диагноз: Бронхиальная астма, смешанный вариант (ИЗ + аллергическая), ср. ст. тяжести, контролируемая. ДН 0. Сезонный аллергический ринит, сезонный аллергический конъюнктивит, ф. легкого обострения. Поливалентная сенсibilизация: к аллергенам клещей ДП, БП, ПП, пыльце полыни, лебедеды, амброзии, кукурузы, подсолнечника.

Эпизодов ОРВИ в течение последнего года не отмечала.

При исследовании на антитела к SARS-Cov-2

IgM- 0,8; IgG-13,0

- 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 IL-13), 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.

БА и COVID-19

В ряде исследований продемонстрирована положительная роль активации Th2-пути у пациентов с сочетанием БА и COVID-19:

- некоторые цитокины 2-го типа могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов;
- слизь, выстилающая эпителий, может служить физическим барьером, блокирующим вторжение вируса;
- рибонуклеазы, высвобождаемые активированными эозинофилами, могут действовать на вирусный геном;
- регулярное использование низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) может ослабить раннее воспаление дыхательных путей, вызываемое SARS-CoV-2*

- * COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management – Global Initiative for Asthma – GINA. Available from: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/> Accessed 2020 Jun 21.

Особенности БА и Covid-19

- Осторожные выводы доступной литературы* свидетельствуют, что у наблюдаемых больных БА объем поражения легочной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки в соответствии с временными методическими рекомендациями, 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.
- **Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? Allergy 2020; Jun;10.1111/all.14426
- 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.

- 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.

- **Меры снижения риска обострения БА**
АДЕКВАТНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ
ВАКЦИНАЦИЯ

Роль ИГКС в подавлении воспаления в дыхательных путях при БА

- 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* **
- В «Методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению Covid-19», в.12 от 21.09.2021 подчеркнута позитивная роль БУДЕСОНИДА в дозе 800 мкг 2 раза в день

*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.

** Riggioni C, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020 Jun;10.1111/ all.14449.

БА+ COVID-19

- При выявлении COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой, базисная терапия, в том числе топическими ГКС, должна сохраняться в том же объеме, что и до заболевания.
- Лечение обострений бронхиальной астмы проводится по общим правилам.
- Если пациент применял биологическую терапию, ему необходимо продолжение этого лечения, так как противопоказаний для введения препаратов иммунобиологической терапии нет.
- Небулайзерная терапия должна избегаться и применяться лишь по жизненным показаниям с соблюдением мер предосторожности распространения инфекции через аэрозоль, отказ от рутинного использования спирографии*

* (Врем метод рекоменд, версия 12 от 21.09.2021).

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.
4. Патогенез коронавирусной инфекции, независимо от коморбидных состояний, нуждается в дальнейшем тщательном изучении

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

