



Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19

А. А. ВИЗЕЛЬ¹, И. Ю. ВИЗЕЛЬ^{1,2}, М. К. САГЪДИЕВА³, Ф. Ф. ЯРКАЕВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

³ГАУЗ «Городская поликлиника № 10», г. Казань, РФ

⁴Министерство здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ 46 публикаций, посвященных применению ИГКС при COVID-19. Представлены как результаты исследований, так и их обсуждение специалистами. Показана целесообразность продолжения базисной терапии, включающей ИГКС, при возникновении COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Сопоставлен риск локального иммуносупрессивного действия ИГКС со способностью подавлять воспалительный процесс в начальном периоде COVID-19. Анализ публикаций свидетельствует о безопасности назначения ИГКС пациентам с COVID-19, а также целесообразности их применения на начальных этапах этого заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность

Для цитирования: Визель А. А., Визель И. Ю., Сагдиева М. К., Яркаева Ф. Ф. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 7-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-7-18>

The Use of Inhaled Glucocorticosteroids (ICS) during the COVID-19 Pandemic

A. A. VIZEL¹, I. YU. VIZEL^{1,2}, M. K. SAGDIEVA³, F. F. YARKAEVA⁴

¹Kazan State Medical University, Kazan, RF

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

³City Polyclinic no. 10, Kazan, RF

⁴Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, RF

ABSTRACT

The article analyzes 46 publications on the use of ICS for COVID-19. Both research results and their discussion by specialists are presented. The expediency of continuing basic therapy, including ICS, has been demonstrated in the event of COVID-19 in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The risk of local immunosuppressive action of ICS has been compared with the ability to suppress inflammation in the initial period of COVID-19. Analysis of the publications suggests that it is safe to prescribe ICS to patients with COVID-19 as well as it is advisable to use them in the initial stages of this disease.

Key words: novel coronavirus infection COVID-19, inhaled glucocorticosteroids, efficacy, safety

For citations: Vizel A. A., Vizel I. Yu., Sagdieva M. K., Yarkaeva F. F. The use of inhaled glucocorticosteroids (ICS) during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 7-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-7-18>

Для корреспонденции:
Визель Александр Андреевич
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:
Aleksandr A. Vizel
Email: lordara@inbox.ru

Новая вирусная инфекция COVID-19, вспыхнувшая в конце 2019 г., поставила перед медицинской наукой и практикой вопросы, ответы на которые требуют большого пула информации, реально позволяющего понять эффективность каждого из препаратов и путей их введения. COVID-19 нарушил стройную логику внедрения препаратов в практику, основанную на положениях доказательной медицины. Высокая контагиозность и значительная летальность поставили перед системами здравоохранения задачу реагировать быстро и эффективно [5]. Драматизм этого процесса можно отследить по временным методическим рекомендациям Минздрава России, над

которыми работали ведущие специалисты страны, равно как и по рекомендациям других стран [4]. Одним из таких меняющихся подходов было применение препаратов коры надпочечников как при системном, так и при ингаляционном введении. Этот путь можно отследить по анализу ситуации, который проведен исследователями из Великобритании. В первые месяцы пандемии предлагаемое лечение основывалось на анализе исследований эффективности кортикостероидов при вирусной пневмонии, вызванной другими типами вирусов, когда эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пришли к выводу об отсутствии целесообразности

использования гормонов для лечения COVID-19. На тот момент не существовало доказательств того, что при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусом *SARS-CoV-2*, окажется эффективным использование системных кортикостероидов [33]. Настораживало то, что применение системных глюкокортикостероидов до возникновения COVID-19 способствовало более тяжелому течению вирусной инфекции у пациентов с аутоиммунным гепатитом [15]. Однако в одном из первых больших исследований была показана целесообразность введения дексаметазона госпитализированным пациентам с прогрессированием процесса, который снижал смертность у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [39]. Иначе говоря, было определено временное «окно» для назначения системной гормональной терапии. Новая пандемия показала, насколько осторожно и критично следует относиться к первым впечатлениям от анализа исходов лечения ранее неизвестного заболевания. Примером тому служит вывод, сделанный аналитиками такой авторитетной группы, как OpenSAFELY (<https://www.opensafely.org>), о том, что использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) связано с худшими клиническими исходами COVID-19 [41]. Британские эксперты призвали быть осторожными с такими выводами. Во-первых, согласно данным анализа OpenSAFELY, пациенты, которые получали ИГКС, имели больше сопутствующих заболеваний, чем пациенты, не получавшие ИГКС, что является признанным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19, во-вторых, большинство пациентов с БА и ХОБЛ в этой когорте не умерли от COVID-19. Более того, они предположили, что применение ИГКС может быть целесообразно при COVID-19 по ряду причин. Во-первых, использование ИГКС у пациентов с риском острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) улучшает физиологические параметры, снижает уровни воспалительных маркеров и уменьшает вероятность развития ОРДС почти на 50%. Во-вторых, данные *in vitro* предполагают роль ИГКС в ингибировании репликации коронавирусов (включая *SARS-CoV-2*) в инфицированных эпителиальных клетках [17]. Авторы обсуждения ознакомились с этой работой за 6 мес. до ее публикации [42]. Исследование экспрессии генов АПФ2 и TMPRSS2 в мокроте пациентов с астмой показало снижение экспрессии этих рецепторов в присутствии ИГКС и ослабление рецепторов АПФ2 на моделях человека и мыши *in vitro* и *in vivo*. В первые дни развития COVID-19 происходит, с одной стороны, активная репликация вируса, но с другой – имеются доказательства развития ускоренного избыточного воспаления. В этот момент видится логичным подход, который бы не нарушал системную иммунную защитную реакцию организма, формирование

иммунитета, но снижал бы степень избыточного воспаления, которое при неблагоприятном течении переходит в так называемый цитокиновый шторм. В этом ключе британские авторы предположили, что ИГКС может играть двойную роль: во-первых, уменьшать воспалительный ОРДС-подобный ответ, затрагивающий меньшую часть пациентов с COVID-19; во-вторых, непосредственно подавлять репликации вируса. Публикуя свой материал еще в сентябре 2020 г., они написали, что «отвергать эту гипотезу как чепуху преждевременно» и сообщили об исследованиях ИГКС при COVID-19 во многих странах (NCT04416399, Великобритания; NCT04355637, Испания; NCT04193878, США; NCT04331470, Иран; NCT04377711, США; NCT04330586, Южная Корея) [33]. Несколько лет тому назад мы опубликовали обзор работ, посвященный применению ИГКС при ХОБЛ. Парадокс состоял в том, что эти препараты учащали случаи пневмонии, но снижали частоту обострений ХОБЛ и вероятность развития ОРДС при вирусных инфекциях [2], а применение ИГКС у больных туберкулезом на фоне этиотропной терапии было не только безопасным, но и благоприятно влияло на показатели внешнего дыхания [3].

Цель: анализ данных литературы о наблюдениях и клинических исследованиях применения ИГКС при COVID-19.

Методы сбора информации. Проведен поиск работ по ключевым словам COVID-19 и ИГКС в отечественной электронной библиотеке (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>), на электронном ресурсе PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и на сайте клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/>).

Результаты анализа данных литературы

ИГКС при развитии COVID-19 у пациентов с ХОБЛ и БА. Первоначально место ИГКС при COVID-19 было определено их применением при БА и ХОБЛ. Эксперты двух глобальных инициатив GINA и GOLD рекомендовали продолжать базисную терапию обоих заболеваний, включая ИГКС [18, 19]. Отечественная практика подтвердила правильность такого подхода [6, 44], более строгое соблюдение режимов базисной терапии, основанных на ИГКС / длительно действующих бета-2-адреномиметиках (ДДБА), привело к тому, что эти пациенты с БА реже посещали клиники и меньше использовали препараты экстренной помощи во время пандемии COVID-19 [46]. Проведенный в Корее анализ показал, что COVID-19 не приводил к более частому применению ИГКС пациентами с БА и ХОБЛ, а ИГКС не влияли на клинические исходы у пациентов с COVID-19 [11]. В отличие от этого, в Великобритании потребность в ИГКС в условиях пандемии значительно возросла до такой степени, что система здравоохранения испытывала перегрузку в снабжении этими препаратами, в частности беклометазоном, с мелкодисперсной доставкой по-

средством дозирующего аэрозольного ингалятора. Производители стероидных ингаляторов испытывали большую нагрузку, спрос на эти ингаляторы увеличился на 400%, что связывали прежде всего с тревогой пациентов за свое состояние и риск обострений в период пандемии COVID-19 [31].

Вопрос о применении ИГКС при БА и ХОБЛ в пандемию COVID-19 стал предметом дальнейшей дискуссии. Существует ряд парадоксов относительно их влияния на вирусные инфекции и частоту обострений, которые актуальны при рассмотрении использования ИГКС во время пандемии COVID-19. Отмечено, что распространенность хронических респираторных заболеваний среди пациентов с SARS и COVID-19 оказалась ниже, чем среди населения в целом. Использование ИГКС при ХОБЛ связывали с повышением риска инфекций верхних дыхательных путей, с более высокой распространенностью пневмонии и изменением микробиома легких, но не с изменением выявления респираторных вирусов. Только в одном обсервационном исследовании авторы метаанализа выявили в исследованиях *in vitro*, что кортикостероиды могут нарушать противовирусные врожденные иммунные ответы и что использование ИГКС приводит к замедлению выведения вируса, но в других работах ИГКС-ответ на вирусную инфекцию не менялся. Справедливо отмечено, что большинство исследований касалось риновирусов, а реакция на другие вирусы может быть иной. Авторы анализа отметили, что имеются данные, позволяющие предположить пользу ИГКС в борьбе с вирусными инфекциями при БА и ХОБЛ. Рассуждения вели к тому, что если пациенты во время пандемии из-за опасения иммуносупрессии и развития COVID-19 снижат дозу ИГКС, то риск обострения обструктивного заболевания увеличится. Хорошо известно, что примерно 40-60% обострений ХОБЛ и до 80% обострений астмы вызваны вирусными инфекциями, это позволяет предположить, что ИГКС должны снизить риск последующей воспалительной реакции и повреждения легких. *In vitro* кортикостероиды подавляли высвобождение цитокинов, вызванное риновирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, но в этом случае предварительное применение ИГКС было менее эффективным, чем непосредственно во время инфекции. У пациентов с COVID-19 кортикостероиды теоретически могут модулировать воспалительную реакцию и снижать риск развития ОРДС. Авторы обзора сделали заключение о том, что в условиях пандемии COVID-19 нет никаких доказательств в поддержку отмены ИГКС у пациентов, получавших эти препараты, или что их назначение может нанести вред [20].

В сентябре 2020 г. опубликован анализ данных Управления национальной статистики Великобритании за период с марта до мая 2020 г. 148 557 пациентов с ХОБЛ и 818 490 пациентов с БА, которые получали различные ингаляционные препараты.

Авторы установили, что пациенты с ХОБЛ, получавшие ИГКС, имели повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, по сравнению с теми, кому прописывались двойные бронхолитики (отношение рисков 1,39). Среди пациентов с БА повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, был у получавших высокие дозы ИГКС, тогда как те, кто получал низкую или среднюю дозу, такого не имели. Авторы сделали заключение о том, что исследование не подтвердило важную роль регулярного использования ИГКС в защите от смерти, связанной с COVID-19, среди лиц с БА или ХОБЛ. Данные о негативном влиянии ИГКС на повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, авторы соотнесли с неизмеримым искажением данных, связанным с тяжестью самого обструктивного заболевания, потребовавшего применения высоких доз ИГКС, и тяжестью течения трудно прогнозируемого COVID-19 [41]. В пользу того, что в интерпретации результатов этого исследования имеется искажение, высказались также ученые из Дании. Они отметили, что в этой работе были исходные различия в группах, в частности повышенный риск смерти без COVID у пациентов с ХОБЛ, получавших ИГКС, и потенциальные нескорректированные факторы, влияющие на результаты. Они подчеркнули, что ИГКС играют важную роль в лечении пациентов с БА и ХОБЛ. По этой причине назначение ИГКС следует продолжать в соответствии с действующими рекомендациями, результаты этого исследования не должны препятствовать отказу от ИГКС при наличии показаний [25]. Подобные результаты получены в большом мультицентровом анализе регистра АКТИВ, созданного по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов, включавшего 5 808 пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями. При первичном анализе авторы связали повышение риска летального исхода с применением ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Однако сам представленный материал и его обсуждение свидетельствовали о неоднозначности такого вывода. Так, среди пациентов с БА ИГКС получали 36,0%, причем 44,53% – среди госпитализированных и только 3,23% – среди амбулаторных. Группа с ХОБЛ была представлена госпитализированными пациентами, которые получали ИГКС только в 33,62% случаев. Авторы отметили неоднозначность и сложность интерпретации данных о приеме лекарственных препаратов госпитализированными и амбулаторными пациентами и запланировали анализ второго регистра [1]. Опасения относительно применения ИГКС при лечении пациентов с ХОБЛ в период пандемии COVID-19 были обусловлены также фактом, что у 192 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, включая отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в 41,2% случаев это было связано с наличием риновирусов и энтеровирусов и применением ИГКС [24]. Однако это исследование не было непосредственно связано с COVID-19.

На момент написания данного обзора сформировалось четкое понимание, что для проникновения коронавируса *SARS-CoV-2* (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2), возбудителя пандемии COVID-19, в клетку необходимо взаимодействие поверхностного шиповидного S-белка этого вируса с внеклеточным доменом мембранно-связанной формы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2). После сайт-специфичного гидролиза, осуществляемого локализованной в инфицируемой клетке трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2, вирусный S-белок специфично связывается с АПФ2, что является триггером проникновения вируса в клетку путем эндоцитоза. Подавление этого процесса с помощью препаратов, ингибирующих протеазу TMPRSS2 и нарушающих взаимодействие S-белка с АПФ2, позволяет предотвратить инфицирование и тем самым является перспективным подходом для лечения и профилактики COVID-19. В процессе инфицирования вирус, образуя комплекс с АПФ2, снижает количество АПФ2 на поверхности клеток, нарушает зависимость от АПФ2 физиологические процессы, и это является одной из причин ОРДС и сердечной недостаточности у больных COVID-19 [7]. Предполагается, что различия в экспрессии генов АПФ2 или TMPRSS2 в клетках мокроты у пациентов с астмой могут определять подгруппы с риском заболеваемости COVID-19. В связи с этим проанализирована экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2, а также ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) в клетках мокроты у 330 участников программы исследования тяжелой БА (SARP-3) и у 79 здоровых контрольных субъектов. Установлено, что среди пациентов с БА мужской пол, афроамериканская раса и сахарный диабет в анамнезе связаны с более высокой экспрессией АПФ2 и TMPRSS2. Использование ИГКС было связано с более низкой экспрессией АПФ2 и TMPRSS2, тогда как лечение триамцинолона ацетонидом не уменьшало экспрессию ни одного гена. Авторы отметили, что более низкая экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 при использовании ИГКС требует проспективного исследования использования ИГКС в качестве предиктора снижения восприимчивости к инфекции *SARS-CoV-2* и снижения заболеваемости COVID-19 [35].

В исследовании *in vitro* оценили влияние ИГКС на экспрессию АПФ2 в легких в культурах эпителиальных клеток дыхательных путей человека и *in vivo* на мышинных моделях введения ИГКС. Цель этого исследования – оценить эффект ИГКС после легочной экспрессии АПФ2-рецептора проникновения вируса *SARS-CoV-2*. Введение ИГКС ослабляло экспрессию АПФ2 в культурах эпителиальных клеток дыхательных путей от пациентов с ХОБЛ и у мышей с индуцированными эластазой изменениями, подобными ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ, получавшие ИГКС, также имели пониженную экспрессию АПФ2 в мокроте. Сделан вывод о том, что терапия

ИГКС при ХОБЛ снижает экспрессию рецептора входа *SARS-CoV-2* АПФ2 и этот эффект может способствовать изменению восприимчивости к COVID-19 у пациентов с ХОБЛ [17].

В исследовании DISARM (NCT02833480) 63 пациента с ХОБЛ получали комбинации формотерола/будесонида 12/400 мкг или салметерола/флутиказона пропионата 25/250 мкг 2 раза в день в течение 12 нед. Для получения материала бронхов проводилась трансбронхиальная браш-биопсия. Было показано, что комбинация ИГКС/ДДБА снижала экспрессию бронхиального эпителия генов АПФ2 и металлопротеиназы ADAM17, связанных с *SARS-CoV-2*, по сравнению с одним бронхолитиком длительного действия. Авторы отметили, что ингибирование ADAM17, по крайней мере частично, блокирует проникновение SARS-CoV в культивируемые эпителиальные клетки. Кроме того, ADAM17 играет решающую роль в передаче сигналов интерлейкина-6, который активируется при тяжелой форме COVID-19. В отсутствие каких-либо эпидемиологических доказательств того, что терапия ИГКС увеличивает тяжесть или смертность от COVID-19, они поддержали международный консенсус о том, что применение ИГКС у пациентов с ХОБЛ следует продолжать, если к тому есть клинические показания [32].

Австралийские ученые констатировали существенную разницу в риске осложнений от БА при COVID-19 в сравнении с опытом пандемии гриппа 2009 г., когда люди с астмой явно подвергались повышенному риску, по крайней мере, госпитализации. Пациенты с ХОБЛ и курящие люди, напротив, в нынешнюю пандемию оказались в большей степени подвержены риску неблагоприятных исходов. Курение стимулирует экспрессию рецептора АПФ2 в эпителии дыхательных путей, в то время как ИГКС снижают экспрессию АПФ2 при астме по сравнению с ХОБЛ. Отмечено, что пациенты с БА в некоторой степени защищены от инфекции *SARS-CoV-2*, что частично может быть связано со снижением уровня АПФ2 и воспаления 2-го типа или защитного эффекта от применения ИГКС [45].

Интересен результат оценки влияния тройной комбинации гликопиррония, фенотерола и будесонида на первичные культуры эпителиальных клеток человека и трахеи, которые инфицированы другим коронавирусом – HCoV-229E. Коронавирус 229E (HCoV-229E) является одной из причин простуды и обостряет ХОБЛ и БА. Результаты этой работы позволяют предположить, что гликопирроний, формотерол и комбинация гликопиррония, формотерола и будесонида частично ингибируют репликацию HCoV-229E, подавляя экспрессию рецептора и/или эндосомную функцию, и что эти препараты модулируют вызванное инфекцией воспаление в дыхательных путях [47]. Однако данная работа интересна как экстраполяция данных, поскольку COVID-19 вызывает другой коронавирус.

В США было обследовано 27 810 пациентов с ХОБЛ из реестра Кливлендской клиники COVID-19 в период с 8 марта по 16 сентября 2020 г. для оценки безопасности применения ИГКС. Среди пациентов с ХОБЛ с положительным тестом на COVID-19 ИГКС получали 44,1%, а с отрицательным – 47,2%. Среди пациентов с положительным тестом госпитализированы 28,8%. Получавшие и не получавшие ИГКС в стационаре не различались по частоте попадания в ОРИТ, эндотрахеальной интубации или смертности как при прямом сравнении, так и при многофакторной логистической регрессии. Авторы высказались в пользу продолжения назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ во время пандемии COVID-19 [43].

Использование ИГКС при COVID-19 у пациентов без БА и ХОБЛ

Использование ИГКС при новой коронавирусной инфекции имеет два аспекта – безопасно ли их применение с точки зрения снижения локальной резистентности к вирусу дыхательных путей, их влияние на течение уже развившегося вирусного заболевания. Безопасность их применения была показана в общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Южной Корее (44 968 человек с хроническими респираторными заболеваниями, протестированных на SARS-CoV-2). Будесонид, флутиказон, беклометазон и циклосонид назначались в 3,7; 8,9; 2,3; 0,6% от общего числа случаев соответственно. Многофакторный анализ не показал увеличения инфицирования при использовании ИГКС, более того, не было никакой связи между частотой инфицирования и назначенными дозами или типами ИГКС [29].

Циклесонид. В июне 2020 г. японские исследователи опубликовали три наблюдения применения ИГКС циклосонида у пациентов с паром «Diamond Princess» с поражением легких при COVID-19, успешно вылеченных с помощью ингаляций циклосонида. Обоснованием к его применению было намерение уменьшить местное воспаление с помощью ИГКС и подавить распространение вируса за счет противовирусной активности.

Первая пациентка (73 года) получала кислород через назальную канюлю, азитромицин/цефтриаксон, на фоне которых состояние ухудшилось, лопинавир/ритонавир также не уменьшил прогрессию поражения (по КТ), но вызвал диарею и изменения функции печени, и это лечение было отменено. Назначены ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день, и через 48 ч отмечено улучшение состояния и оксигенации. Через 4 дня ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным, на 7-й день было улучшение, подтвержденное КТ, на 8-й день она была выписана.

Второй пациент (78 лет) также был на назальной оксигенации, наряду с поражением легких (по КТ), у него был водянистый стул. Ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день были назначены

на 4-й день госпитализации (16-й день от первых симптомов), и улучшение наступило через 48 ч, доза была увеличена до 400 мкг 3 раза в день. На 5-й день лечения ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным.

Третья пациентка (67 лет) начала получать ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день на 4-й день госпитализации в связи с ухудшением клинической картины и десатурацией. Оксигенация и общее состояние также улучшились через 48 ч. На 11-й день лечения ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным и доза циклосонида была увеличена до 400 мкг 3 раза в день.

Авторы сделали заключение, что стандартная доза циклосонида для взрослых составляет 400 мг/день (400 мг один раз в день), а максимальная доза составляет 800 мг в день (400 мг 2 раза в день). Основываясь на времени репликации вируса 6-8 ч, они сочли, что частое введение высоких доз необходимо для достижения достаточного количества препарата в альвеолах. Кроме того, желательно продолжать лечение в течение примерно 14 дней или дольше после начала, чтобы избежать реактивации остаточного вируса и появления резистентного вируса. Поскольку вирус реплицируется в альвеолярных эпителиальных клетках, считается, что как можно более глубокий вдох усилит эффект. Основываясь на вышеприведенных соображениях и лекарственной форме, авторы предложили использовать эти дозы в качестве стандартных [23].

В США было проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) 3-й фазы (NCT04377711) для оценки безопасности и эффективности циклосонида (ДАИ) в дозе 160 мкг по 2 вдоха 2 раза в день (640 мкг/сут) в течение 30 дней для лечения негоспитализированных пациентов с симптоматическим течением COVID-19 в период с июня до ноября 2020 г. Авторы в качестве первичной конечной точки определили облегчение всех симптомов, связанных с COVID-19 (кашель, одышка, озноб, ощущение лихорадки, повторяющаяся дрожь с ознобом, мышечная боль, головная боль, боль в горле и новая потеря вкуса и запаха) к 30-му дню. Вторичные конечные точки включали последующие посещения отделения неотложной помощи или госпитализацию по причинам, связанным с COVID-19. Среднее значение срока достижения облегчения всех симптомов не отличалось от плацебо и составляло 19 дней, значимой разницы к 30-му дню также не было. Однако пациенты, которые получали циклосонид, значительно реже обращались в отделения неотложной помощи или были госпитализированы по причинам, связанным с COVID-19 (отношение шансов 0,18; 95%-ный ДИ 0,04-0,85). Ни один участник во время исследования не умер [12].

Будесонид. Эффективность будесонида при этой вирусной инфекции показана в открытом РКИ 2-й фазы в параллельных группах (стероиды при

COVID-19; STOIC; NCT04416399). Будесонид ингалировали посредством дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Турбухалер в дозе 400 мкг 2 раза в сутки и сравнивали с обычным лечением у взрослых. Лечение начинали в период от 1-го до 7-го дня после возникновения симптомов легкой формы COVID-19. Будесонид сократил время клинического выздоровления на один день по сравнению с группой обычного лечения (8 дней против 7 дней). Средняя доля дней с лихорадкой в первые 14 дней в группе будесонида составляла 2%, а в группе обычного лечения – 8%, в группе будесонида было меньше пациентов, у которых наблюдалась лихорадка в течение суток и более, потребность в жаропонижающих также была ниже (27% против 50%). Среднее изменение общего балла опросников простуды (CCQ) и InFLUenza (FLUPro) по температуре тела, сатурации и вирусной нагрузке SARS-CoV-2 за 14 дней было значительно лучше в группе будесонида по сравнению с группой обычного лечения. Насыщение крови кислородом и нагрузка SARS-CoV-2 между группами не различались. Будесонид был безопасен, и только 5 (7%) участников сообщили о побочных эффектах, которые прошли самостоятельно. Был сделан вывод о том, что раннее применение ингаляционного будесонида снизило вероятность потребности в срочной медицинской помощи и сократило время до выздоровления после раннего COVID-19 [37]. Этот вывод имел большой резонанс в публикациях, комментирующих исследование STOIC и подтверждающих целесообразность применения будесонида в начальной фазе COVID-19. Авторы подчеркивали, что исследование завершено досрочно ввиду убедительности положительного эффекта будесонида [14], аналогичные выводы сделали и немецкие авторы [28]. Исследователи из Индии отметили, что, поскольку системы здравоохранения во многих странах не выдерживают огромной нагрузки из-за роста числа случаев заболевания COVID-19, препарат, который бы снизил риск развития тяжелого течения болезни был бы огромным благом, и в этом плане результаты исследования STOIC очень обнадеживали – вдыхание будесонида, безопасное и простое вмешательство, снижало количество посещений больницы почти на 90% среди легких случаев COVID-19. В то же время авторы отметили, что в обеих группах было по 15% пациентов с БА, эффект будесонида мог быть связан с устранением гиперреактивности дыхательных путей у тех, кто уже находится в группе риска. Системные эффекты 800 мкг вдыхаемого будесонида минимальны, и было бы необычно ожидать уменьшения системного воспаления. К сожалению, в исследовании не были собраны данные о воспалительных маркерах для изучения этого аспекта [38]. Группа ведущих испанских исследователей акцентировали внимание на том, что применение будесонида в исследовании STOIC на ранних стадиях COVID-19 в суточной дозе 1 600 мкг привело

к снижению относительного риска обращения за неотложной помощью или госпитализации на 91%, ускорило клиническое выздоровление. Исследование впервые показало, что легкодоступное терапевтическое вмешательство было эффективным для предотвращения клинически значимого ухудшения состояния пациентов с COVID-19. В то же время авторы указали на потенциально важное ограничение, которое требует внимательного рассмотрения: исследование STOIC было прекращено досрочно из-за «воздействия национальных мер контроля пандемии и национальных правил приоритизации клинических исследований в Великобритании» и, как следствие, количество рандомизированных пациентов (146) было намного ниже, чем предполагалось первоначально (398). Хотя логистические условия, ограничивающие набор в исследование, понятны, в этой ситуации невозможно исключить потенциальную ошибку I типа, при которой *p*-значения могут быть недействительными. Чтобы устранить это потенциальное ограничение для независимой статистической оценки была использована имитация начальной загрузки виртуального исследования с тем же дизайном, первичной конечной точкой и продолжительностью, которая позволила достичь расчетной мощности исследования более 99% для опровержения нулевой гипотезы [8]. Другая группа испанских исследователей сочла, что основным выводом исследования является влияние будесонида на профилактику первичного события, определяемого как обращение за неотложной помощью в связи с COVID-19 (включая обращение в отделение неотложной помощи или госпитализацию). По их мнению, описание клинических состояний, приведших к неотложной терапии 11 пациентов (10 – в группе обычного лечения и 1 – в группе будесонида), которые достигли первичного результата, является неполным и несколько запутанным. На основании предоставленных данных можно сделать вывод, что только 5 пациентов, по-видимому, нуждались в срочной медицинской помощи из-за обострения COVID-19 (4 пациента с ухудшением дыхания и 1 – с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии). У еще 3 участников исходы вряд ли были связаны с COVID-19 (диабетический кетоацидоз, острое повреждение почек и подозрение на переломы ребер). Для 3 оставшихся пациентов никакой дополнительной информации о характере лечения не предоставлено. Они сочли необходимым более тщательный анализ этих 11 случаев, чтобы определить потенциальную пользу будесонида для снижения риска прогрессирования легкой формы COVID-19 [40]. Канадские ученые заметили, что открытый дизайн исследования оставляет результаты, сообщаемые пациентом, не лишены предвзятости. Досрочное прекращение исследования также снижает информативность результатов. Они сделали заключение о том, что, несмотря на полученный положительный результат от применения ИГКС

при COVID-19, преждевременно говорить о рутинном их использовании на ранних стадиях заболевания COVID-19 [27].

В другое многоцентровое открытое многопрофильное рандомизированное контролируемое адаптивное исследование PRINCIPLE, проведенное удаленно из центрального исследовательского центра и в центрах первичной медицинской помощи в Великобритании, включено 4 700 пациентов в возрасте 65 лет и старше или 50 лет и старше с сопутствующими заболеваниями (диабет, инсульт, ожирение, артериальная гипертензия, снижение иммунной защиты, включая химиотерапию), имевших симптомы COVID-19 в течение 14 дней, но которые не были госпитализированы. В этом исследовании пациенты были случайным образом распределены на получавших обычную помощь ($n = 1\ 988$), обычную помощь плюс ингаляционный будесонид (800 мкг два раза в день в течение 14 дней, $n = 1\ 073$) или другие виды лечения ($n = 1\ 639$), которых наблюдали в течение 28 дней. Техника использования ДПИ была подтверждена видео, присланным пациентом. Обычная терапия состояла в использовании антипиретиков и по показаниям антибиотиков. Получавшие будесонид имели выраженное превосходство по времени улучшения, о котором сообщали сами пациенты – 2,94 дня (95%-ный доверительный интервал 1,19–5,12) по сравнению с группой обычного лечения (11,8 дня, 10,0–14,1) и другой терапии (14,7 дня, 12,3–18,0). Частота госпитализаций или летальных исходов составила 6,8% в группе будесонида по сравнению с 8,8% в группе обычного лечения. У 2 участников в группе будесонида и у 4 в группе обычного лечения были госпитализации, не связанные с COVID-19. Сделано заключение о том, что вдыхание будесонида увеличивает время до выздоровления, повышает шансы снизить количество госпитализаций или смертей у людей с COVID-19 в популяции пациентов, которые подвержены более высокому риску осложнений [48]. Результаты исследования PRINCIPLE вызывают доверие, поскольку в нем также оценивали эффекты гидроксихлорохина, азитромицина, доксициклина, колхицина, фавипиравира и будесонида. Рутинное использование азитромицина и доксициклина для сокращения времени до выздоровления или риска госпитализации людей с подозрением на COVID-19 по итогам этого проекта не рекомендовано, ненадлежащее использование антибиотиков приводило к повышению устойчивости к противомикробным препаратам, поскольку использование азитромицина увеличилось во время пандемии в Великобритании [10, 36].

В исследовании, проведенном в Германии, в эксперименте на клетках Vero E6, инфицированных двумя штаммами SARS-CoV-2, было дозозависимое ингибирование SARS-CoV-2 будесонидом, которое сопоставимо между изученными штаммами вируса, при этом жизнеспособность клеток осталась неиз-

менной. Авторы констатировали, что результаты работы обнадеживают, поскольку они могут указывать на мультимодальный механизм действия будесонида против SARS-CoV-2 и COVID-19, однако они отметили, что результаты, полученные в первичной клеточной культуре или *in vivo*, могут различаться [21].

В национальной когорте из 6 267 лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в Дании 614 (9,8%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 677 (10,8%) умерли в течение 30 дней (исследование EUPAS35897). Установлено, что среди получавших будесонид, в сравнении с другими ИГКС и не получавшими ИГКС в когорте больных COVID-19, отмечено значимое снижение риска поступления в ОРИТ и смерти. Эти данные дополнили РКИ STOIC, в котором была меньшая когорта больных, что не позволило оценить влияние на частоту госпитализаций или смертность в ОИТ. Результаты свидетельствовали именно в пользу будесонида, поскольку при анализе всех ИГКС вместе эффект не подтвердился [22].

В Саудовской Аравии было проведено многоцентровое когортное исследование тяжелобольных пациентов в возрасте ≥ 18 лет с COVID-19, получавших ИГКС/ДБА с марта 2020 г. до марта 2021 г. После выравнивания по ключевым критериям сопоставлены 130 пациентов. У пациентов, получавших ИГКС, была значимо ниже 30-дневная смертность, но внутрибольничная летальность, дни без искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре не были статистически значимыми между двумя группами [9].

На сайте клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331054?cond=NCT04331054&draw=2&rank=1>) зарегистрировано и начато клиническое исследование «Protective Role of Inhaled Steroids for COVID-19 Infection (INHASCO)», целью которого является сравнение времени до клинического улучшения у пациентов, получающих стандартную помощь, связанную с комбинацией будесонид/формотерол, или только стандартную помощь. Его разработка была основана на гипотезе о том, что ингаляционная стероидная терапия и бета-2-адренергические агонисты длительного действия, широко назначаемые пациентам с астмой, также могут иметь местный защитный эффект против коронавирусной инфекции даже у пациентов без астмы. В этом исследовании, анонсированном на сайте ВОЗ (<https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-001306-35-FR>), комбинация будесонид/формотерол доставляется посредством ДАИ Рапихалер®, а не ДПИ, как это рекомендовано в методических рекомендациях МЗ РФ [4]. Результаты исследования пока не представлены.

Во Франции было запланировано открытое рандомизированное контролируемое исследование в двух параллельных группах местного интрана-

зального лечения будесонидом (орошение носа) в дополнение к обонятельной реабилитации в лечении потери обоняния у пациентов с COVID-19 без признаков тяжести и со стойкой гипосмией через 30 дней после появления симптомов (NCT04361474). Согласно представленному протоколу, в основной группе проводится орошение носа будесонидом и физиологическим раствором в каждую носовую полость утром и вечером в течение 30 дней в дополнение к обонятельной реабилитации 2 раза в день, а в контрольной группе – только орошение носа физиологическим раствором в дополнение к обонятельной реабилитации 2 раза в день. Критерием оценки станет процент пациентов с улучшением более чем на 2 балла по шкале ODORATEST после 30 дней лечения [13].

Наряду с публикациями исследований в литературе, отслеживается реакция других ученых на полученные результаты и выводы. Исследователи из Индии подтвердили целесообразность продолжения применения ИГКС при БА и ХОБЛ, но также, опираясь на результаты исследования STOIC и PRINCIPLE, а также на доказанное *in vitro* снижение репликации SARS-CoV-2 ингаляционными глюкокортикоидами, предположили, что раннее лечение ИГКС, такими как будесонид, будет эффективно и актуально для клинической практики при COVID-19. Ускорение выздоровления и сокращение количества госпитализаций пациентов с COVID-19 при использовании ингаляционного будесонида может снизить текущую нагрузку на системы здравоохранения, которая уже разрушена в большинстве развивающихся стран. Ингаляционный будесонид – простой, безопасный, хорошо изученный, широко доступный и недорогой ИГКС, который может оказаться решающим в легких случаях COVID-19. Кроме того, будесонид может дать медицинским работникам больше возможностей для лечения пациентов с COVID-19, тем более что он легко доступен в большинстве учреждений первичной медико-санитарной помощи и внесен в Список основных лекарственных средств ВОЗ. Более того, будесонид можно легко использовать даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями и потенциально ослабленных пожилых пациентов. Однако прежде чем включать будесонид в одобренную схему лечения и широко применять против SARS-CoV-2, его эффективность и безопасность должны быть установлены с использованием подходящей животной модели и клеточных линий [34].

В кратком сообщении из Шотландии отмечено, что ранее [17] наглядно было продемонстрировано на мышах, что вдыхание ИГКС снижает экспрессию рецептора входа SARS-CoV-2 АПФ2 через подавление

интерферона 1-го типа. Также обнаружено, что у 36 пациентов с ХОБЛ использование ИГКС снижало экспрессию АПФ2 по сравнению с пациентами, не использующими ИГКС, тогда как экспрессия АПФ2 повышена в культивируемых эпителиальных клетках бронхов пациентов с ХОБЛ и в свою очередь подавляется воздействием ИГКС. Они высказали мнение о том, что этот эффект может снизить восприимчивость пациентов с ХОБЛ к COVID-19. Комментируя результаты изучения пациентов когорты OpenSAFELY, они также предположили, что возможно пациенты, получавшие ИГКС, имели более тяжелое заболевание [30].

Ученые из Лондона предположили взвесить любые потенциально полезные эффекты ИГКС при COVID-19, такие как ослабление экспрессии АПФ2 и/или подавление воспаления, с одной стороны, и подавление ИГКС интерферона типа I, с другой, создает риск вторичных бактериальных инфекций. Анализируя данные OpenSAFELY, они указали: повышенный риск для пациентов с ХОБЛ при применении содержащей ИГКС терапии не достиг статистической значимости (ОШ 1,29; 95%-ный ДИ, 0,96-1,74), что позволяет предположить, что этот риск может быть связан именно с более тяжелым течением ХОБЛ. Это подтверждается анализом отрицательного контроля, показывающим увеличение числа смертей, не связанных с COVID-19, у пациентов с ХОБЛ, которым назначали ИГКС (1,23; 95%-ный ДИ 1,08-1,40). Таким образом, неизмеренная тяжесть заболевания может быть важным фактором, влияющим на результаты анализа OpenSAFELY. Ответ на этот вопрос смогут дать только РКИ [16].

На момент написания данного обзора доступны результаты четырех РКИ с более чем 3 000 участниками, которые свидетельствуют о том, что ИГКС могут привести к более раннему клиническому улучшению и снижению частоты госпитализаций у пациентов с легкой формой COVID-19, в то время как 9 текущих РКИ, как ожидается, предоставят больше доказательств для использования ИГКС при COVID-19 [26].

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что имеющиеся на текущий момент данные о применении ИГКС при COVID-19 однозначно обосновывают их применение при БА и ХОБЛ (по показаниям) и дают надежду на снижение тяжести течения COVID-19 при их применении на ранних этапах заболевания. Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования позволят сформировать окончательную позицию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Кардиология. - 2021. - Т. 61, № 9. - С. 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Визель А., Визель И., Гизатуллина Э. Пневмония у больных ХОБЛ, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды // Врач. - 2017. - № 1. - С. 17-23.
3. Визель А. А., Яушев М. Ф., Халфиев И. Н. Применение ингаляционного стероида ингакорта в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких // Пульмонология. - 2000. - № 1. - С. 31-34.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 13.1 (09.11.2021): 209-2010.
5. Гудима Г. О., Хаитов Р. М., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. - 2021. - Т. 42, № 3. - С. 198-210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
6. Фомина Д. С., Сердотецкова С. А., Иванова М. С., Белевский А. С., Княжеская Н. П., Лунцов А. В., Чернов А. А. Ведение пациентов с COVID-19 и бронхиальной астмой: обзор литературы и клинический опыт авторов // Практическая пульмонология. - 2020. - № 2. - С. 3-15.
7. Шпаков О. А. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2020. - Т. 106, № 7. - С. 795-810.
8. Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19 // *Lancet Respir Med.* - 2021. - Vol. 9, № 7. - P. 682-683. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5.
9. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Aamer K., Al Shaya O., Al Shaya A., Alsaeedi A. S., Alhubaishi A., Altebainawi A. F., Al Harthi A., Albelwi S., Almutairi R., Alsubaie N., Alsallum A., Korayem G. B., Alfahed A., Kensara R., Altebainawi E. F., Alenezi R. S., Alsulaiman T., Al Enazi H., Vishwakarma R., Al Dabbagh T., Bakhsh U., Al Ghamdi G. The Role of inhaled corticosteroids (ICS) in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, cohort study // *J. Intens. Care Med.* - 2021. - Nov 10:8850666211053548. doi: 10.1177/08850666211053548.
10. Butler C. C., Yu L. M., Dorward J., Gbinigie O., Hayward G., Saville B. R., Van Hecke O., Berry N., Detry M. A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Djukanovic R., Gadola S., Kirkpatrick J., de Lusignan S., Ogburn E., Evans P. H., Thomas N. P. B., Patel M. G., Hobbs F. D. R. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet Respir. Med.* - 2021. - Vol. 9, № 9. - P. 1010-1020. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00310-6.
11. Choi J. C., Jung S. Y., Yoon U. A., You S. H., Kim M. S., Baek M. S., Jung J. W., Kim W. Y. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: A Nationwide Cohort Study // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 11. - P. 3406. doi: 10.3390/jcm9113406.
12. Clemency B. M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C. G., Phipatanakul W., Koster D. J., Blaiss M. S. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* - 2021 Nov 22. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6759. Epub ahead of print.
13. Daval M., Corré A., Palpacuer C., Housset J., Poillon G., Eliezer M., Verillaud B., Slama D., Ayache D., Herman P., Jourdaine C., Hervé C., El Bakkouri W., Salmon D., Hautefort C. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* - 2020. - Vol. 21, № 1. - P. 666. doi: 10.1186/s13063-020-04585-8.
14. Ebell M. H. Inhaled budesonide reduces the risk of emergency department evaluation or hospitalization in early COVID-19 // *Am. Fam. Physician.* - 2021. - Vol. 104, № 2. - P. 207-208. PMID: 34383442.
15. Efe C., Lammert C., Taşçılar K., Dhanasekaran R., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Calışkan A. R., Peralta M., Gerussi A., Massoumi H., Catana A. M., Purnak T., Rigamonti C., Gomez Aldana A. J., Khakoo N., Nazal L., Frager S., Demir N., Irak K., Melekoğlu Ellik Z., Kacmaz H., Balaban Y., Atay K., Eren F., Alvares-da-Silva M. R., Cristoferi L., Urzua A., Eşkanan T., Magro B., Snijders R.,
1. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2). *Kardiologia*, 2021, vol. 61, no. 9, pp. 20-32. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Vigel A., Vigel I., Gizatullina E. Pneumonia in COPD patients receiving inhaled glucocorticosteroids. *Vrach*, 2017, no. 1, pp. 17-23. (In Russ.)
3. Vigel A.A., Yaushev M.F., Khalfiev I.N. The use of the inhaled steroid of Ingacort in treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2000, no. 1, pp. 31-34. (In Russ.)
4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (2019-nCoV) Versiya 13.1 (09.11.2021): 209-2010.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (2019-nCoV). Version 13.1 (09.11.2021): 209-2010].
5. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198-210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
6. Fomina D.S., Serdotetskova S.A., Ivanova M.S., Belevskiy A.S., Knyazhetskaya N.P., Luntsov A.V., Chernov A.A. Management of patients with concurrent COVID-19 and bronchial asthma: literature review and clinical experience of the authors. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 2, pp. 3-15. (In Russ.)
7. Shpakov O.A. Type 2 angiotensin-converting enzyme as a molecular mediator of cell infection by SARS-CoV and SARS-CoV-2 viruses. *Rossiyskiy. Fiziologicheskij. Journal Im. I.M. Sechenova*, 2020, vol. 106, no. 7, pp. 795-810. (In Russ.)
8. Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. 682-683. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5.
9. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Aamer K., Al Shaya O., Al Shaya A., Alsaeedi A.S., Alhubaishi A., Altebainawi A.F., Al Harthi A., Albelwi S., Almutairi R., Alsubaie N., Alsallum A., Korayem G.B., Alfahed A., Kensara R., Altebainawi E.F., Alenezi R.S., Alsulaiman T., Al Enazi H., Vishwakarma R., Al Dabbagh T., Bakhsh U., Al Ghamdi G. The Role of inhaled corticosteroids (ICS) in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, cohort study. *J. Intens. Care Med.*, 2021, Nov 10:8850666211053548. doi: 10.1177/08850666211053548.
10. Butler C.C., Yu L.M., Dorward J., Gbinigie O., Hayward G., Saville B.R., Van Hecke O., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Djukanovic R., Gadola S., Kirkpatrick J., de Lusignan S., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Hobbs F.D.R. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 9, pp. 1010-1020. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00310-6.
11. Choi J.C., Jung S.Y., Yoon U.A., You S.H., Kim M.S., Baek M.S., Jung J.W., Kim W.Y. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: A Nationwide Cohort Study. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 11, pp. 3406. doi: 10.3390/jcm9113406.
12. Clemency B.M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C.G., Phipatanakul W., Koster D.J., Blaiss M.S. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.*, 2021 Nov 22. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6759. Epub ahead of print.
13. Daval M., Corré A., Palpacuer C., Housset J., Poillon G., Eliezer M., Verillaud B., Slama D., Ayache D., Herman P., Jourdaine C., Hervé C., El Bakkouri W., Salmon D., Hautefort C. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2020, vol. 21, no. 1, pp. 666. doi: 10.1186/s13063-020-04585-8.
14. Ebell M.H. Inhaled budesonide reduces the risk of emergency department evaluation or hospitalization in early COVID-19. *Am. Fam. Physician.*, 2021, vol. 104, no. 2, pp. 207-208. PMID: 34383442.
15. Efe C., Lammert C., Taşçılar K., Dhanasekaran R., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Calışkan A.R., Peralta M., Gerussi A., Massoumi H., Catana A.M., Purnak T., Rigamonti C., Gomez Aldana A.J., Khakoo N., Nazal L., Frager S., Demir N., Irak K., Melekoğlu Ellik Z., Kacmaz H., Balaban Y., Atay K., Eren F., Alvares-da-Silva M. R., Cristoferi L., Urzua A., Eşkanan T., Magro B., Snijders R.,

- Barutçu S., Lytvyak E., Miranda Zazueta G., Demirezer Bolat A., Aydın M., Heurgue-Berlot A., De Martin E., Ekin N., Yıldırım S., Yavuz A., Bıyık M., Castro Narro G., Kıyıcı M., Akyıldız M., Kahramanoğlu-Aksoy E., Vincent M., Carr R.M., Günşar F., Cerda Reyes E., Harputoğlu M., Aloman C., Gatselis N.K., Üstündağ Y., Brahm J., Chris Escajadillo Vargas N., Güzelbulut F., Ruiz Garcia S., Aguirre J., Anders M., Ratusnu N., Hatemi I., Mendizabal M., Floreani A., Fagioli S., Silva M., Idilman R., Satapathy S.K., Silveira M., Drenth J.P.H., Dalekos G.N., Assis D.N., Björnsson E., Boyer J.L., Yoshida E.M., Invernizzi P., Levy C., Montano-Loza A.J., Schiano T.D., Ridruejo E., Wahlin S. Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis // *Liver Int.* - 2021. - Nov 30. doi: 10.1111/liv.15121. Epub ahead of print.
16. Farne H., Singanayagam A. Reply // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 3. - P. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
17. Finney L. J., Glanville N., Farne H., Anisenco J., Fenwick P., Kemp S. V., Trujillo-Torralbo M. B., Loo S. L., Calderazzo M. A., Wedzicha J. A., Mallia P., Bartlett N. W., Johnston S. L., Singanayagam A. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 2. - P. 510-519.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068560; PMCID: PMC7558236.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org (Accessed: December, 2021).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2022 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December, 2021).
20. Halpin D. M. G., Singh D., Hadfield R. M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55 (2001009). doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
21. Heinen N., Meister T. L., Klöhn M., Steinmann E., Todt D., Pfaender S. Antiviral effect of budesonide against SARS-CoV-2 // *Viruses.* - 2021. - Vol. 13, № 7. - P. 1411. doi: 10.3390/v13071411.
22. Husby A., Pottegård A., Hviid A. Association between inhaled corticosteroid use and COVID-19 outcomes // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* - 2021. - Vol. 30, № 11. - P. 1486-1492. doi: 10.1002/pds.5345.
23. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases // *J. Infect. Chemother.* - 2020. - Vol. 26, № 6. - P. 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
24. Jang J. G., Ahn J. H., Jin H. J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2021. Vol. 7, № 16. - P. 1265-1273. doi: 10.2147/COPD.S306916.
25. Jordan A., Sivapalan P., Jensen J. U. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death? // *Breathe (Sheff).* - 2021. - Vol. 17, № 1. - P. 200275. doi: 10.1183/20734735.0275-2020.
26. Karampela I., Vallianou N. G., Tsilingiris D., Christodoulatos G. S., Muscogiuri G., Barrea L., Vitale G., Dalamaga M. Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence // *Panminerva Med.* - 2021. - Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Epub ahead of print.
27. Kareemi H., Rosenberg H., Yadav K. Is inhaled budesonide an effective treatment for patients with mild early symptoms of COVID-19? // *CJEM.* - 2021. - Vol. 23, № 5. - P. 611-612. doi: 10.1007/s43678-021-00154-3.
28. Kluge S., Nitschmann S., Scherer M. Inhalatives budesonid zur therapie bei COVID-19 [Inhaled budesonide in the treatment of COVID-19] // *Internist (Berl).* - 2021. - Vol. 62, № 8. - P. 887-889. German. doi: 10.1007/s00108-021-01071-4.
29. Lee S. C., Son K. J., Han C. H., Jung J. Y., Park S. C. Association between inhaled corticosteroid use and SARS-CoV-2 infection: A nationwide population-based study in South Korea // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* - 2021. - Nov 30. doi: 10.4046/trd.2021.0102. Epub ahead of print.
30. Lipworth B., Chan R., Kuo C. Inhaled corticosteroids and angiotensin converting enzyme-2 in COPD // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 3. - P. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
31. Mahase E. COVID-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. // *BMJ.* - 2020. - № 369. - P.m1393. doi: 10.1136/bmj.m1393.
32. Milne S., Li X., Yang C. X., Leitao Filho F. S., Hernández Cordero A. I., Yang C. W. T., Shaipanich T., van Eeden S. F., Leung J. M., Lam S., Sin D. D. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from
- Eren F., Alvares-da-Silva M.R., Cristoferi L., Urzua Á., Eşkazan T., Magro B., Sniijders R., Barutçu S., Lytvyak E., Miranda Zazueta G., Demirezer Bolat A., Aydın M., Heurgue-Berlot A., De Martin E., Ekin N., Yıldırım S., Yavuz A., Bıyık M., Castro Narro G., Kıyıcı M., Akyıldız M., Kahramanoğlu-Aksoy E., Vincent M., Carr R. M., Günşar F., Cerda Reyes E., Harputoğlu M., Aloman C., Gatselis N.K., Üstündağ Y., Brahm J., Chris Escajadillo Vargas N., Güzelbulut F., Ruiz Garcia S., Aguirre J., Anders M., Ratusnu N., Hatemi I., Mendizabal M., Floreani A., Fagioli S., Silva M., Idilman R., Satapathy S.K., Silveira M., Drenth J.P.H., Dalekos G.N., Assis D.N., Björnsson E., Boyer J.L., Yoshida E.M., Invernizzi P., Levy C., Montano-Loza A.J., Schiano T.D., Ridruejo E., Wahlin S. Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int.*, 2021, Nov 30. doi: 10.1111/liv.15121. Epub ahead of print.
16. Farne H., Singanayagam A. Reply. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 3, pp. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
17. Finney L.J., Glanville N., Farne H., Anisenco J., Fenwick P., Kemp S.V., Trujillo-Torralbo M.B., Loo S.L., Calderazzo M.A., Wedzicha J.A., Mallia P., Bartlett N.W., Johnston S.L., Singanayagam A. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 2, pp. 510-519.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068560; PMCID: PMC7558236.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org (Accessed: December 2021).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2022 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December, 2021).
20. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55 (2001009). doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
21. Heinen N., Meister T.L., Klöhn M., Steinmann E., Todt D., Pfaender S. Antiviral effect of budesonide against SARS-CoV-2. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. 1411. doi: 10.3390/v13071411.
22. Husby A., Pottegård A., Hviid A. Association between inhaled corticosteroid use and COVID-19 outcomes. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2021, vol. 30, no. 11, pp. 1486-1492. doi: 10.1002/pds.5345.
23. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J. Infect. Chemother.*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
24. Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2021, vol. 7, no. 16, pp. 1265-1273. doi: 10.2147/COPD.S306916.
25. Jordan A., Sivapalan P., Jensen J.U. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death? *Breathe (Sheff)*, 2021, vol. 17, no. 1, pp. 200275. doi: 10.1183/20734735.0275-2020.
26. Karampela I., Vallianou N.G., Tsilingiris D., Christodoulatos G.S., Muscogiuri G., Barrea L., Vitale G., Dalamaga M. Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence. *Panminerva Med.*, 2021, Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Epub ahead of print.
27. Kareemi H., Rosenberg H., Yadav K. Is inhaled budesonide an effective treatment for patients with mild early symptoms of COVID-19? *CJEM*, 2021, vol. 23, no. 5, pp. 611-612. doi: 10.1007/s43678-021-00154-3.
28. Kluge S., Nitschmann S., Scherer M. Inhalatives budesonid zur therapie bei COVID-19 [Inhaled budesonide in the treatment of COVID-19]. *Internist (Berl)*, 2021, vol. 62, no. 8, pp. 887-889. German. doi: 10.1007/s00108-021-01071-4.
29. Lee S.C., Son K.J., Han C.H., Jung J.Y., Park S.C. Association between inhaled corticosteroid use and SARS-CoV-2 infection: A nationwide population-based study in South Korea. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2021, Nov 30. doi: 10.4046/trd.2021.0102. Epub ahead of print.
30. Lipworth B., Chan R., Kuo C. Inhaled corticosteroids and angiotensin converting enzyme-2 in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 3, pp. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
31. Mahase E. COVID-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ*, 2020, no. 369, pp. m1393. doi: 10.1136/bmj.m1393.
32. Milne S., Li X., Yang C.X., Leitao Filho F.S., Hernández Cordero A.I., Yang C.W.T., Shaipanich T., van Eeden S.F., Leung J.M., Lam S., Sin D.D. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from

- results from a randomised controlled trial // *Eur. Respir. J.* - 2021. - Vol. 58, № 1. - P. 2100130. doi: 10.1183/13993003.00130-2021.
33. Nicolau D. V., Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 9. - P. 846-847. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30314-3.
34. Patel S. K., Kumar R., Rana J., Agrawal A., Singh A., Kumar A. Budesonide: A promising candidate therapeutic for early COVID-19 // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. - 2021. - № 68. - P. 102605. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102605.
35. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C. L., Montgomery M. T., Woodruff P. G., Mauger D. T., Erzurum S. C., Johansson M. W., Denlinger L. C., Jarjour N. N., Castro M., Hastie A. T., Moore W., Ortega V. E., Bleecker E. R., Wenzel S. E., Israel E., Levy B. D., Seibold M. A., Fahy J. V. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202, № 1. - P. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
36. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet*. 2021. - Mar 20. - № 397 (10279). - P. 1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
37. 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. - Vol. 9, № 7. - P. 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
38. Rathi S., Ish P., Kalantri A., Kalantri S. Inhaled budesonide for mild COVID-19. Is there more to it than just airways? // *Adv. Respir. Med.* - 2021. - Vol. 89, № 5. - P. 552-553. doi: 10.5603/ARM.a2021.0082.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W. S., Emberson J. R., Mafham M., Bell J. L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L. C., Faust S. N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J. K., Haynes R., Landray M. J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* - 2021. - Vol. 25, № 384 (8). - P. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
40. San-Juan R., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Aguado J. M. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19 // *Lancet Respir. Med.* - 2021. - Vol. 9, № 7. - P. e58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00211-3.
41. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B., Morton C. E., Bhaskaran K., Brown J. P., Rentsch C. T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H. J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H. I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A. Y. S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S. J. W., Quint J., Smeeth L., Douglas I. J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 11. - P. 1106-1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
42. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B., Morton C. E., Bhaskaran K., Brown J. P., Rentsch C. T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H. J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H. I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A. Y. S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S. J. W., Quint J., Smeeth L., Douglas I. J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis // *MedRxiv*. - 2020; published online June 20. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20135491v1> (preprint).
43. Sen P., Majumdar U., Zein J., Hatipoğlu U., Attaway A. H. Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: An analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 registry // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16, № 6. - P. e0252576. doi: 10.1371/journal.pone.0252576.
44. Starshinova A., Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Zinchenko U., Dovgalyk I., Kudlay D., Glushkova A. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: a comprehensive review // *Life*. - 2021. - Vol. 11, № 8. - P. 753.
45. Wark P. A. B., Pathinayake P. S., Eapen M. S., Sohal S. S. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights // *Eur. Respir. J.* 2021. - Vol. 58, № 2. - P. 100920. doi: 10.1183/13993003.00920-2021.
46. Xiong R., Zhao Z., Lu H., Ma Y., Zeng H., Chen Y. Asthma patients benefit more than chronic obstructive pulmonary disease patients in the coronavirus disease 2019 pandemic // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2021. - № 8. - P. 709006. doi: 10.3389/fmed.2021.709006.
- a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 1, pp. 2100130. doi: 10.1183/13993003.00130-2021.
33. Nicolau D.V., Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. 846-847. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30314-3.
34. Patel S.K., Kumar R., Rana J., Agrawal A., Singh A., Kumar A. Budesonide: A promising candidate therapeutic for early COVID-19. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2021, no. 68, pp. 102605. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102605.
35. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Johansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israel E., Levy B.D., Seibold M.A., Fahy J.V. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 1, pp. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
36. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 2021, Mar 20, no. 397 (10279), pp. 1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
37. 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, vol. 9, no. 7, pp. 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
38. Rathi S., Ish P., Kalantri A., Kalantri S. Inhaled budesonide for mild COVID-19. Is there more to it than just airways? *Adv. Respir. Med.*, 2021, vol. 89, no. 5, pp. 552-553. doi: 10.5603/ARM.a2021.0082.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 25, no. 384(8), pp. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
40. San-Juan R., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Aguado J.M. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. e58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00211-3.
41. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B., Morton C.E., Bhaskaran K., Brown J.P., Rentsch C.T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A.Y.S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S.J.W., Quint J., Smeeth L., Douglas I.J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 11, pp. 1106-1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
42. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B., Morton C.E., Bhaskaran K., Brown J.P., Rentsch C.T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A.Y.S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S.J.W., Quint J., Smeeth L., Douglas I.J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *MedRxiv*, 2020; published online June 20. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20135491v1> (preprint).
43. Sen P., Majumdar U., Zein J., Hatipoğlu U., Attaway A.H. Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: An analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 registry. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0252576. doi: 10.1371/journal.pone.0252576.
44. Starshinova A., Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Zinchenko U., Dovgalyk I., Kudlay D., Glushkova A. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: a comprehensive review. *Life*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 753.
45. Wark P.A.B., Pathinayake P.S., Eapen M.S., Sohal S.S. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 2, pp. 100920. doi: 10.1183/13993003.00920-2021.
46. Xiong R., Zhao Z., Lu H., Ma Y., Zeng H., Chen Y. Asthma patients benefit more than chronic obstructive pulmonary disease patients in the coronavirus disease 2019 pandemic. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, no. 8, pp. 709006. doi: 10.3389/fmed.2021.709006.

47. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K., Shimotai Y., Momma H., Ichinose M., Kawase T. 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. – Vol. 58, № 3. – P. 155-168. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
48. Yu L. M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B. R., Gbinigie O., Van Hecke O., Ogburn E., Evans P. H., Thomas N. P. B., Patel M. G., Richards D., Berry N., Detry M. A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M. I., Barnes P. J., Russell R. E. K., Nicolau D. V. Jr., Ramakrishnan S., Hobbs F. D. R., Butler C. C. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10303. – P. 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
47. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K., Shimotai Y., Momma H., Ichinose M., Kawase T. 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, vol. 58, no. 3, pp. 155-168. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
48. Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O., Van Hecke O., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Richards D., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M.I., Barnes P.J., Russell R.E.K., Nicolau D.V.Jr., Ramakrishnan S., Hobbs F.D.R., Butler C.C. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10303, pp. 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Визель Александр Андреевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: lordara@inbox.ru
orcid.org/0000-0001-5028-5276
SPIN-код: 5918-5465
Author ID: 195 447

Визель Ирина Юрьевна
доктор медицинских наук,
профессор РАЕ,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: tatpulmo@mail.ru
orcid.org/0000-0002-8855-8177
SPIN-код: 6000-3813
Author ID: 246946

Сагдиева Мария Константиновна
ГАОУЗ «Городская поликлиника № 10»,
врач-терапевт участковый.
420066, г. Казань, ул. Бондаренко, д. 4А.
Тел.: +7 (843) 523-88-02.
E-mail: mariaselemeneva@gmail.com

Яркаева Фариды Фатыховна
Министерство здравоохранения Республики Татарстан,
доктор фармацевтических наук, заместитель министра
здравоохранения Республики Татарстан.
4420043, г. Казань, ул. Вишневого, д. 59 (Управление по
фармации и медтехнике Министерства здравоохранения
Республики Татарстан).
Тел.: +7 (843) 233-34-00.
E-mail: farida.yarkaeva@tatar.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University,
49, Butlerova St.,
Kazan, 420012.

Aleksandr A. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: lordara@inbox.ru
orcid.org/0000-0001-5028-5276
SPIN-code: 5918-5465
Author ID: 195,447

Irina Yu. Vizel
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Russian Academy of Natural History,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: tatpulmo@mail.ru
orcid.org/0000-0002-8855-8177
SPIN-code: 6000-3813
Author ID: 246946

Maria K. Sagdieva
City Polyclinic no. 10,
District General Practitioner.
4A, Bondarenko St., Kazan, 420066.
Phone: +7 (843) 523-88-02.
Email: mariaselemeneva@gmail.com

Farida F. Yarkaeva
Ministry of Health of the Republic of Tatarstan,
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Deputy Minister of Health of the Republic of Tatarstan.
59, Vishnevskogo St., Kazan, 4420043.
(Directorate of Pharmacy and Medical Equipment
of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan).
Phone: +7 (843) 233-34-00.
Email: farida.yarkaeva@tatar.ru

Поступила 3.12.2021

Submitted as of 3.12.2021