

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Любимова Е. В. ¹,

Савлевич Е. Л., ^{2,3}

Зурочка А. В., ^{4,5}

Митрофанова Е. С. ⁶

¹ ООО «ЛОР клиника», г. Екатеринбург, Россия.

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

³ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ.

⁴ ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия.

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный
университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск,
Россия.

⁶ Академия постдипломного образования ФГБУ "Федеральный научно-
клинический центр специализированных видов медицинской помощи и
медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства", г.
Москва, Российская Федерация.

A RELATION BETWEEN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS (CRS_wNP) AND COVID-19 COURSE

Lyubimova E. V. ^a,

Savlevich E. L. ^{b, c},

Zurochka A. V. ^{d, e},

Mitrofanova E. S. ^f

^a LLC «LOR clinic», Yekaterinburg, Russia.

^b Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia.

^c Moscow regional research clinical Institute M.F. Vladimirsky. Moscow, Russia.

^d Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

^e South Ural State University (national research university)”, Chelyabinsk, Russia.

^f Academy of Postgraduate Education of the «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency»; Moscow, Russian Federation.

Резюме

Обзор посвящен влиянию хронического риносинусита (ХРС) на восприимчивость вируса SARS-CoV-2 и течения заболевания COVID-19. Гетерогенность ХРС, подразделяющегося на ХРС без полипов и полипозный риносинусит (ПРС), определяется разными типами воспалительного ответа, лежащего в основе этих заболеваний. При эозинофильном ПРС гиперсекреция интерлейкинов (IL)-4, IL-5 и IL-13 снижает выработку основных факторов клеточного тропизма к SARS-CoV-2 рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE)-2, что должно уменьшать риск инфицирования. При нейтрофильном ПРС или ХРС без полипов преобладают иммунные реакции 1 типа, с активацией Th-1 клеток, гиперсекрецией интерферона (IFN)- γ и фактора некроза опухоли (TNF)- α , что повышает экспрессию ACE2. Но есть такие данные, что гипоксемия и поражение легочной системы у пациентов с ПРС не отличались от пациентов с ХРС без полипов. Противоречия в литературе могут быть связаны с различиями в доступности медпомощи, лечения бронхиальной астмы (БА), частотой ПЦР-тестирования. Такая же ситуация по влиянию использования местных или системных глюкокортикостероидов (ГКС) на риск заражения SARS-CoV-2. Одни считают, что ГКС могут увеличивать тяжесть и смертность пациентов при развитии COVID-19, вероятно, за счет снижения факторов местного врожденного иммунного ответа слизистой оболочки. По другим данным ГКС могут оказывать защитное действие, снижая экспрессию ACE2 в тканях носа, или взаимосвязь предшествующего приема системных или топических ГКС с заболеваемостью COVID-19 и частотой лечения в отделении интенсивной терапии отсутствует. Биологическая терапия ПРС и БА моноклональными антителами не увеличила риск тяжелой формы и смертности при COVID-19, и хотя данных на текущий момент немного, авторы рекомендуют не прерывать

это лечение во время эпидемии, также как и прием блокаторов лейкотриеновых рецепторов, которые могут дополнительно ингибировать основную протеазу (M_{pro}) вируса SARS-CoV-2. Хотя согласно международным документам по лечению COVID-19, биопрепараты, применяемые при ПРС и БА, должны отменяться до полного выздоровления пациента. Проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) следует прервать при заражении SARS-CoV-2 из-за увеличения Th-1 ответа и вероятности развития тяжелого течения COVID-19.

У перенесших COVID-19 пациентов сохраняются нарушения в иммунной системе что, возможно, может менять течение ХРС, и требует формирования другого подхода к лечению таких больных. В тоже время исследования таких больных пока не проводились. В мировой литературе постепенно накапливается информация по механизмам нарушений у таких больных, в том числе, с ХРС, что требует появления новых подходов к их терапии.

Ключевые слова: хронический риносинусит (ХРС), полипозный риносинусит (ПРС), COVID-19, SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ)-2, системные или топические глюкокортикостероиды (ГКС), частота госпитализации, биологическая терапия, постковидный синдром.

Abstract

The data on impact of chronic rhinosinusitis (CRS) on SARS-CoV-2 virus susceptibility and COVID-19 course were reviewed. CRS heterogeneity is determined by different types of inflammatory response. A heterogeneous CRS is divided into CRS without polyps and with nasal polyps (CRSwNP) is accounted for by diverse underlying immune responses. Hypersecretion of interleukins (IL)-4, IL-5, IL-13 in eosinophilic CRSwNP downmodulates angiotensin-converting enzyme (ACE)-2 receptor expression that should reduce SARS-CoV-2 infection risk because ACE2 is a main cellular tropism factor for SARS-CoV-2. In neutrophilic CRS type 1 immune response predominates, with activation of Th-1 cells, hypersecretion of interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α to increase ACE2 expression. However, another data also show that hypoxemia level and pulmonary system damage did not differ between patients with CRS and CRS without polyps. Literature contradictions may be related to differences in availability of medical care, treatment of bronchial asthma (BA) as well as coverage of PCR testing.

Regarding use of local or systemic glucocorticosteroids (GCS) effect on SARS-CoV-2 infection risk, some authors believe that GCS may increase COVID-19 severity and mortality, probably by downmodulating local innate immune response factors. According to other data, GCS may reduce ACE2 expression, or there is no relationship between previous GCS use, the incidence of COVID-19 and the frequency of treatment in the intensive care unit. Biological therapy of CRSwNP and BA with monoclonal antibodies did not aggravate COVID-19 severity and mortality risk. Although such data are currently limited, authors recommend not to interrupt such treatment during the epidemic, as well as continue taking leukotriene receptor blockers that can further inhibit major protease (Mpro) of the SARS-CoV-2 virus. However, according to international guidelines on COVID-19 treatment, using CRSwNP and asthma biological therapy should be discontinued until the

patients recover completely. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) should be interrupted in the case of confirmed COVID-19 due to a probability of developing severe COVID-19. After COVID-19, disturbances in the immune system may persist and possibly change the course of CRS, therefore requiring to modify therapeutic approaches for such patients. At the same time, the worldwide literature has been gradually accumulating information on pathogenesis underlying alterations in such patients including those with CRS, which requires development of new therapeutic approaches.

Keywords: chronic rhinosinusitis (CRS), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme (ACE)-2, local or systemic glucocorticosteroid (GKC), frequency of hospitalization, biological therapy, post-COVID syndrome.

1 Введение

По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 7 июля 2024 года в мире было зарегистрировано 775 754 332 подтвержденных случаев COVID-19. Из них в Российской Федерации в период с 3 января 2020 по 7 июля 2024 года – 24 238 177 (3,12%), из которых смертельным исходом закончились 403 091 (1,66%) случаев [43]. SARS-CoV-2 первоначально считался инфекционным агентом, поражающим нижние дыхательные пути, поскольку COVID-19 проявлялся пневмонией, развитием респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности. Но достаточно быстро было выявлено одномоментное поражение верхних отделов респираторного тракта, симптомы которого в основном были лёгкой или средней степени тяжести. К ним относятся ринорея, заложенность носа, боль в горле, сухой или малопродуктивный кашель, внезапная anosmia или гипосмия [25]. Течение заболевания от бессимптомного до тяжелого с летальным исходом зависит не только от разной восприимчивости к патогену у каждого конкретного человека, но и от влияния сопутствующей патологии. Доказано, что у пациентов, особенно возрастной группы >60 лет, страдающих сахарным диабетом, ожирением, хронической патологией почек, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертонической болезнью, возрастает риск неблагоприятного прогноза по прогрессированию COVID-19 (высокий индекс коморбидности). Индивидуальная восприимчивость к SARS-CoV-2 обусловлена особенностями патогенеза заболевания, развитие которого начинается со взаимодействия выступающего на поверхности вируса спайкового белка S с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE)-2 [20]. Этому способствует белок трансмембранная протеаза серин (TMPRSS)-2, который расщепляет спайковый белок коронавируса на фрагменты S1 и S2, тем самым обеспечивая

28 проникновение вируса в клетку за счёт слияния клеточных мембран.
29 Следовательно, основным фактором клеточного тропизма является уровень
30 экспрессии ACE2 рецептора.

31 Реснитчатые и бокаловидные клетки эпителия полости носа и
32 околоносовых пазух, эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта,
33 голосовых складок, альвеолоциты II типа, а также энтероциты тонкой кишки,
34 перициты и эндотелиоциты демонстрируют самые высокие уровни ACE2,
35 напротив, его экспрессия не обнаружена в большинстве иммунных клеток,
36 включая CD4+T-клетки, макрофаги и В-клетки. Теоретически, в связи с такой
37 локализацией ACE2 рецепторов пациенты с хроническими заболеваниями
38 верхних и нижних дыхательных путей должны болеть чаще и тяжелее,
39 учитывая уже имеющуюся при этой патологии дисфункцию эпителиального
40 барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, бактериальную колонизацию
41 [4]. Однако, полученные в различных странах данные о заболеваемости
42 коронавирусной инфекцией пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС)
43 неоднозначны и крайне противоречивы. Возможно, особенно в отношении
44 пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС), это связано с разными типами
45 локального воспаления – неэозинофильным (нейтрофильным) и
46 эозинофильным [8].

47 В Китае определили, что неэозинофильный ПРС сопровождается
48 большей чувствительностью к инфекции SARS-CoV-2, чем эозинофильный
49 [40]. Это объясняется тем, что эозинофильный тип заболевания обычно связан
50 с воспалением Th-2 типа, опосредованным синтезирующимися в тканях
51 носовых полипов интерлейкинами (IL)-4, IL-5 и IL-13 [10], которые снижают
52 экспрессию ACE2 в эпителиоцитах полости носа, и, следовательно, могут
53 уменьшать риск инфицирования. В Японии провели исследование экспрессии

54 мРНК ACE2 при ПРС на фоне обострения сезонного аллергического ринита
55 (АР), вызванного пылью японского кедра. Ученые обнаружили, что средние
56 уровни экспрессии ACE2 при обострении АР не увеличились, поэтому
57 обострение респираторной аллергии не рассматривается ими как фактор риска
58 заражения SARS-CoV-2 [31].

59 Несмотря на то, что уровень эозинофилов крови не коррелирует с их
60 количеством в ткани носовых полипов [9], была найдена отрицательная
61 обратная связь между эозинофилией крови и экспрессией рецепторов ACE2 на
62 поверхности эпителиоцитов [18].

63 При нейтрофильном варианте гистологического строения полипов
64 полости носа преобладают иммунные реакции Th-1 типа, связанные с
65 интерфероном (IFN)- γ [33]. SARS-CoV-2 также активирует Th-1 клетки, а,
66 следовательно, приводит к гиперсекреции IFN- γ , фактора некроза опухоли
67 (TNF)- α . Эти белки увеличивают экспрессию ACE2, в результате чего
68 повышается восприимчивость к коронавирусу [36]. Поэтому местное
69 воспаление с повышенным содержанием IFN- γ у пациентов с ХРС может
70 увеличивать риск заражения SARS-CoV2 [41]. Следовательно, ХРС без
71 полипов и без сопутствующего АР может являться фактором риска заражения
72 SARS-CoV-2 и более тяжелого течения COVID-19 в отличие от пациентов с
73 ПРС или с ХРС при наличии сопутствующего АР [26]. Таким образом,
74 преобладание Th-1 или Th-2 типа локального иммунологического ответа в
75 слизистой оболочке полости носа может влиять на количество рецепторов
76 ACE2 и играть определенную роль в ухудшении состояния при SARS-CoV-2
77 инфекции.

78 Отмечено, что схожесть клинического проявления обострения ХРС и
79 лёгкого течения COVID-19 в виде гипосмии или аносмии, постоянного или

80 периодического характера выделений из носа, затруднения носового дыхания
81 приводила к тому, что пациенты с ХРС чаще обращались в медицинские
82 учреждения в период пандемии для исключения заражения коронавирусом.
83 Также сами больные ХРС, которые получали терапию в виде системных или
84 интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), были обеспокоены тем, что
85 их восприимчивость к инфекции может увеличиться. Поэтому в некоторых
86 регионах уровень ПЦР-тестирования на COVID-19 был почти в 2 раза выше
87 именно среди пациентов с ХРС, чем в остальной популяции [38]. Благодаря
88 этому в ходе массового тестирования в США на наличие РНК вируса SARS-
89 COV-2 в мазках из носа и ротоглотки была возможность проанализировать
90 большую группу из 12 000 пациентов с ХРС и сопоставить полученные данные
91 с аналогичной группой пациентов без него. В результате ученые не
92 обнаружили статистических различий в заболеваемости COVID-19, что
93 позволило американским коллегам не считать больных с ХРС более
94 уязвимыми для SARS-CoV-2 [38].

95 У больных с COVID-19 и ХРС в Китае частота встречаемости БА
96 оказалась выше, чем группе пациентов без ХРС (6,9% vs 2,2%; $P = 0,01$), а
97 распространенность основных сопутствующих заболеваний, таких как
98 гипертоническая болезнь, сахарный диабет, злокачественные новообразования
99 и хроническая обструктивная болезнь, достоверно не отличалась. Кроме того,
100 не было существенной разницы в результатах большинства лабораторных
101 анализов, включая уровень нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов крови,
102 Д-димера, IL-8, тропонина. Аналогичными оказались тяжесть заболевания при
103 поступлении, частота применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ),
104 количество дней госпитализации. Есть данные, что гипоксемия и поражение
105 легочной системы у пациентов с ПРС не отличались от пациентов с ХРС без

106 полипов [15]. Все это позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния
107 ХРС на течение COVID-19 [34].

108 Совершенно противоположные результаты получены в других научных
109 коллективах. В Южной Корее при исследовании пациентов с ХРС без полипов
110 и без сопутствующего АР, обнаружен более высокий уровень инфицирования
111 SARS-CoV-2, отмечено более тяжелое течение COVID-19 по сравнению с
112 больными ПРС или АР [26]. В ретроспективном когортном исследовании,
113 выполненном в клинике Кливленда (США), у больных с COVID-19, которым
114 госпитализация не потребовалась, ХРС наблюдался реже, чем у
115 госпитализированных пациентов – 4,35% и 7,81% соответственно.
116 Вероятность госпитализации пациентов с ХРС оказалась в 3,46 раза выше по
117 сравнению с пациентами без него [30].

118 Как известно, ПРС – это хроническое заболевание, при котором
119 пациентам необходимо динамическое наблюдение и лечение у отоларинголога
120 в течение всей жизни. Такие больные практически постоянно получают
121 медикаментозное лечение согласно алгоритму ступенчатой терапии [13],
122 которое в период пандемии COVID-19 тоже может оказать влияние на течение
123 этой инфекции. Накопленные сведения о влиянии лекарственных препаратов
124 при лечении ПРС также неоднозначны.

125 Интересен факт, что у пациентов с ХРС, принимающих пероральные
126 ГКС и без этого лечения в течение 14-28 дней до взятия ПЦР-мазков, нет
127 статистически значимой разницы по частоте заражения SARS-COV-2 [27]. По
128 другим данным ГКС даже могут оказывать защитное действие от
129 коронавируса, снижая экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в тканях носа при
130 респираторных аллергических заболеваниях или ХРС [15, 22, 29], хотя ряд
131 авторов отмечает отсутствие изменений экспрессии мРНК ACE2 в

132 эпителиальных клетках носа при использовании назальных или системных
133 ГКС [22], [35]. Бельгийские коллеги получили достоверную информацию об
134 отсутствии взаимосвязи предшествующего приема системных ГКС и частотой
135 лечения в отделении интенсивной терапии [17].

136 В другой работе продемонстрирована иная закономерность.
137 Использование противовоспалительной терапии с местным или системным
138 применением ГКС в качестве базового стандарта при ХРС обоих типов
139 изменяет ответ на инфекцию SARS-CoV-2 [24]. В случае заболевания таких
140 пациентов коронавирусной инфекцией, степень тяжести ее течения и уровень
141 смертности были выше, особенно при приеме системных ГКС за 14 дней до
142 госпитализации [37], что объяснялось снижением факторов местного
143 врожденного иммунного ответа слизистой оболочки, который и так нарушен
144 при ХРС любого типа [4], и уменьшением клиренса вирусов в эпителиоцитах
145 [32]. В то же время, пациентам, страдающим АР, рекомендовано продолжать
146 лечение интраназальными ГКС вне зависимости от заражения COVID-19, а для
147 сохранения медикаментозного контроля ХРС во время пандемии COVID-19
148 можно продолжать терапию топическими ГКС, а рутинного применения
149 системных кортикостероидов следует избегать [24].

150 Также, для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением
151 ПРС в сочетании с РА или БА в схему ступенчатой терапии входит
152 монтелукаст – ингибитор лейкотриеновых рецепторов [13]. Сообщалось, что
153 данный препарат может частично ингибировать основную протеазу (Mpro)
154 вируса SARS-CoV-2. Этот противовирусный эффект одновременно с
155 противоаллергическим и противовоспалительным свойствами препарата
156 подразумевает продолжение терапии во время эпидемии вне зависимости от
157 заражения COVID-19 [21].

158 Как уже говорилось ранее, при Th-2 воспалении в ткани носовых
159 полипов наблюдается увеличение количества эозинофилов, повышенные
160 уровни IL-4, IL-5, IL-13, снижена экспрессия ACE2 рецепторов. Теоретически,
161 лечение генно-инженерными биопрепаратами, применяемыми при ПРС
162 против эозинофилов и ключевых интерлейкинов [5, 6, 12], должно привести к
163 увеличению ACE2 рецепторов и повышению риска заражения COVID-19.
164 Однако в Испании в группе из 545 человек, находящихся на биотерапии по
165 поводу БА, не было увеличения количества тяжелых форм и смертности от
166 коронавирусной инфекции [28]. Хотя в позиционном документе Европейской
167 академии аллергологии и клинической иммунологии по ведению
168 хронического риносинусита во время пандемии COVID-19 у пациентов с ПРС,
169 получающих биологические препараты, рекомендуется прекратить их прием
170 до полного выздоровления пациентов с симптомами COVID-19, или должна
171 быть тщательно проведена оценка соотношения риска и пользы [39]. С другой
172 стороны, уже имеются работы, в которых доказано, что биологические
173 препараты не повышают риск заражения и не ухудшают исходы COVID-19
174 [23], а у пациентов, прекративших монотерапию дупилумабом по причинам,
175 связанным с COVID-19, наблюдалось аналогичное течение заболевания по
176 сравнению с пациентами, продолжающими терапию дупилумабом. Поэтому
177 отмена биотерапии ставится под сомнение. Повышенный уровень IL-13 был
178 связан с риском необходимости ИВЛ у 2-х независимых групп пациентов.
179 Кроме того, у пациентов, которые заразились COVID-19 при назначении
180 дупилумаба, блокирующего передачу сигналов IL-13 и IL-4, течение
181 заболевания было менее тяжелым [19].

182 Проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) включено
183 в схему ступенчатой терапии ПРС при сочетании этого заболевания с РА. При
184 проведении АСИТ, как известно, снижается проявление реакций Th-2

185 воспаления в балансе Th-1/Th-2, что позволяет обеспечить иммунологическую
186 толерантность к специфическим аллергенам. Возможное доминирование Th-1
187 после АСИТ может привести к тяжелому течению COVID-19, так как
188 проявления цитокинового шторма как раз и связано с иммунологическими
189 реакциями 1 типа. Поэтому в случае подтверждённого COVID-19 следует
190 прервать АСИТ [16].

191 Такие противоречивые факты о взаимном влиянии ПРС и
192 коронавирусной инфекции подтолкнули нас к изучению заболеваемости
193 COVID-19 в наблюдаемой группе пациентов на базе хирургического
194 отделения с дневным стационаром МОНИКИ в период с 2016 по 2023 годы [7].
195 В нее вошли 99 больных ПРС, 48 мужчин и 51 женщина, средний возраст
196 которых составил $58,37 \pm 14,43$ лет. Были зарегистрированы все случаи
197 заражения COVID-19 по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР)
198 мазка из ротоглотки и полости носа. У переболевших пациентов были изучены
199 выписки из медицинских карт для определения степени тяжести течения
200 коронавирусной инфекции.

201 Из 99 пациентов 36 человек (36,36%- 22 женщины и 14 мужчин), не
202 болели коронавирусной инфекцией. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у
203 53 человек (53,54% от общего числа пациентов), основными проявлениями
204 которого были усиление заложенности носа, ринореи, степени снижения
205 обоняния, першение и боль в горле, непродолжительный субфебрилитет,
206 кашель, миалгия, кратковременное снижение вкусовой чувствительности,
207 диспепсические нарушения. Некоторых пациентов беспокоило ощущение
208 заложенности в грудной клетке, но без появления одышки. Таким больным
209 была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК),
210 по результатам которой рентгенологические проявления поражения легочной
211 ткани составили менее 25% (КТ-1) или отсутствовали (КТ-0).

212 У 8,08% пациентов (8 человек, 4 мужчины и 4 женщины)
213 зарегистрировано среднетяжелое течение коронавирусной инфекции, при
214 котором наблюдалось повышение температуры тела более 38 °С
215 продолжительностью до 8 суток, одышка при бытовой физической нагрузке,
216 кашель различной интенсивности, общая слабость и симптомы,
217 перечисленные при лёгком течении COVID-19. Степень обнаруженных
218 изменений лёгочной паренхимы по результатам выполненной КТ ОГК
219 соответствовала КТ-1 (менее 25%) или КТ-2 (25-50%).

220 Тяжелое течение коронавирусной инфекции у больных с ПРС
221 наблюдалось лишь в 2,02% случаев (2 человека) в общей когорте пациентов. К
222 перечисленным выше клиническим симптомам заболевания присоединились
223 более выраженная одышка при физической нагрузке или в состоянии покоя,
224 тахипноэ до 32 в минуту, повышение температуры тела более 39 °С дольше 5
225 дней, состояние сопора (сонливость, частичная дезориентация, задержка
226 ответа на вопросы).

227 Среди всех заболевших COVID-19 пациентов с ПРС в основном
228 инфекция протекала в лёгкой форме – это 84,1% случаев. Средняя степень
229 тяжести течения – 12,7%, а тяжелая – 3,2%. Из числа заболевших 39 человек
230 (62, 5%) были вакцинированы от коронавирусной инфекции до заражения.
231 Общее количество привитых пациентов в наблюдаемой когорте равно 52
232 человека (52,53%). Интересен и тот факт, что средний возраст заболевших
233 COVID-19 был равен $53,81 \pm 2,85$ лет, а возраст пациентов, которые не
234 заразились этой инфекцией, – $62,5 \pm 13,1$ лет.

235 Тяжелое течение коронавирусной инфекцией наблюдалось в двух
236 женщин $40,0 \pm 0$ лет с сочетанием ПРС, АР и непереносимостью нестероидных
237 противовоспалительных препаратов (НПВП). Так как эти пациентки
238 заразились SARS-CoV-2 в первую волну заболеваемости, они не были

239 вакцинированы. После перенесенной инфекции у них наблюдалась
240 неэффективность проводимого курса консервативного лечения, включающего
241 интраназальные и системные ГКС, блокаторы лейкотриеновых рецепторов,
242 ирригационную терапию, проведено хирургическое лечение в объеме FESS.
243 Далее они стали получать лечение биологическими препаратами.

244 **2 Обсуждение и выводы**

245 В работах российских и китайских авторов по исследованию
246 постковидных нарушений у переболевших SARS-CoV-2 инфекций примерно
247 у 60% человек через 6-12 месяцев после заболевания происходит
248 формирование тех или иных повреждений иммунной системы. Были выявлены
249 фенотипы повреждений, связанных с нарушением формирования В1-клеток
250 памяти, цитотоксических Т-клеток, натуральных киллеров, клеток, несущих
251 рецепторы к CD46, поражения фагоцитарной системы, не смотря на
252 сохранение спектра специфических иммуноглобулинов [1-3, 14, 42]. Эти
253 исследования говорят о том, что у перенесших COVID-19 пациентов
254 сохраняются нарушения в иммунной системе и, возможно, при наличии ПРС
255 у таких больных, у которых также есть изменения клеточного системного
256 иммунитета в зависимости от степени медикаментозного контроля [11], может
257 измениться частота обострения хронического воспалительного процесса, что
258 требует формирования возможного другого подхода к лечению таких больных,
259 что требует дополнительных исследований.

260 Таким образом, SARS-CoV-2 инфекция как в острый, так и
261 постковидный период оказывает выраженное влияние на клетки иммунной
262 системы и их продукты секреции (цитокины), все это не может не сказываться
263 на хронических воспалительных процессах дыхательных путей, имевшихся у
264 пациентов до этого заболевания.

265 Перенесенный COVID-19 в ряде случаев утяжеляет течение ПРС, что как
266 раз может быть расценено как постковидный синдром. В мировой литературе
267 постепенно накапливается информация по изменению иммунопатогенеза
268 нарушений у таких больных для последующей разработки новых подходов к
269 их терапии.

270 С другой стороны, наличие ХРС как по мнению большинства авторов,
271 так и по результатам проведенного нами исследования, не приводит к
272 учащению заражения SARS-CoV-2 и не утяжеляет течение COVID-19, за
273 исключением больных с тяжелыми формами ПРС, нечувствительных к
274 стандартной терапии кортикостероидами.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Савлевич Елена Леонидовна, доцент, доктор медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Маршала Тимошенко 19, стр.1А, Москва, Российская Федерация, 121359, врач-оториноларинголог ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Открытое шоссе, квартал 40, Москва, Российская Федерация, 107143;

телефон: 8(985)145-27-45;

ORCID : [0000-0003-4031-308X](https://orcid.org/0000-0003-4031-308X);

e-mail: savllena@gmail.com

Savlevich Elena Leonidovna, PhD, MD (Medicine), Associate Professor at the Department of otorhinolaryngology Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, 19/1a Marshala Timoshenko str., 121359, Moscow, Russia, otorhinolaryngologist of Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia, Otkrytoye Shosse, 40, Moscow, Russian Federation. 107143;

telephone: 8(985)145-27-45;

ORCID : [0000-0003-4031-308X](https://orcid.org/0000-0003-4031-308X);

e-mail: savllena@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Любимова Елена Валерьевна, врач-оториноларинголог ООО «ЛОР клиника», ул. Юлиуса Фучика, дом 3, г. Екатеринбург, Россия. 620130;

телефон: +79220371771;

ORCID: 0000-0001-9167-2053

e-mail: elenalyubimova.doc@gmail.com

Lyubimova Elena V., otorhinolaryngologist of LLC «LOR clinic», Yekaterinburg, Russia;

telephone: 79220371771;

ORCID: 0000-0001-9167-2053

e-mail: elenalyubimova.doc@gmail.com

Зурочка Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН), г. Екатеринбург; Заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия;

телефон: 8(919)307-75-98;

ORCID: 0000-0003-4371-4161;

e-mail: av_zurochka@mail.ru;

Zurochka Alexander V., PhD, MD (Medicine), Professor, leading researcher of the laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, RF; Head of

laboratory of immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center “South Ural State University (national research university)”, Chelyabinsk, Russia;

telephone: 8(919)307-75-98;

ORCID: 0000-0003-4371-4161;

e-mail: av_zurochka@mail.ru;

Митрофанова Елизавета Сергеевна - аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Академии постдипломного образования ФГБУ ФННКЦ ФМБА России, 115682, Ореховый бульвар 28, Москва, Россия;

телефон: 8(926)636-91-99;

ORCID: [0000-0003-3379-8699](https://orcid.org/0000-0003-3379-8699);

e-mail: esmitrofanova@gmail.com

Mitrofanova Elizaveta S., PhD student, Academy of Postgraduate Education, FSCC, FMBA of Russia; 115682, 28 Orehoviy bulvar, Moscow, Russia;

telephone: +79266369199;

ORCID: [0000-0003-3379-8699](https://orcid.org/0000-0003-3379-8699);

e-mail: esmitrofanova@gmail.com

Блок 3. Метаданные статьи

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

THE STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS (CRS_wNP) AND COVID-19

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC RHINOSINUSITIS AND SEVERITY OF COVID-19

Ключевые слова: хронический риносинусит (ХРС), полипозный риносинусит (ПРС), COVID-19, SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ)-2, системные или топические глюкокортикостероиды (ГКС), частота госпитализации, биологическая терапия, постковидный синдром.

Keywords: chronic rhinosinusitis (CRS), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS_wNP), COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme (ACE)-2, local or systemic glucocorticosteroid (GKC), frequency of hospitalization, biological therapy, post-COVID syndrome.

Обзоры.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 0, количество рисунков – 0.

30.09.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
[1]	Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., и др. Нарушение в-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал. 2023. Т. 26, № 3. С. 241–250.	Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., et al. Disturbances in the b cell component of immune system and associated immune alterations in post-covid patients. Russian Journal of Immunology, 2023, vol. 26, no. 3, pp. 241–250. (in Russ.)	https://doi:10.46235/1028-7221-9636-DIT
[2]	Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19 //	Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S. Impairment of natural killer populations in the patients recovered from COVID-19. Russian Journal of	https://doi:10.46235/1028-7221-1132-ION

	Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 2. С. 161–166.	Immunology, 2022, vol. 25, no. 2, pp. 161–166. (in Russ.)	
[3]	Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., Сарапульцев Г.П., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Рябова Л.В., Праскурничий Е.А. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 4. С. 791–796.	Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 4, pp. 791–796. (in Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707
[4]	Егоров В.И., Савлевич Е.Л. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и	Egorov V.I., Savlevich E.L. The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its	https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856

	перспективы тактики консервативного лечения // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 7. С. 850–856.	conservative management. Almanac of Clinical Medicine, 2016, vol. 44, no. 7, pp. 850–856. (in Russ.)	
[5]	Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Кравченко А.Ю., Клепиков С.В. Некоторые иммунологические аспекты таргетной терапии полипозного риносинусита // Российский иммунологический журнал. 2023. Т. 26, № 3. С. 301–306.	Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Kravchenko A.Yu, Klepikov S.V. Some immunological aspects of targeted therapy in polypous rhinosinusitis. Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, vol. 26, no. 3, pp. 301–306. (In Russ.)	https://doi: 10.46235/1028-7221-8955-SIA
[6]	Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Кравченко А.Ю. Влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и эозинофильным фенотипом хронического	Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kravchenko A.Yu. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis	https://doi.org/10.17816/medjrf47207

	полипозного риносинусита // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 4. С. 277–290.	rhinosinusitis. Russian Medicine, 2023, vol. 29, no. 4, pp. 277–290. (In Russ.)	
[7]	Любимова Е.В., Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Митрофанова Е.С., Курбачева О.М. Заболеваемость COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести полипозного риносинусита // Медицинский Совет. 2024. Т. 9, С. 168–176.	Lyubimova EV, Savlevich EL, Zurochka AV, Mitrofanova ES, Kurbacheva OM. Incidence of coronavirus disease (COVID-19) in patients with different degrees of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2024, vol. 9, pp. 168–176. (In Russ.)	https://doi.org/10.21518/ms2024-094
[8]	Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Герасимов А.Н., Курбачева О.М., Егоров В.И., Зурочка А.В. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах	Savlevich E.L., Gaganov L.E., Gerasimov A.N., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Zurochka A.V. Analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian	https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24

	Российской Федерации // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021. Т. 9, № 3. С. 15–24.	Federation. Head and neck. Russian Journal, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 15–24. (In Russ.).	
[9]	Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Герасимов А.Н., Курбачева О.М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 2. С. 50–60.	Savlevich EL, Dyneva ME, Gaganov LE, Egorov VI, Gerasimov AN, Kurbacheva OM. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Russian journal of allergy, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 50–60 (in Russ)	https://doi.org/10.36691/RJA1198
[10]	Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Курбачева О.М., Егоров В.И., Шиловский И.П., Митрофанова Е.С., Любимова Е.В. Плейоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипозного риносинусита // Вестник	Savlevich E.L., Zurochka A.V., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Shilovskiy I.P., Mitrofanova E.S., Lyubimova E.V. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with	https://doi.org/10.17116/otorino20228801150

	оториноларингологии. 2023. Т. 88, № 1. С. 50–56.	nasal polyps. Vestnik Oto-Rino-Laringologii, 2023, vol. 88, no. 1, pp. 50–56. (In Russ.)	
[11]	Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Характер изменения клеточной составляющей иммунной системы у больных полипозным риносинуситом в зависимости от эффективности проводимой терапии // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 4. С. 715–724.	Savlevich E.L., Zurochka A.V., Khaidukov S.V. Characteristics of cellular compartment changes of immune system in the patients with chronic polypous rhinosinusitis depend on efficiency of drug therapy. Medical Immunology (Russia), 2019, vol. 21, no. 4, pp.715–724. (In Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-715-724
[12]	Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Курбачева О.М. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита // Российская ринология. 2018. Т. 26, № 2. С. 41–47.	Savlevich E.L., Kozlov V.S., Kurbacheva O.M. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Russian Rhinology, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 41–47. (In Russ.).	https://doi.org/10.17116/rosrino201826241

[13]	Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Зурочка А.В., Митрофанова Е.С., Смолкин Ю.С., Любимова Е.В. Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом // Медицинский Совет. 2022. Т. 16, № 8. С. 111–116.	Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Zurochka A.V., Mitrofanova E.S., Smolkin Yu.S., Lyubimova E.V. The role of leukotriene receptor blockers in the treatment of allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Meditsinskiy sovet = Medical Council, 2022, vol. 16, no. 8, pp.111–116. (In Russ.)	https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116
[14]	Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В. Особенности иммунного статуса больных с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19, в зависимости от числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 44. С. 785–790.	Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V. Features of the immune status of patients with acute coronary syndrome who underwent COVID-19, depending on the number of cytotoxic T lymphocytes (CD8+). Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 4, pp.785–790. (In Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-2834

[15]	Akhlaghi A., Darabi A., Mahmoodi M., Movahed A., Kaboodkhani R., Mohammadi Z., Goreh A., Farrokhi S. The Frequency and Clinical Assessment of COVID-19 in Patients with Chronic Rhinosinusitis. <i>Ear Nose Throat J.</i> , 2021, 20:1455613211038070.	Akhlaghi A., Darabi A., Mahmoodi M., Movahed A., Kaboodkhani R., Mohammadi Z., Goreh A., Farrokhi S. The Frequency and Clinical Assessment of COVID-19 in Patients with Chronic Rhinosinusitis. <i>Ear Nose Throat J.</i> , 2021, 20:1455613211038070.	https://doi: 10.1177/014556132110 38070
[16]	Brindisi G., De Vittori V., De Castro G., Duse M., Zicari AM. Pills to think about in allergic rhinitis children during COVID-19 era. <i>Acta Paediatr.</i> , 2020, vol. 109, no. 10, pp. 2149–2150.	Brindisi G., De Vittori V., De Castro G., Duse M., Zicari AM. Pills to think about in allergic rhinitis children during COVID-19 era. <i>Acta Paediatr.</i> , 2020, vol. 109, no. 10, pp. 2149–2150.	https://doi: 10.1111/apa.15462
[17]	Calmes D., Graff S., Maes N., Frix A.N., Thys M., Bonhomme O., Berg J., Debruche M., Gester F., Henket M., Paulus V., Duysinx B., Heinen V., Dang D.N., Paulus A., Quaedvlieg V., Vaillant F., Van Cauwenberge	Calmes D., Graff S., Maes N., Frix A.N., Thys M., Bonhomme O., Berg J., Debruche M., Gester F., Henket M., Paulus V., Duysinx B., Heinen V., Dang D.N., Paulus A., Quaedvlieg V., Vaillant F., Van Cauwenberge	https://doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.0 44

	H., Malaise M., Gilbert A., Ghuysen A., Gillet P., Moutschen M., Misset B., Sibille A., Guiot J., Corhay J.L., Louis R., Schleich F. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> , 2021, vol. 9, no. 1, pp. 160–169.	H., Malaise M., Gilbert A., Ghuysen A., Gillet P., Moutschen M., Misset B., Sibille A., Guiot J., Corhay J.L., Louis R., Schleich F. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> , 2021, vol. 9, no. 1, pp. 160–169.	
[18]	Camiolo M., Gauthier M., Kaminski N., Ray A., Wenzel S.E. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2020, vol.146, no. 2, pp. 315–324.e7.	Camiolo M., Gauthier M., Kaminski N., Ray A., Wenzel S.E. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2020, vol.146, no. 2, pp. 315–324.e7.	https://doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.0 51
[19]	Donlan A.N., Sutherland T.E., Marie C., Preissner S., Bradley B.T., Carpenter R.M., Sturek J.M., Ma J.Z., Moreau G.B., Donowitz J.R., Buck G.A., Serrano M.G.,	Donlan A.N., Sutherland T.E., Marie C., Preissner S., Bradley B.T., Carpenter R.M., Sturek J.M., Ma J.Z., Moreau G.B., Donowitz J.R., Buck G.A., Serrano M.G.,	https://doi: 10.1172/jci.insight.1501 07

	Burgess S.L., Abhyankar M.M., Mura C., Bourne P.E., Preissner R., Young M.K., Lyons G.R., Loomba J.J., Ratcliffe S.J., Poulter M.D., Mathers A.J., Day A.J., Mann B.J., Allen J.E, Petri W.A. Jr. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. JCI Insight, 2021, vol. 6, no. 15, pp. e150107.	Burgess S.L., Abhyankar M.M., Mura C., Bourne P.E., Preissner R., Young M.K., Lyons G.R., Loomba J.J., Ratcliffe S.J., Poulter M.D., Mathers A.J., Day A.J., Mann B.J., Allen J.E, Petri W.A. Jr. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. JCI Insight, 2021, vol. 6, no. 15, pp. e150107.	
[20]	Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T. S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271–280.e8.	Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T. S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271–280.e8.	https://doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

[21]	Huynh T., Wang H., Luan B. In Silico Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. J Phys Chem Lett., 2020, vol. 11, no. 11, pp. 4413–4420.	Huynh T., Wang H., Luan B. In Silico Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. J Phys Chem Lett., 2020, vol. 11, no. 11, pp. 4413–4420.	https://doi: 10.1021/acs.jpcclett.0c00994
[22]	Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., Visness C.M., Durham S.R., Larson D., Esnault S., Ober C., Gergen P.J., Becker P., Togias A., Gern J.E., Altman M.C. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 203–206.e3.	Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., Visness C.M., Durham S.R., Larson D., Esnault S., Ober C., Gergen P.J., Becker P., Togias A., Gern J.E., Altman M.C. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 203–206.e3.	https://doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009

[23]	Jones M.E., Kohn A.H., Pourali S.P., Rajkumar J.R., Gutierrez Y., Yim R.M., Armstrong A.W. The Use of Biologics During the COVID-19 Pandemic. <i>Dermatol Clin.</i> , 2021, vol. 39, no. 4, pp. 545–553.	Jones M.E., Kohn A.H., Pourali S.P., Rajkumar J.R., Gutierrez Y., Yim R.M., Armstrong A.W. The Use of Biologics During the COVID-19 Pandemic. <i>Dermatol Clin.</i> , 2021, vol. 39, no. 4, pp. 545–553.	https://doi: 10.1016/j.det.2021.05.0 10
[24]	Klimek L., Jutel M., Bousquet J., Agache I., Akdis C.A., Hox V., et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-an EAACI position paper. <i>Allergy</i> , 2021, vol. 76, no. 3, pp. 677–688.	Klimek L., Jutel M., Bousquet J., Agache I., Akdis C.A., Hox V., et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-an EAACI position paper. <i>Allergy</i> , 2021, vol. 76, no. 3, pp. 677–688.	https://doi: 10.1111/all.14629
[25]	Krajewska J., Krajewski W., Zub K., Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> , 2020, vol. 277, no. 7, pp. 1885–1897.	Krajewska J., Krajewski W., Zub K., Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> , 2020, vol. 277, no. 7, pp. 1885–1897.	https://doi: 10.1007/s00405-020- 05968-y

[26]	Lee S.W., Kim S.Y., Moon S.Y., Yang J.M., Ha E.K., Jee H.M., Shin J.I., Cho S.H., Yon D.K., Suh D.I. Estimating COVID-19 Infection and Severity Risks in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Korean Nationwide Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract., 2021, vol. 9, no. 6, pp. 2262–2271.e2.	Lee S.W., Kim S.Y., Moon S.Y., Yang J.M., Ha E.K., Jee H.M., Shin J.I., Cho S.H., Yon D.K., Suh D.I. Estimating COVID-19 Infection and Severity Risks in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Korean Nationwide Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract., 2021, vol. 9, no. 6, pp. 2262–2271.e2.	https://doi:10.1016/j.jaip.2021.03.044 .
[27]	Miller L.E., Bhattacharyya N. Risk of COVID-19 Infection Among Chronic Rhinosinusitis Patients Receiving Oral Corticosteroids. Otolaryngol Head Neck Surg., 2022, vol. 166, no. 1, pp. 183–185.	Miller L.E., Bhattacharyya N. Risk of COVID-19 Infection Among Chronic Rhinosinusitis Patients Receiving Oral Corticosteroids. Otolaryngol Head Neck Surg., 2022, vol. 166, no. 1, pp. 183–185.	https://doi:10.1177/01945998211006931
[28]	Rial M.J., Álvarez-Puebla M.J., Arismendi E., Caballero M.L., Cañas J.A., Cruz M.J., González-Barcala F.J., Luna J.A., Martínez-Rivera C., Mullol J., Muñoz X., Olaguibel	Rial M.J., Álvarez-Puebla M.J., Arismendi E., Caballero M.L., Cañas J.A., Cruz M.J., González-Barcala F.J., Luna J.A., Martínez-Rivera C., Mullol J., Muñoz X., Olaguibel	https://doi:10.1002/clt2.12001

	J.M., Picado C., Plaza V., Quirce S., Romero-Mesones C., Salgado F.J., Sastre B., Soto-Retes L., Valero A., Valverde M., Sastre J., Pozo V.D. Clinical and inflammatory characteristics of patients with asthma in the Spanish MEGA project cohort. Clin Transl Allergy, 2021, vol. 11, 1, pp. e12001.	J.M., Picado C., Plaza V., Quirce S., Romero-Mesones C., Salgado F.J., Sastre B., Soto-Retes L., Valero A., Valverde M., Sastre J., Pozo V.D. Clinical and inflammatory characteristics of patients with asthma in the Spanish MEGA project cohort. Clin Transl Allergy, 2021, vol. 11, 1, pp. e12001.	
[29]	Saheb Sharif-Askari F., Saheb Sharif-Askari N., Goel S., Fakhri S., Al-Muhsen S., Hamid Q., Halwani R. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? Int Forum Allergy Rhinol, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 1182–1185.	Saheb Sharif-Askari F., Saheb Sharif-Askari N., Goel S., Fakhri S., Al-Muhsen S., Hamid Q., Halwani R. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? Int Forum Allergy Rhinol, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 1182–1185.	https://doi: 10.1002/alr.22672
[30]	Sbeih F., Gutierrez J., Saieed G., Chaaban M.R. Chronic rhinosinusitis is associated with increased risk of COVID-19	Sbeih F., Gutierrez J., Saieed G., Chaaban M.R. Chronic rhinosinusitis is associated with increased risk of COVID-19	https://doi: 10.1016/j.amjoto.2022.1 03469

	hospitalization. Am J Otolaryngol., 2022, vol. 43, no. 4, pp. 103469.	hospitalization. Am J Otolaryngol., 2022, vol. 43, no. 4, pp. 103469.	
[31]	Takabayashi T., Yoshida K., Imoto Y., Schleimer R.P., Fujieda S. Regulation of the Expression of SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Nasal Mucosa. Am J Rhinol Allergy, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 115–122.	Takabayashi T., Yoshida K., Imoto Y., Schleimer R.P., Fujieda S. Regulation of the Expression of SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Nasal Mucosa. Am J Rhinol Allergy, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 115–122.	https://doi: 10.1177/194589242110 27798
[32]	Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J., Bardin P.G., Tate M.D. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. Sci Rep, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 7176.	Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J., Bardin P.G., Tate M.D. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. Sci Rep, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 7176.	https://doi: 10.1038/srep07176
[33]	Wang M., Bu X., Fang G., Luan G., Huang Y., Akdis C.A., Wang C., Zhang L. Distinct expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 correlates with endotypes of chronic	Wang M., Bu X., Fang G., Luan G., Huang Y., Akdis C.A., Wang C., Zhang L. Distinct expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 correlates with endotypes of chronic	https://doi: 10.1111/all.14665

	rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy, 2021, vol. 76, no. 3, pp. 789–803.	rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy, 2021, vol. 76, no. 3, pp. 789–803.	
[34]	Wang H., Song J., Pan L., Yao Y., Deng Y.K., Wang Z.C., Liao B., Ma J., He C., Zeng M., Liu Z. The characterization of chronic rhinosinusitis in hospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol Pract., 2020, vol. 8, no. 10, pp. 3597–3599.e2.	Wang H., Song J., Pan L., Yao Y., Deng Y.K., Wang Z.C., Liao B., Ma J., He C., Zeng M., Liu Z. The characterization of chronic rhinosinusitis in hospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol Pract., 2020, vol. 8, no. 10, pp. 3597–3599.e2.	https://doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.0 13
[35]	Wang H., Song J., Yao Y., Deng Y.K., Wang Z.C., Liao B., et al. Angiotensin-converting enzyme II expression and its implication in the association between COVID-19 and allergic rhinitis. Allergy, 2021, no. 76, pp. 906–910	Wang H., Song J., Yao Y., Deng Y.K., Wang Z.C., Liao B., et al. Angiotensin-converting enzyme II expression and its implication in the association between COVID-19 and allergic rhinitis. Allergy, 2021, no. 76, pp. 906–910	https://doi: 10.1111/all.14569
[36]	Wang M., Wang C., Zhang L. Inflammatory endotypes of CRSwNP and responses to	Wang M., Wang C., Zhang L. Inflammatory endotypes of CRSwNP and responses to	https://doi: 10.1097/ACI.00000000 00000700

	COVID-19. Curr Opin Allergy Clin Immunol., 2021, vol. 21, no. 1, pp. 8–15.	COVID-19. Curr Opin Allergy Clin Immunol., 2021, vol. 21, no. 1, pp. 8–15.	
[37]	Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S, Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature, 2020, vol. 584, no. 7821, pp. 430–436.	Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S, Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature, 2020, vol. 584, no. 7821, pp. 430–436.	https://doi: 10.1038/s41586-020- 2521-4
[38]	Workman A.D., Bhattacharyya N. Do Patients With Chronic Rhinosinusitis Exhibit Elevated Rates of Covid-19 Infection?	Workman A.D., Bhattacharyya N. Do Patients With Chronic Rhinosinusitis Exhibit Elevated Rates of Covid-19 Infection?	https://doi: 10.1002/lary.29961

	Laryngoscope, 2022, vol. 132, no. 2, pp. 257–258.	Laryngoscope, 2022, vol. 132, no. 2, pp. 257–258.	
[39]	Xu X., Reitsma S., Wang Y., Fokkens W.J. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. <i>Allergy</i> , 2021, vol. 76, no. 11, pp. 3349–3358.	Xu X., Reitsma S., Wang Y., Fokkens W.J. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. <i>Allergy</i> , 2021, vol. 76, no. 11, pp. 3349–3358.	https://doi: 10.1111/all.14892
[40]	Zhang Z., Peng H., Lai J., Jiang L., Wang L., Jin S., Fan K., Zhang Z., Zhao C., Deng D., Zhao P., Gao Z., Yu S. Differential susceptibility to SARS-CoV-2 in the normal nasal mucosa and in chronic sinusitis. <i>Eur J Immunol</i> , 2022, vol. 52, no. 8, pp. 1308–1320.	Zhang Z., Peng H., Lai J., Jiang L., Wang L., Jin S., Fan K., Zhang Z., Zhao C., Deng D., Zhao P., Gao Z., Yu S. Differential susceptibility to SARS-CoV-2 in the normal nasal mucosa and in chronic sinusitis. <i>Eur J Immunol</i> , 2022, vol. 52, no. 8, pp. 1308–1320.	https://doi: 10.1002/eji.202249805
[41]	Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth M.H. 2nd,	Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth M.H. 2nd,	https://doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035

	<p>Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B., Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghray A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis F.J., Schiller H.B., Zaragosi L.E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J., SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-</p>	<p>Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B., Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghray A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis F.J., Schiller H.B., Zaragosi L.E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J., SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-</p>	
--	---	---	--

	Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. <i>Cell</i> , 2020, vol. 181, no. 5, pp. 1016–1035.e19.	Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. <i>Cell</i> , 2020, vol. 181, no. 5, pp. 1016–1035.e19.	
[42]	Zurochka A.V., Dobrinina M.A., Zurochka V.A., Hu D., Solovyev A., Ryabova L.V., Kritsky, I.S., Ibragimov R.V., Sarapultsev, A.P. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Symptomatic Individuals Is Higher than in Persons Who Are at Increased Risk Exposure: The Results of the Single-Center, Prospective, Cross-Sectional Study. <i>Vaccines</i> , 2021, vol. 9, pp. 627.	Zurochka A.V., Dobrinina M.A., Zurochka V.A., Hu D., Solovyev A., Ryabova L.V., Kritsky, I.S., Ibragimov R.V., Sarapultsev, A.P. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Symptomatic Individuals Is Higher than in Persons Who Are at Increased Risk Exposure: The Results of the Single-Center, Prospective, Cross-Sectional Study. <i>Vaccines</i> , 2021, vol. 9, pp. 627.	https://doi.org/10.3390/vaccines9060627
[43]	https://covid19.who.int/ (last cited: [07.07.2024]). World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available		https://covid19.who.int

	at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4 [Accessed: March 9, 2020]		
--	---	--	--