

C.Z.U.: 616.248:578.834.1COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.27>

CARACTERISTICA UNOR PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE A PACIENȚILOR CU ASTM BRONȘIC ÎN PERIOADA POST-COVID-19

Vasile ANTIPA, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Larisa PROCOPIȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Valeriu DJUGOSTRAN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: vasileantipa59@gmail.com

Rezumat.

Analiza cazurilor cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 evidențiază frecvența simptomelor respiratorii, cardiovasculare și neuropsihice, markeri biochimici inflamatori măriți, dereglarea funcției respiratorii pulmonare. La pacienții vârstnici cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 se remarcă unele particularități, precum comorbiditatea ridicată, utilizarea unui număr mare de medicamente, răspunsul individualizat la tratament, percepția diferită a simptomelor și o rată mai mare a mortalității. Aceste aspecte subliniază necesitatea menținerii unui control optim al astmului și prevenirii exacerbărilor care pot accelera progresia către insuficiență respiratorie. Pentru o abordare eficientă a aspectelor legate de fenotipurile diferite ale astmului bronșic, intensitatea tratamentului și gradul de control al bolii sunt necesare cercetări suplimentare.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, perioada post-COVID-19, particularități clinice, pacienții vârstnici.

Abstract. Characteristics of some clinical and paraclinical features of patients with bronchial asthma in the post-COVID-19 period.

The analysis of cases with bronchial asthma in the post-COVID-19 period highlights the frequency of respiratory, cardiovascular and neuropsychiatric symptoms, increased inflammatory biochemical markers, dysregulation of pulmonary respiratory function. Elderly patients with asthma in the post-COVID-19 period exhibit some peculiarities, such as high comorbidity, use of a large number of medications, individualized response to treatment, different perception of symptoms and a higher mortality rate. These aspects emphasize the need to maintain optimal asthma control and prevent exacerbations that can accelerate the progression to respiratory failure. Further research is needed to effectively address issues related to different asthma phenotypes, treatment intensity and degree of disease

Keywords: Bronchial asthma, post-COVID-19 period, clinical features, elderly patients.

Резюме. Характеристика некоторых клинико-параклинических особенностей больных бронхиальной астмой в пост- COVID-19 периоде.

Анализ случаев бронхиальной астмы в пост-COVID-19 периоде указывает на частоту респираторных, сердечно-сосудистых и нервно-психических симптомов, повышение биохимических маркеров воспаления, нарушение легочной дыхательной функции. У пожилых пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID-19 период отмечаются некоторые особенности, такие как высокая коморбидность, использование большого количества препаратов, индивидуализированный ответ на лечение, различное восприятие симптомов и более высокий уровень смертности. Эти аспекты подчеркивают необходимость поддержания оптимального контроля астмы и предотвращения обострений, которые могут ускорить прогрессирование дыхательной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования для эффективного решения аспектов, связанных с различными фенотипами астмы, интенсивностью лечения и степенью контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пост-COVID-19 период, клинические особенности, пожилые пациенты.

Introducere.

SARS-CoV-2 reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Infecția cu SARS-CoV-2 a provocat milioane de decese la nivel mondial, rata mortalității fiind strâns asociată cu prezența condițiilor clinice preexistente. Potrivit datelor raportate de Organizația Mondială a Sănătății

în noiembrie 2024, au fost înregistrate 704.753.890 de cazuri de infecție și 7.003.859 de decese la nivel global [1].

Coronavirusurile reprezintă o familie de viruși cu material genetic format din acid ribonucleic (ARN), capabili să se autoreplice în celulele-gazdă. Denumirea acestei familii derivă din aspectul specific

al particulelor virale, evidențiat prin prezența unor proiecții spinoase care amintesc de coroana solară. Familia coronavirusurilor include multiple specii, dintre care câteva sunt patogene pentru om, provocând infecții respiratorii cu diferite grade de severitate.

SARS-CoV-2, agentul cauzal al pandemiei COVID-19, are un genom format dintr-o secvență lungă de ARN, alcătuită din aproximativ 30.000 de nucleotide. Această secvență codifică proteinele esențiale pentru replicare și pentru infectarea celulelor-gazdă. În timpul procesului de replicare, virusul poate suferi mutații, care duc la apariția unor variante virale cu grade variabile de transmisibilitate, virulență și rezistență la răspunsurile imunitare sau terapeutice. Printre principalele variante ale SARS-CoV-2 identificate până în prezent se numără: Alfa (B.1.1.7, raportată inițial în Marea Britanie); Beta (B.1.351, identificată în Africa de Sud); Gamma (P.1, descoperită în Brazilia); Delta și Delta Plus (B.1.617.2, apărută în India); Omicron și subvariantele sale, incluzând BA.1, BA.2 și BA.5. O variantă recombinantă notabilă, HES, a fost raportată ca rezultat al fuziunii a două subvariante Omicron, ceea ce subliniază complexitatea evoluției genetice a acestui virus. Sursa principală de infecție o constituie persoanele infectate, fie simptomatice, fie asimptomatice. Răspândirea asimptomatică, în special, a contribuit în mod semnificativ la amploarea pandemiei [1]. Pe parcursul perioadei pandemice, virusul a suferit numeroase mutații.

La om SARS-CoV-2 provoacă infecții respiratorii, de la răceala comună la boli severe, cum ar fi Sindromul MERS (Middle East Respiratory Syndrome) și Sindromul respirator acut sever (SARS). Cel mai recent coronavirus SARS-CoV-2 descoperit provoacă boala COVID-19.

Scopul cercetării este analiza și sinteza literaturii de specialitate privind particularitățile evolutive ale astmul bronșic asociat cu infecția COVID-19.

Materiale și metode.

A fost realizată o analiză a publicațiilor științifice selectate din bazele de date PubMed, HINARI, MEDLINE, EMBASE etc. Au fost extrase și analizate date din 36 de publicații relevante incluse în revizuire.

Rezultate și discuții.

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii, care afectează toate populațiile lumii, prezentând totuși o mare variație geografică [10-12]. Această afecțiune are un impact asupra a peste 300 de milioane de oameni [10, 11] și necesită o gestionare și control adecvat pentru a preveni simptomele și a asigura menținerea unei bune calități a vieții [12]. Conform datelor din literatură, astmul bronșic a fost întâlnit la 0,9–17% dintre

pacienții spitalizați cu COVID-19 [30]. Unii autori sugerează, că pacienții cu astm bronșic prezintă un risc crescut de a dezvolta exacerbări după infectarea cu viruși respiratori, precum virusul gripal, virusul parainfluenza și coronavirusurile responsabile pentru sindromul respirator acut sever (SARS-CoV-2) [12, 31, 32].

Cercetările privind starea pacienților cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 sunt limitate [7]. Unii pacienți care s-au recuperat din faza acută a COVID-19 prezintă afectări cognitive, oboseală cronică, dureri toracice și dispnee, simptome care pot persista săptămâni sau chiar luni [5]. Majoritatea celor infectați supraviețuiesc, cu o rată estimată a mortalității de aproximativ 2%.

Factorii precum timpul scurs de la infecție, severitatea fazei acute, regiunea geografică și caracteristicile sociodemografice selectate (precum vârsta și genul) pot influența estimările prevalenței. Simptomele respiratorii, neurologice, cardiace și psihologice au cea mai mare prevalență în rândul pacienților post-COVID-19 [8]. De asemenea, anumite comorbidități, cum ar fi astmul bronșic, au fost identificate ca fiind asociate cu un risc crescut de dezvoltare a sechelelor post-acute ale SARS-CoV-2 (PASC) [9].

Pacienții cu astm bronșic au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta simptome respiratorii multiple și de a experimenta simptome incidente până la 6 luni după diagnosticul acut de COVID-19, comparativ cu pacienții fără antecedente de astm [27]. Este important de menționat, că există dovezi conform cărora COVID-19 poate lăsa complicații grave, iar fibroza pulmonară sau alte modificări patologice ale țesutului pulmonar pot fi mai frecvente și pot persista pe termen lung la pacienții cu astm bronșic. Studiile asupra stării post-COVID-19 a acestor pacienți au arătat o deteriorare a funcției pulmonare, în special prin limitarea difuziei [28]. În plus, analiza parametrilor de laborator la pacienții cu astm bronșic post-COVID-19 a evidențiat concentrații crescute de lactat dehidrogenază și proteină C reactivă [3, 29].

Manifestările respiratorii ale sindromului post-COVID reprezintă cele mai frecvent înregistrate consecințe ale infecției cu SARS-CoV-2. Virușii respiratori, inclusiv coronavirusurile și gripa, sunt considerați factori principali în inducerea sindromului bronho-obstructiv. În literatura de specialitate există controverse date privind relația dintre SARS-CoV-2 asociat sindromului respirator acut sever, și dezvoltarea sindromului bronho-obstructiv în perioada post-COVID. Deși SARS-CoV-2 este un virus respirator cunoscut pentru potențialul său de a provoca accese de astm, s-a presupus că frecvența

acestora va crește pe parcursul pandemiei. Cu toate acestea, în realitate, s-a observat contrariul [13, 14], oferind noi perspective asupra mecanismelor implicate în evoluția COVID-19.

Studiile privind starea pacienților adulți cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 au evidențiat faptul că infecția cu SARS-CoV-2 a modificat multiple aspecte ale vieții cotidiene, integrându-se permanent în realitatea noastră zilnică [2-6]. În urma primelor valuri severe de COVID-19, care au dus la un număr mare de decese la începutul anului 2020, subtipurile mai puțin virulente ale SARS-CoV-2 au evoluat, provocând simptome mai ușoare și o recuperare generală în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni. Aceste schimbări în evoluția infecției au influențat gestionarea cazurilor și au condus la adaptarea strategiilor terapeutice și de prevenție. Cu toate acestea, în pofida apariției unor variante mai puțin virulente și a implementării unor strategii de vaccinare și tratament mai eficiente, rămâne neclar de ce unii indivizi (inclusiv tineri și inițial sănătoși) dezvoltă forme mai severe și/sau cronice ale bolii, cu simptome și complicații post-COVID-19. Aceste manifestări, adesea denumite *long COVID* sau sechele post-acute ale SARS-CoV-2 (PASC), persistă mai mult de 12 săptămâni și nu pot fi explicate printr-un diagnostic alternativ. Afecțiunea se prezintă, de obicei, ca un grup de simptome adesea suprapuse, care pot varia în timp și pot afecta orice sistem de organe. Aceste simptome includ oboseală, stare generală de rău, manifestări neuropsihologice și/sau simptome asociate cu deteriorarea permanentă a unor organe, cum ar fi sistemele cardiovascular și respirator. Aceasta poate duce la o scădere semnificativă a calității vieții pacientului și la necesitatea unei gestionări pe termen lung a simptomelor [2].

SARS-CoV-2 pătrunde în celulele pulmonare prin intermediul receptorului enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), al cărui domeniu de legare la receptor este responsabil pentru pătrunderea virusului în celula gazdă. Expresia redusă a ACE2 la pacienții cu astm este considerată un mecanism potențial de protecție împotriva efectelor adverse ale COVID-19 [4, 15]. Cu toate acestea, dovezile emergente sugerează, că variantele tulpinii Omicron pot utiliza căi alternative de pătrundere virală, diferite de calea de fuziune a receptorului ACE2/TMPRSS2 de pe suprafața celulei [16]. Constatarea riscurilor crescute de rezultate nefavorabile după COVID-19 la pacienții adulți cu astm bronșic infectați cu tulpina Omicron este în concordanță cu studiile realizate pe populația pediatrică, care au arătat că exacerbările astmului bronșic la copii asociate cu COVID-19 au fost de 2,8 ori mai frecvente în timpul valului Omicron decât

în valurile pandemice anterioare (OR=2, $p<0,001$) [17]. Aceasta sugerează că simptomele respiratorii și evoluția COVID-19 la pacienții cu astm bronșic variază în funcție de variantă. În plus, s-au făcut mai multe sugestii că severitatea COVID-19 la pacienții cu astm bronșic poate depinde de endotipul bolii (Th2 și non-Th2), de nivelul de control al simptomelor, dar și de utilizarea glucocorticosteroizilor sistemici (GCS) [18]. Unele studii relatează, că pacienții cu tip non-T2, alături de un control slab al simptomelor de astm, tratament imunosupresor și infecții anterioare, au un risc mai mare de infectare virală și de mortalitate.

Adir Y. și coaut. au confirmat, că utilizarea îndelungată a steroizilor sistemici, imunosupresoarelor, inhibitorilor ACE2 și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene înainte de infectarea cu SARS-CoV-2 reprezintă factori de risc majori pentru un rezultat nefavorabil al COVID-19 și o supraviețuire mai scăzută la pacienții cu astm bronșic [19, 30]. Cercetările ulterioare sugerează că interleukina-13, o citokină importantă exprimată în timpul inflamației de tip 2 (T2), caracteristică astmului, reduce expresia receptorului ACE2 [20-22], iar corticosteroizii inhalatori, terapia fundamentală pentru astm, au și ei un efect similar, reducând expresia acestui receptor [23]. Factorii suplimentari de protecție la pacienții cu astm bronșic de tip 2 includ eozinofilia, care contribuie la imunitatea antivirală, precum și utilizarea anterioară a corticosteroizilor inhalatori (ICS) pentru tratamentul pe termen lung al astmului. De asemenea, măsurile de sănătate publică implementate pentru a reduce răspândirea SARS-CoV-2 au contribuit probabil la scăderea acceselor de astm induse de virus [24], ceea ce sugerează că morbiditatea astmului nu s-a majorat în timpul pandemiei [25]. Astfel, cercetările au arătat că ritmurile sezoniere ale acceselor de astm au fost suprimate [26].

Astmul la vârștnici prezintă caracteristici specifice, precum comorbiditate înaltă, necesitatea utilizării unui număr mare de medicamente, răspunsuri individuale la tratament, percepție diferită a simptomelor și o rată mai mare a mortalității [33]. Vârșta înaintată și comorbiditățile multiple coexistente la pacienții cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 constituie un semnal de alarmă pentru necesitatea unui efort suplimentar în menținerea controlului astmului și prevenirea riscului de exacerbări acute, care pot accelera progresia bolii spre insuficiență respiratorie sau deces [29]. În acest context, este crucial să se studieze evoluția clinică și rezultatele COVID-19 severe la pacienții vârștnici cu astm bronșic, atât în spital, cât și în stadiile post-spitalicești timpurii [34]. Deși susceptibilitatea pacienților cu astm bronșic

de a dezvolta exacerbări în cazul unei pneumonii severe cauzate de infecția cu SARS-CoV-2 rămâne necunoscută, unele studii sugerează că aceștia nu au fost supra-reprezențați în rândul pacienților cu pneumonie severă asociată SARS-CoV-2 care au necesitat spitalizare. Cele mai grave rezultate post-COVID-19 au fost observate în principal la pacienții cu comorbidități majore, precum obezitatea (36%), hipertensiunea arterială (27%) și diabetul (19%) [35]. De asemenea, conform unor studii, astmul bronșic, în special atunci când nu este bine controlat, reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea pneumoniei. Un subset de pacienți cu astm bronșic poate prezenta deficiențe semnificative ale sistemului imunitar înăscut, umoral și celular, ceea ce poate explica susceptibilitatea crescută la infecții. Controlul adecvat al astmului este asociat cu o reducere semnificativă a episoadelor de exacerbare. Având în vedere disponibilitatea largă a tratamentelor care promovează un control eficient al astmului, glucocorticoizii inhalatori rămân piatra de temelie a managementului astmatic și contribuie la scăderea riscului de contaminare cu alte infecții virale respiratorii [11, 21, 32], inclusiv SARS-CoV-2.

În Regatul Unit, a fost realizat un sondaj la 4500 de persoane cu astm bronșic, cu o vârstă medie de 50-59 de ani, dintre care 81% erau femei. În grupul afectat de COVID-19, 471 de persoane (10,5%) au raportat o utilizare crescută a inhalatorului și un control mai slab al astmului, comparativ cu cei care nu au fost infectați cu SARS-CoV-2. Grupul care nu a raportat COVID-19 nu s-a distins semnificativ în funcție de gen, etnie sau venitul gospodăriei. Dintre cei din grupul COVID-19, 56,1% au raportat simptome persistente asociate cu *long COVID*. Aceștia au fost mai predispuși decât cei fără *long COVID* să descrie respirația ca fiind mai gravă sau mult mai gravă după boala inițială (73,7% față de 34,8%, $p < 0,001$), să utilizeze mai frecvent inhalatorul (67,8% față de 34,8%, $p < 0,001$) și să aibă un control mai slab al astmului (59,6% față de 25,6%, $p < 0,001$). Prezența *long COVID* nu a fost asociată cu vârsta, genul, etnia, naționalitatea britanică sau venitul gospodăriei. În plus, simptomele persistente erau frecvente la persoanele cu astm bronșic după COVID-19, ceea ce subliniază necesitatea unor măsuri adecvate pentru a asigura accesul la asistență medicală, inclusiv evaluări clinice și investigații, pentru a diferenția simptomele COVID-19 de cele ale astmului [36].

Concluzii.

Evoluția sindromului post-COVID-19 este adesea însoțit de dezvoltarea unor tulburări respiratorii, în special, sindromului bronho-obstructiv al cărui tratament necesită o abordare sistematică și bine argumentată.

Vârsta înaintată și comorbiditățile multiple coexistente reprezintă factori de risc majori pentru exacerbările acute la pacienții cu astm bronșic în perioada post-COVID-19.

Pentru o abordare eficientă a aspectelor legate de fenotipurile diferite ale astmului bronșic, intensitatea tratamentului și gradul de control al bolii sunt necesare cercetări suplimentare.

Bibliografie.

1. Protocol clinic național (ediția VIII) PCN-371. Chișinău, 2023, 91 p.
2. Borobia A., Caracas A., Amalich F., et al. *A cohort of patients with Covid-19 in major teaching hospital in Europe*. J. Clin. Med., 2020; 9:1733.
3. Ciotti M., Ciccozzi M., Terrinoni A., et al. *The COVID-19 pandemic*. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2020; 57:365-88.
4. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review*. J. Infect. Public Health., 2020; 13:667-73.
5. Song W., Hui C.R., Hull M., et al. *Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses*. Lancet Respir. Med., 2021; 9:5330544.
6. Assaf S., Stenberg H., Jesenak M. *Asthma in the era of COVID-19*. Medicină Respiratorie, 2023; 218:107373.
7. Kaszuba M., Madej N., Pilinski R., Sliwka A., et al. *Post-COVID-19 Symptoms in Adults with Asthma - Systematic Review*. Biomedicine, 2023; 11:2268.
8. Chen C., Spencer R., Zimmermann L., *Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2921.1.11.15.2126637>.
9. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., et al. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat. Med., 2021; 27(4):626-63.
10. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet., 1998; 351:1225-32.
11. Howell D., Verma H., Ho K., et al. *Asthma and Covid-19: lessons learned and questions that remain*. Expert Rev. Respir. Med., 2021; 15:1377-1386.
12. Kamal B., Khalaf M. Ali. *Impact of COVID-19 on asthma control in Kirkuk City: an analysis of post-pandemic trends*. J. of Medicine and Life, 2024; 17.
13. Davies G., Alsallakh M., Sivakumaran S., et al. *EAVE II Collaborators. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales*. Thorax., 2021; 76:867-73.
14. Shah S.A., Quint J.K., Nwaru B.I., Sheikh A. *Impact of COVID-19 national lockdown on asthma exacerbations: interrupted time-series analysis of English primary care data*. Thorax., 2021; 76:860-6; Erratum in: Thorax., 2023; 76:867-73.

15. Sunjaya A., Allida S., Di Tanna G., et al. *Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis*. Eur. Respir. J., 2022; 59(3):2101209. doi:10.1183/13993003.01209-2021
16. Hui K., Ho J., Cheung M., et al. *SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo*. Nature., 2022; 603 (7902):715-720.
17. Gaietto K., Bergum N., Rosser F., et al. *Odds of COVID-19-associated asthma exacerbations in children higher during Omicron wave*. Pediatr Pulmonol., 2023; 58(11):3179-3187. doi:10.1002/ppul.26642.
18. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. *Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID19*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, Aug;146(2):3279.e4.
19. Adir Y., Humbert M., Saliba W. *COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: nationwide real-world evidence*. J. Allergy Clin Immunol., 2021; 148(2):361-367.e13., doi:10.1016/J.JACI.2021.06.006.
20. Jackson D., Busse W., Bacharier L., et al. *Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2*. J.Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:203-6.e3.
21. Sajuthi S., De Ford P., Li Y., Jackson N., Montgomery M., Everman J., et al. *Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium*. Nat. Commun., 2020; 11:5139.
22. Kimura H., Francisco D., Conway M., et al. *Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells*. J. Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:80-8.e8.
23. Peters M., Sajuthi S., Deford P., et al. *COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids*. Am J. Respir. Crit. Care Med., 2020; 202:83-90. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med., 2020; 202:1744-6.
24. Chu K., Akl E., Duda S., et al. *COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2020; 395:1973-87.
25. Bloom C.I. *Covid-19 pandemic and asthma: What did we learn?* Respirology, 2023; 28:603-614.
26. Hazan G., Fox C., Mok H., Haspel J. *Age-dependent rebound in asthma exacerbations after COVID-19 lockdown*. J. Allergy Clin. Immunol., Glob., 2022; 1:314-8.
27. Liqin W., Dinah F., Yuqing Z., et al. *PosteAcute COVID-19 Respiratory Symptoms in Patients With Asthma: An Electronic Health Recordse Based Study*. J. Allergy Clin. Immunol., 2023.
28. Einat S., Ophir B., Ben A., et al. *Pulmonary Evaluation in Children with Post-COVID-19 Condition Respiratory Symptoms: A Prospective Cohort Study*.
29. Melinte O., Robu D., Dobrin. M., și al. *Assessment of Some Risk Factors and Biological Predictors in the Post COVID-19 Syndrome in Asthmatic Patients*. J. Pers. Med., 2024; 14:21.
30. Butler M., O'Reilly A., Dunican E., et al. *Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients*. J. Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:334-5.
31. BeurnierA.,Jutant,E.,JevnikarM.,etal.*Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization*. Eur. Respir. J., 2020; Nov 5;56(5):2001875.
32. Nassoro D., Mujwahuzi L., Habakkuk Mwakyula I., et al. *Asthma and COVID-19: Emphasis on Adequate Asthma Control*. Canadian Respiratory Journal, 2021; 2021:9621572. <https://doi.org/10.1155/2021/9621572>.
33. Milanese M., Di Marco F., Corsico A.G., et al. *ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study*. Respir. Med., 2014; 108(8):1091-9. doi:10.1016/j.rmed.2014.05.016.
34. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Позднякова А.А и др. *Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах*. Тер. арх., 2023; 95(1):57-65.
35. Khojasteh-Kaffash S., Parhizkar Roudsari P., Ghaffari Jolfayi A., Samieefar N., Rezaei N. *Pediatric asthma exacerbation and COVID-19 pandemic: Impacts, challenges, and future considerations*. Journal of Asthma, 2023; 61(2):81-91.
36. Keir E., James P., Buttery S., Parris W., et al. *Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey*. BMJ, Open Resp. Res., 2022; 9:e001056.

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120102. Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice.