

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОСТИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ

Большакова О.В.¹, Малюжинская Н.В.¹, Полякова О.В.¹, Клиточенко Г.В.¹

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Волгоград, Россия, e-mail: klitoch@mail.ru*

Тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы у детей чаще встречается при коморбидном течении астмы с другими аллергическими проявлениями. Необходимо выделить фенотипы астмы, которые отличают группы пациентов со схожими комбинациями симптомов, и понять, как биологические факторы формируют каждый из этих «фенотипов» заболевания. Целью исследования было изучение клинико-anamнестических особенностей фенотипов бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет включительно в зависимости от коморбидности аллергических заболеваний. В ретроспективном когортном исследовании проанализирован 261 источник первичной медицинской документации пациентов в возрасте от 3 до 5 лет с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма», полученным в 4 детских поликлиниках и 1 детской больнице Волгограда в период с 01.05.2021 по 01.09.2024. В ходе исследования определена структура заболевания по степени тяжести в зависимости от клинического фенотипа. Выявлены различия в тяжести течения астмы в зависимости от сопутствующей аллергопатологии. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет по коморбидности аллергических заболеваний имеют различия по полу, а также характеру течения астмы и тяжести симптомов. При изолированной астме преобладает легкое течение заболевания, данный фенотип отличается более легким течением, низкой распространенностью средней и тяжелой астмы. Существенных статистически значимых различий по тяжести заболевания между фенотипом бронхиальная астма+атопический дерматит и бронхиальная астма+аллергический ринит и общей изучаемой когортой нет. Фенотип бронхиальная астма+атопический дерматит+аллергический ринит характеризуется более тяжелым течением заболевания, частыми сопутствующими аллергическими заболеваниями: лекарственной аллергией, крапивницей и ангионевротическим отеком.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, коморбидность, сопутствующие аллергические заболевания, тяжесть астмы.

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPES DEPENDING ON COMORBIDITY IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE

Bolshakova O.V.¹, Malyuzhinskaya N.V.¹, Polyakova O.V.¹, Klitochenko G.V.¹

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia, e-mail: klitoch@mail.ru*

Severe uncontrolled bronchial asthma in children is more common in the comorbid course of asthma and other allergic diseases. It is necessary to identify asthma phenotypes that distinguish groups of patients with similar combinations of symptoms and to understand how biological factors shape each of these disease 'phenotypes'. The aim of the study was to investigate the clinical and anamnestic features of bronchial asthma phenotypes in children up to 5 years of age inclusive, depending on the comorbidity of allergic diseases. In a retrospective cohort study, an analysis of 261 sources of primary medical documentation of patients aged 3 to 5 years with a verified diagnosis of bronchial asthma was conducted in 4 children's clinics and 1 children's hospital in Volgograd in the period from 01.05.2021 to 01.09.2024. During the study, the structure of the disease was determined according to the degree of severity depending on the clinical phenotype. Differences in the severity of asthma depending on concomitant allergopathology are demonstrated. Clinical phenotypes of bronchial asthma in children under 5 years of age by comorbidity of allergic diseases differ by gender, and differ in the nature of the course of asthma and the severity of symptoms. In isolated asthma, a mild course of the disease significantly predominates; this phenotype is characterized by a milder course and a low prevalence of moderate and severe asthma. There are no significant statistical differences between the phenotypes of bronchial asthma + atopic dermatitis and bronchial asthma + allergic rhinitis and the general study cohort in terms of disease severity. The

phenotype of bronchial asthma + atopic dermatitis + allergic rhinitis is characterized by a more severe course of the disease, frequent concomitant allergic diseases: drug allergy, urticaria and angioedema.

Keywords: bronchial asthma, children, phenotypes, comorbidity, concomitant allergic diseases, asthma severity.

Введение. Астма – самое распространённое хроническое респираторное заболевание в детском возрасте [1]. У большинства пациентов астма протекает в лёгкой или среднетяжелой форме и хорошо поддается стандартной терапии. Однако у небольшой части детей заболевание протекает в тяжелой форме и остаётся неконтролируемым, несмотря на оптимальную приверженность к назначенной терапии и лечение сопутствующих заболеваний, которые могут имитировать или усугублять астму и приводить к обострениям и ухудшению качества жизни [2; 3]. Такие сложности возникают в том числе при коморбидном течении бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний [2; 4]. В настоящее время установлено, что практически у 60-80% пациентов, страдающих БА, отмечается аллергический ринит (АР) различной степени тяжести, а у 20–40% больных АР в последующем трансформируется в БА [5; 6]. Такая коморбидность изменяет патоморфоз заболевания и его течение, утяжеляя состояние пациента и вызывая рефрактерность к лечебным мероприятиям. Анализ частоты встречаемости аллергических заболеваний у детей показал, что у 30–60% больных атопическим дерматитом (АтД) в последующем развивается БА. Пациенты с сочетанными проявлениями аллергии, как правило, имеют более тяжелые проявления заболевания, а сочетанные кожные и респираторные проявления аллергии характеризуются поливалентной сенсибилизацией, сопровождаются эозинофилией, высокими уровнями общего и специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови. Поэтому особое внимание следует уделять больным с сочетанием БА, АР и АД, имеющим высокий риск развития тяжелых форм заболевания [7]. Один из способов справиться со сложностью терапии астмы – выделить фенотипы, которые отличают группы пациентов со схожими комбинациями симптомов, и понять, как биологические факторы формируют каждый из них [8-10]. Понятия «фенотипы» и «эндотипы» основываются не только на патофизиологической гетерогенности, но и на клинической многоликости различных форм БА [11-13]. Детская астма считается гетерогенным заболеванием из-за различий в начале и прогрессировании заболевания, тяжести симптомов, частоте обострений, воспалительных профилях и реакции на терапию, возникающих в результате сложного взаимодействия факторов генетических, эпигенетических и окружающей среды [14-16].

Существуют различные подходы к выявлению фенотипов астмы у детей [12]. Авторы использовали метод субъективного субтипирования фенотипов, которые определяются с помощью заранее заданных или предполагаемых критериев, основанных на представлениях

о клинических особенностях, симптомах, возрасте начала заболевания и скорости прогрессирования, а именно на выделении клинических фенотипов астмы на основе её коморбидности с другими аллергическими заболеваниями – АР и АтД.

Цель исследования. Изучить клинико-анамнестические особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет в зависимости от коморбидности аллергических заболеваний.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное одномоментное когортное исследование, в котором проводился анализ первичной медицинской документации пациентов от 3 до 5 лет с верифицированным диагнозом БА согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2021) и «Клиническим рекомендациям Минздрава России "Бронхиальная астма"» (2021). Исследование проводилось в 4 детских поликлиниках и 1 детском стационаре города Волгограда в период с 01.05.2021 по 01.09.2024. Был выполнен анализ 261 источника первичной документации (истории болезни стационарных больных, амбулаторные карты «История развития ребенка», форма 112/у). Средний возраст детей составил 3,9 (0,92) года.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которую вносились данные о поле, возрасте на момент включения в исследование, наличии и тяжести симптомов астмы, их частоте, использовании бронхолитиков, препаратов базисной терапии, количестве обострений, госпитализаций, аллергологическом анамнезе, отягощенном наследственном анамнезе, других сопутствующих заболеваниях.

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, Statistica версии 12.0 (StatSoft, США). Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартные отклонения $M(s)$, для качественных величин – частоты встречаемости (%). При характере распределения результатов, отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение групп по количественным показателям проведено с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, в случае качественной зависимой переменной для сравнения частот между группами использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена на кафедре детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «ВолгГМУ». Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (экспертное заключение № 2021/035-ДИ от 19 апреля 2021 года). Информированное добровольное согласие на использование данных в научных целях подписывали законные представители пациентов по установленному образцу.

Все данные, извлеченные из медицинской документации, анонимизировали. Доступ к исходным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеют только члены исследовательской группы).

Результаты исследования и их обсуждение. Был проведен анализ документации 261 ребенка, страдающего БА различной степени тяжести (табл. 1). Распределение пациентов с легкой, средней и тяжелой астмой соответствует опубликованным данным для детей раннего и дошкольного возраста в согласительных документах по астме: 5-10% – тяжелая БА, 15-20% – среднетяжелая и 80-75% – легкая.

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести БА в общей когорте

Тяжесть БА	Число больных		Мальчики		Девочки		Средний возраст, М (s) лет
	п	%	п	%	п	%	
Легкая интермиттирующая БА	6	2,3	4	66,6	3	33,4	4,6 (0,67)
Легкая персистирующая БА	182	69,7	135	74,2	47	25,8	3,9 (0,88)
Средняя БА	50	19,2	37	74,0	13	26	4,2 (0,77)
Тяжелая БА	23	8,8	18	78,3	5	21,7	3,9 (0,82)
ВСЕГО	261	100	194	74,3	67	25,7	3,9 (0,92)

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Среди пациентов преобладали лица мужского пола (64,7%), девочек было 92 (35,3%) ($p<0,001$). Средняя длительность болезни составила $1,1\pm0,57$ года. У 6 детей (2,2%) диагноз «бронхиальная астма» был впервые поставлен в возрасте до 1 года. У 205 детей (78,5%) имелись различные проявления атопической патологии. Чаще всего, в 57,9% случаев, встречался АтД ($n=151$). У 70 из таких пациентов астма сочеталась и с АР (26,8%). В 31% ($n=81$) случаев отмечалось сочетание БА только с АтД. В 20,7% случаев астме сопутствовал АР ($n=54$). Изолированная БА без проявлений атопической патологии диагностирована у 56 детей, включенных в исследование (21,5%). Конъюнктивит аллергического генеза отмечался у 10 (3,8%) детей, в 100% ему сопутствовал АР. Крапивница и ангионевротический отек отмечались у 6 (2,3%) пациентов, лекарственная непереносимость – у 5 детей (1,9%), инсектная аллергия – у 1 ребенка (0,38%).

Согласно клинико-anamnestическим особенностям когорты наблюдаемых детей была разделена на 4 группы по фенотипам астмы в зависимости от коморбидности аллергических заболеваний. В 1-ю группу вошли пациенты с фенотипом изолированной БА ($n=56$), во 2-ю –

с сочетанием БА и АтД (n=81), в 3-ю группу – с сочетанием БА и АР (n=54), в 4-ю группу – с сочетанием БА, АтД и АР (n=70).

При этом в первой группе пациентов, страдающих только изолированной БА (БАиз), было 48 (85,7%) пациентов с легким течением заболевания, 7 (12,5%) со средней степенью тяжести астмы, 1 пациент (1,8%) с тяжелыми проявлениями заболевания. Во второй группе (фенотип БА+АтД) 58 (71,5%) пациентов имели легкие проявления астмы, 16 (19,7%) – средней степени тяжести и 7 (8,8%) тяжелые клинические проявления заболевания. В третьей группе (фенотип БА+АР) у 41 ребенка (12,9%) верифицирована БА легкой степени тяжести, у 11 (20,3%) средней степени тяжести и у 2 (3,7%) тяжелой степени. 4-ю группу (фенотип БА+АтД+АР) составил 41 (58,6%) пациент с легким течением заболевания, 16 (22,8%) со средней степенью тяжести и 13 (18,6%) с тяжелыми проявлениями. Для проведения сравнительного анализа по степени тяжести различных фенотипов бронхиальной астмы в зависимости от коморбидности общую когорту больных внесли в 5-ю группу. В этой группе было 188 (72%) пациентов с легким течением заболевания, 50 (19,2%) со средней степенью тяжести и 23 (8,8%) с тяжелой астмой.

При сравнительном анализе распространенности больных с различными степенями тяжести астмы в четырех выделенных фенотипах БА в зависимости от коморбидности и в общей когорте больных были обнаружены значимые отличия ($\chi^2=23,957$, $p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по степени тяжести БА в зависимости от фенотипа
и в общей когорте больных БА

	Легкая инт. БА		Легкая перс. БА		Средняя БА		Тяжелая БА	
	п	%	п	%	п	%	п	%
БАиз (n=56)	4	7,1	44	78,6	7	12,5	1	1,8
БА+АтД (n=81)	1	1,2	57	70,3	16	19,7	7	8,8
БА+АР (n=54)	1	1,9	40	74,1	11	20,3	2	3,7
БА+АтД+АР (n=70)	0	0	41	58,6	16	22,8	13	18,6
БА вся (n=261)	6	2,3	182	69,7	50	19,2	23	8,8

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Так, при сравнении частоты различных степеней тяжести астмы в общей изучаемой когорте больных (n=261) и фенотипа изолированной БА (n=56) обнаружены различия в течении заболевания ($\chi^2=8,075$, $p=0,045$). Таким образом, различия между фенотипом изолированной БА и общей изучаемой когортой по тяжести заболевания статистически значимы при уровне значимости $p<0,05$. При изолированной БА значительно преобладает (85,7%) легкое течение заболевания. Данный фенотип отличается более легким течением заболевания, низкой распространенностью средней и тяжелой астмы.

При сравнении частоты встречаемости пациентов различных степеней тяжести астмы в общей изучаемой когорте больных (n=261) и с фенотипом БА+АтД (n=81) не обнаружены значимые различия в течении заболевания ($\chi^2=0,359$, $p=0,949$). Таким образом, между фенотипом БА+АтД и общей изучаемой когортой по тяжести заболевания статистически значимых различий нет ($p>0,05$), распространенность степеней БА практически одинакова.

При сравнении частоты различных степеней тяжести астмы в общей изучаемой когорте больных и фенотипа БА+АР (n=54) также не обнаружены различия ($\chi^2=1,665$, $p=0,645$). Существенных различий между фенотипом БА+АР и общей изучаемой когортой по тяжести заболевания статистически нет.

Но при сравнении частоты различных степеней тяжести астмы в общей изучаемой когорте больных (n=261) и фенотипа БА+АтД+АР (n=70) обнаружены значимые различия ($\chi^2=7,842$, $p=0,050$). Таким образом, различия между фенотипом БА+АтД+АР и общей изучаемой когортой по тяжести заболевания статистически значимы при уровне значимости $p<0,05$. При фенотипе БА+АтД+АР чаще встречается тяжелое течение астмы, а также астма средней степени тяжести. Легкое течение заболевания отмечается реже.

Далее сравнили выделенные фенотипы (табл. 3). При сравнении между собой изучаемых фенотипов астмы были выявлены существенные различия в распространенности пациентов, страдающих БА легкой, средней и тяжелой степени ($\chi^2=23,957$, $p<0,01$).

Таблица 3

Распределение больных по степени тяжести БА в зависимости от фенотипа БА

	Легкая инт. БА		Легкая перс. БА		Средняя БА		Тяжелая БА	
	п	%	п	%	п	%	п	%
БАиз (n=56)	4	7,1	44	78,6	7	12,5	1	1,8
БА+АтД (n=81)	1	1,2	57	70,3	16	19,7	7	8,8
БА+АР (n=54)	1	1,9	40	74,1	11	20,3	2	3,7
БА+АтД+АР (n=70)	0	0	41	58,6	16	22,8	13	18,6

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Так, при сравнении частоты различных степеней тяжести астмы при фенотипе изолированной БА (n=56) и фенотипе БА+АтД+АР (n=70) обнаружены различия ($\chi^2=16,022$, $p=0,002$). Различия между фенотипом изолированной БА и фенотипом БА+АтД+АР по тяжести заболевания статистически значимы при уровне значимости $p<0,01$. При фенотипе БА+АтД+АР значительно преобладает течение тяжелое и средней тяжести. Фенотип изолированной БА отличается более легким течением заболевания, низкой распространенностью средней и тяжелой астмы.

При сравнении частоты различных степеней тяжести астмы при фенотипе изолированной БА (n=56) и фенотипе БА+АтД (n=70), а также при сравнении изолированной БА и фенотипа БА+АР (n=54) не обнаружено различий ($\chi^2=6,973$, $p=0,073$ для первого сравнения и $\chi^2=3,071$, $p=0,381$ для второго). Статистически значимых различий между фенотипами изолированной БА, БА+АР и БА+АтД по тяжести астмы нет.

При сравнении фенотипа БА+АтД (n=70) с фенотипами БА+АР (n=54) и БА+АтД+АР (n=70) по частоте различных степеней тяжести астмы также не обнаружено различий ($\chi^2=1,337$, $p=0,721$ для первого сравнения и $\chi^2=4,636$, $p=0,201$ для второго). Статистически значимых различий между фенотипами БА+АтД, БА+АР и БА+АтД+АР по распространенности пациентов с легкой, средней и тяжелой астмой нет.

Однако при сравнении частоты встречаемости пациентов различных степеней тяжести астмы при фенотипе БА+АР (n=54) и фенотипе БА+АтД+АР (n=70) обнаружены различия ($\chi^2=8,075$, $p=0,045$). При фенотипе БА+АР значительно преобладает легкое течение заболевания, отмечается низкая распространенность средней и тяжелой астмы.

Заключение. Исследование позволило выявить особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет в зависимости от фенотипа по коморбидности аллергических заболеваний. Определена структура заболевания по степени тяжести в зависимости от клинического фенотипа. Продемонстрированы различия в тяжести течения астмы в зависимости от фоновой аллергопатологии. Клинические фенотипы БА у детей до 5 лет по коморбидности аллергических заболеваний различаются по полу и отличаются характером течения астмы и тяжестью симптомов. При изолированной БА преобладает легкая форма течения заболевания, отмечается низкая распространенность средней и тяжелой астмы. Существенных различий между фенотипом БА+АтД и БА+АР и общей изучаемой когортой по тяжести заболевания статистически нет. Фенотип БА+АтД+АР характеризуется более тяжелым течением заболевания, частой наследственной отягощенностью по БА, АР и АтД и сопутствующими аллергическими заболеваниями: лекарственной аллергией, крапивницей и ангионевротическим отеком.

Список литературы

1. Головкин В.А., Мещеряков В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 2 (48). С. 15–21. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-15-21.
2. Кароли Н.А. Коморбидность при бронхиальной астме: так ли это важно и что будет, если лечить не только астму? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2025. Т. 9 (2). С. 125–132. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-2-5.
3. Beerweiler C.C., Masanetz R.K., Schaub B. Asthma and allergic diseases: cross talk of immune system and environmental factors // Eur. J. Immunol. 2023. Vol. 53. Is. 6. P. 2249981. DOI: 10.1002/eji.202249981.
4. Дранников М.А., Шуленин Д.К., Вирко В.А. Коморбидные состояния у детей с бронхиальной астмой // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025. Т. 1. С. 107–113. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-107-113.
5. Yamauchi K., Tamura G., Akasaka T., Chiba T., Honda K., Kishi M., Kobayashi H., Kuronuma T., Matsubara A., Morikawa T., Ogawa H., Ohta N., Okada M., Sasaki M., Saito J., Sano K., Satoh M., Shibata Y., Takahashi Y., Takanashi S., Inoue H. Analysis of the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis by questionnaire in 10,009 patients // Allergol. Int. 2009. Vol. 58. Is. 1. P. 55-61. DOI: 10.2332/allergolint.08-OA-0004.
6. Dogru M. Investigation of asthma comorbidity in children with different severities of allergic rhinitis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2016. Vol. 30. Is. 3. P. 186-9. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4315.
7. Yaneva M., Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma – immunological imbalance and beyond // Asthma Res. Pract. 2021. Vol. 7. Is. 1. P. 16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
8. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond // Pediatr. Res. 2021. Vol. 90. Is. 1. P. 45–51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.
9. Akar-Ghibril N., Casale T., Custovic A., Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol. 8. Is. 2. P. 429–440. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
10. Reddy M.B., Covar R.A. Asthma phenotypes in childhood // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 16. Is. 2. P. 127–34. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000252.
11. Pijnenburg M.W., Frey U., De Jongste J.C., Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes // Eur. Respir. J. 2022. Vol. 59. Is. 6. P. 2100731. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.

12. Foppiano F., Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic.// *Mol. Cell. Pediatr.* 2023. Vol.10. P. 9.DOI: 10.1186/s40348-023-00159-1.
13. Oksel C., Haider S., Fontanella S., Frainay C. and Custovic A. Classification of Pediatric Asthma: From Phenotype Discovery to Clinical Practice // *Front.Pediatr.* 2018. Vol. 6. P. 258. DOI: 10.3389/fped.2018.00258.
14. Zoratti E.M., Krouse R.Z., Babineau D.C., Pongracic J.A., O'Connor G.T., Wood R.A., Khurana Hershey G.K., Kerckmar C.M., Gruchalla R.S., Kattan M., Teach S.J., Sigelman S.M., Gergen P.J., Togias A., Visness C.M., Busse WW., Liu A.H. Asthma phenotypes in inner-city children. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2016. Vol. 138. Is. 4. P. 1016–1029. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.
15. Asseri A.A. Characteristics of Allergic, Eosinophilic, and Overlapping Asthma Phenotypes Among Pediatric Patients with Current Asthma: A Cross-Sectional Study from Saudi Arabia.// *J. Asthma Allergy.* 2023. Vol. 16. P. 1297-1308. DOI: 10.2147/JAA.S439089.
16. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. Is. 10. P. 1032-1044. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4.