



Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов

Руженцова Т.А.¹, Хавкина Д.А.², Чухляев П.В.², Гарбузов А.А.², Плоскирева А.А.²

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 125212, Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 111123, Москва, Россия

Введение. Анализ патогенеза новой коронавирусной инфекции свидетельствует о значительном влиянии нарушений гемореологии на её течение и исходы. Известно, что хронические заболевания сердечно-сосудистой системы ассоциируются с риском тяжёлого течения и летальных исходов как при COVID-19, так и при других инфекционных болезнях. В связи с этим в каждом случае необходимо изучение взаимодействия и взаимовлияния различных составляющих лечебной программы, назначаемой таким пациентам.

Цель работы – оценить влияние активности системы гемостаза на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и обосновать тактику ведения коморбидных пациентов, получающих новые пероральные антикоагулянты (ПОАК) в подобранных ранее дозах по имеющимся показаниям в связи с наличием тех или иных соматических заболеваний.

Материал и методы. Проанализировано 76 случаев подтверждённой коронавирусной инфекции у пациентов, получавших стартовую терапию ПОАК (ривароксабан, аликсабан, дабигатран) амбулаторно. Из этого количества 26 участников, принимавших данные препараты, составили основную группу, и 50 – группу сравнения (контрольную), в которой до эпизода COVID-19 не назначались лекарственные средства, влияющие на свёртываемость крови. Всем пациентам было проведено лечение в соответствии с актуальной на момент начала исследования версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/>).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, которым назначались ПОАК, отмечено достоверно меньшее число случаев госпитализаций (19 против 66% в контрольной группе), отсутствие летальных исходов и эпизодов развития тяжёлой дыхательной и/или почечной недостаточности, тогда как среди не получавших антикоагулянты неблагоприятные исходы зарегистрированы в 14%.

Заключение. Приём ПОАК в соответствии с имеющейся сопутствующей патологией соматического характера снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при развитии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, что указывает на существенный вклад поражения различных звеньев свёртывающей системы крови в патогенез COVID-19. У пациентов, получающих адекватную терапию указанными препаратами, при лечении в амбулаторных условиях лёгкой и среднетяжёлой форм коронавирусной инфекции не выявлено показаний для замены лекарственных средств этой фармакологической группы и коррекции схем антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты; антикоагулянтная терапия; SARS-CoV-2; коронавирусная инфекция; COVID-19; фибрилляция предсердий

Для цитирования: Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66 (1): 40-46. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-14>

Для корреспонденции: Руженцова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, заместитель директора по клинической работе ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 125212, Москва, Россия. E-mail: ruzhenцова@gmail.com

Участие авторов: Руженцова Т.А. – разработка концепции исследования, интерпретация результатов; Хавкина Д.А. – анализ результатов, написание и редактирование текста; Плоскирева А.А. – редактирование текста; Чухляев П.В. – подбор и изучение медицинской документации; Гарбузов А.А. – оценка достоверности полученных результатов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.09.2020
Принята в печать 12.11.2020

Effect of anticoagulant therapy on the course of COVID-19 in comorbid patients

Tatiana A. Ruzhentsova, Daria A. Khavkina, Pavel V. Chukhliaev, Alexander A. Garbuzov, Antonina A. Ploskireva

¹FSBI «Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, 125212, Russia;

²FSBI «Central Research Institute for Epidemiology» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, 111123, Russia

Introduction. Analysis of the pathogenesis of coronavirus infection caused SARS-CoV-2 indicates a significant impact of hemorheological disorders on its course and outcomes. It is known that chronic cardiovascular diseases are associated with the risk of severe course and lethal outcomes both in COVID-19 and other infectious diseases. Therefore, in each case it is necessary to study the interaction and mutual influence of different components of the treatment program prescribed to such patients.

The purpose of this work was to evaluate the effect of coagulation activity on the course of a novel coronavirus infection (COVID-19) and to justify the management of comorbid patients having been received novel oral anticoagulants (NOACs) in previously selected doses according to indications in concomitant somatic diseases.

Material and methods. Total 76 cases of confirmed coronavirus infection in patients who had been received initial therapy on an outpatient basis were analyzed. 26 patients who received NOACs (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) made up the main group and 50 – the comparison (control) group in which patients had not been administered any drugs that affect blood clotting until the episode of COVID-19. All patients have been prescribed therapy following the Provisional guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)» (<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/>).

Results and discussion. The number of hospitalizations was significantly fewer in the group of patients who had been received NOACs (19 vs. 66% in the control group). No deaths or cases of severe respiratory and/or renal failure were observed in the main group, while adverse outcomes were noted in 14% of patients who had not been administered these drugs.

Conclusion. Taking NOACs reduces the probability of severe course and adverse outcomes in the development of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, which indicates a significant contribution of coagulation mechanisms to the pathogenesis in COVID-19. There were no indications for drug replacement and correction of anticoagulant therapy regimens in patients who received adequate therapy with oral anticoagulants for treating a non-severe form of coronavirus infection in ambulatory patient settings.

Key words: *novel oral anticoagulants; anticoagulant therapy; SARS-CoV-2; coronavirus infection; COVID-19; atrial fibrillation*

For citation: Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhliaev P.V., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A. Effect of anti-coagulant therapy on the course of COVID-19 in comorbid patients. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(1): 40-46 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-14>

For correspondence: Tatiana A. Ruzhentsova, Ph.D., D.Sci. (Med.), Head of Clinical Research Department, Professor of the Educational Center, FSBI «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, 111123, Russia. E-mail: ruzhencova@gmail.com

Information about the authors:

Khavkina D.A., <http://orcid.org/0000-0001-5919-9841>

Chukhliaev P.V., <http://orcid.org/0000-0003-1210-1215>

Garbuzov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3378-8418>

Ploskireva A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Contribution: Ruzhentsova T.A. – researching of the concept of the study, interpretation of the results; Khavkina D.A. – analysis of the results, writing and editing of the text; Ploskireva A.A. – editing of the text; Chukhliaev P.V. – selection and study of medical documentation; Garbuzov A.A. – evaluation of the reliability of the results obtained.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 September 2020

Accepted 12 November 2020

Введение

Анализ особенностей патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) демонстрирует существенное влияние нарушений микроциркуляции и процесса тромбообразования на её течение и исходы. Результаты оценки 2773 случаев болезни у госпитализированных пациентов, находившихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), показали, что среди получавших антикоагулянтную терапию летальность была в 2 раза ниже: 29,1% по сравнению с 62,7% при

отсутствии профилактики тромботических осложнений [1]. Эту тенденцию подтверждают и ранее опубликованные данные [2, 3]. Однако если при тяжёлом течении рассматриваемого заболевания необходимость применения парентеральных антикоагулянтов прямого действия на сегодняшний день очевидна, то при не тяжёлых формах на практике часто возникает вопрос о тактике антитромботической терапии. Кроме того, при значительном числе случаев лёгкого и стёртого течения COVID-19 в настоящее время, в том числе

у лиц старше 65 лет, увеличиваются количество отказов от госпитализации и доля получающих лечение на дому. Назначение же парентеральной терапии в амбулаторных условиях часто нежелательно. В то же время, учитывая особенности протекания этой инфекции с возможностью быстрого нарастания симптоматики и ухудшения состояния на протяжении нескольких часов [4], тактика амбулаторного ведения пациентов, как правило, должна быть достаточно активной. Все её составляющие должны быть тщательно выверены.

Немалое количество больных получают ранее подобранную терапию в связи с сопутствующей соматической патологией; их число возрастает среди пожилых. В то же время хронические заболевания сердечно-сосудистой системы ассоциируются с риском тяжёлого течения и летальных исходов не только при COVID-19, но и при других инфекционных болезнях. В связи с этим в каждом случае необходимы изучение взаимодействия и взаимовлияния различных составляющих комплексной лечебной программы, оценка пользы от используемого медикаментозного вмешательства и его потенциальных рисков.

В соответствии с имеющимися актуальными рекомендациями у значительной доли пациентов имеются показания к постоянному приёму антикоагулянтных препаратов: персистирующая и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (ФП), тромбозы вен, тромбоз лёгочной артерии в анамнезе, ограничения

подвижности в связи с травмами, некоторыми хирургическими вмешательствами, заболеваниями нервной системы. Тем не менее приходится констатировать, что в настоящее время отсутствует общепринятый подход к назначению и коррекции схем антитромботической терапии при амбулаторном лечении COVID-19.

Цель данной работы – оценить влияние активности коагуляционной системы на течение новой коронавирусной инфекции и обосновать тактику ведения коморбидных пациентов, получающих пероральные антикоагулянты (ПОАК) в подобранных ранее дозах по имеющимся соматическим показаниям.

Материал и методы

Проанализировано 76 случаев подтверждённой новой коронавирусной инфекции у лиц, получавших стартовую антикоагулянтную терапию амбулаторно. Анализ медицинской документации, клинической картины, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии (КТ) лёгких у наблюдавшихся нами пациентов проведён методом сплошного скрининга. Основную группу составили 26 больных, получавших ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран); 50 участников вошли в группу сравнения (контрольную), в которой до эпизода COVID-19 лекарственные средства, влияющие на свёртываемость крови, не назначались. По другой терапии, подобранной ранее в связи с хронической патологией, обе группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Лекарственные препараты схем поддерживающей терапии, регулярно назначавшиеся пациентам сравниваемых групп
Table 1. Medications of maintenance therapy regimens had been regularly administered to patients in the compared groups

Препарат Medication	Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
Ривароксабан Rivaroxaban	16 (62)*	–
Дабигатран Dabigatran	5 (19)*	–
Апиксабан Apixaban	5 (19)*	–
Клопидогрел Clopidogrel	3 (12)	9 (18)
Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	0*	19 (38)
Бета-адреноблокаторы Beta blockers	7 (27)	16 (32)
Блокаторы кальциевых каналов I класса Class I calcium channel blockers	1 (4)	5 (10)
Блокаторы кальциевых каналов II класса Class II calcium channel blockers	3 (12)	14 (28)
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента Angiotensin-converting enzyme inhibitors	4 (15)	7 (14)
Антагонисты рецепторов ангиотензина 2 типа Type 2 angiotensin receptor antagonists	12 (46)	16 (32)
Статины Statins	20 (77)	29 (58)
Агонисты имидазолиновых рецепторов Imidazoline receptor agonists	3 (12)	5 (10)
Не принимавшие регулярно лекарственных препаратов Not taking any medication regularly	0*	7 (14)

Примечание. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Note. * – differences are significant, $p < 0.05$.

В первой группе 38% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту в профилактической дозе 100 мг в сутки, а 14% не принимали регулярно каких-либо препаратов. После оценки жалоб, анамнеза и физикального осмотра всем больным было назначено лечение в соответствии с актуальной на момент начала терапии версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/>). При отсутствии на момент инициализации лечения лабораторных результатов, подтверждающих наличие SARS-CoV-2, использовались препараты, рекомендованные для терапии ОРВИ и гриппа.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, степени тяжести на момент начала лечения, времени появления первых симптомов коронавирусной инфекции, а также по характеру назначенной стартовой терапии. Возраст пациентов составлял от 42 до 96 лет. Среди участников в обеих группах несколько преобладали женщины: 58% в основной и 56% – в контрольной. Срок от начала заболевания до инициализации медикаментозного вмешательства составлял от 1 до 5 сут. Лёгкая форма COVID-19 зарегистрирована у 6 (23%) пациентов основной группы и у 10 (20%) – контрольной.

Признаки поражения лёгочной ткани (от 3 до 25% объёма) (КТ-1) выявлены у 20 (77%) больных в основной группе и у 40 (80%) – в контрольной. В качестве этиотропного лечения назначали умифеновир, интерферон альфа-2b, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, лопинавир/ритонавир, риамиловир, инозин пранобекс (табл. 2). По показаниям для снижения температуры тела использовали парацетамол. При признаках пневмонии применяли антибактериальные (азитромицин, амоксициллина клавуланат или левофлоксацин) и муколитические (ацетилцистеин, амброксол) препараты. В качестве дополнительной терапии некоторые пациенты получали энтеросорбенты (при клинически значимых проявлениях интоксикации) и витаминно-минеральные комплексы.

У всех исследуемых ежедневно проводили мониторинг клинической симптоматики, температуры тела, сатурации крови кислородом. На 1–3-й день, а впоследствии при наличии изменений или иных показателей выполняли КТ лёгких, клинический анализ крови, исследование концентрации D-димера; по показаниям – биохимический анализ крови с определением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), уровней креатинина, С-реактивного белка, тропонина I.

Для оценки влияния лечения учитывали число госпитализаций, летальных исходов, дополнительно – прогрессирование симптоматики к концу 1-й недели заболевания, определяли необходимость коррекции схемы стартовой терапии.

Сравнение показателей проводили с помощью программы Statistica v.12. Оценивали средние значения, стандартное отклонение, Z-критерий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении показателей возраста выявлены достоверные межгрупповые различия: в основной группе они составили $74,8 \pm 14,64$ лет, а в группе контроля – $66,7 \pm 14,66$ ($p < 0,05$). По структуре соматической патологии и степени её компенсации в основной группе было достоверно больше больных с нарушениями ритма сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС), клиническими признаками недостаточности кровообращения II стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (II-III функционального класса по NYHA),

Таблица 2. Стартовая лекарственная терапия, назначавшаяся пациентам сравниваемых групп

Table 2. Initial drug therapy had been prescribed to patients in the compared groups

Препарат Medication	Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
Умифеновир Umifenovir	5 (19)	6 (12)
Интерферон альфа-2b Interferon alpha-2b	0	5 (10)
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты Imidazolyl ethanamide pentandioic acid	4 (15)	7 (14)
Интерферон альфа-2b + умифеновир Interferon alpha-2b + umifenovir	6 (23)	14 (28)
Интерферон альфа-2b + имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты Interferon alpha-2b + imidazolyl ethanamide pentandioic acid	2 (8)	4 (8)
Лопинавир/Ритонавир Lopinavir/Ritonavir	2 (8)	5 (10)
Инозин пранобекс Inosine pranobex	3 (12)	3 (6)
Риамиловир Riamilovir	4 (15)	6 (12)
Азитромицин Azithromycin	6 (23)	4 (8)
Амоксициллина клавуланат Amoxicillin clavulanate	5 (19)	16 (32)
Амоксициллина клавуланат + азитромицин Amoxicillin clavulanate + azithromycin	3 (12)	5 (10)
Левофлоксацин Levofloxacin	6 (23)	15 (30)
Ацетилцистеин Acetylcysteine	13 (50)	28 (56)
Амброксол Ambroxol	4 (15)	6 (12)

Примечание. $p > 0,05$, использован двусторонний Z-критерий.

Note. $p > 0.05$, bilateral Z-test is used.

церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа, что представлено в табл. 3.

Большинство участников страдали сочетанной хронической соматической патологией, т.е. характеризовались мультиморбидностью. Наиболее часто одновре-

менно регистрировались церебральный атеросклероз, ИБС, сахарный диабет 2 типа – заболевания, которые могут быть взаимосвязаны в рамках патогенетического механизма. В основной группе наиболее частой нозологической формой была ФП, что служило показанием

Таблица 3. Хронические соматические заболевания у пациентов сравниваемых групп

Table 3. Chronic somatic diseases in patients of the compared groups

Сопутствующее заболевание Concomitant disease	Особенности заболевания: стадия/функциональный класс/форма Features of the disease: stage/functional class/form	Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
Фибрилляция предсердий (ФП) Atrial fibrillation	Персистирующая Persistent	13 (50)*	0
	Пароксизмальная Paroxysmal	8 (31)	7 (14)
	Всего пациентов с ФП Total patients with atrial fibrillation	21 (81)*	7 (14)
Тромбофлебит вен нижних конечностей Thrombophlebitis of the veins of the lower extremities	Хронический Chronic	5 (19)*	0
	–	2 (8)	0
Тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе History of pulmonary thromboembolism	1 стадия Stage 1	3 (12)	8 (16)
	2 стадия Stage 2	8 (31)	19 (38)
	3 стадия Stage 3	10 (38)	11 (22)
	Всего пациентов с гипертонической болезнью Total number of patients with hypertensive disease	21 (81)	38 (76)
Гипертоническая болезнь Hypertensive disease	1 стадия Stage 1	3 (12)	8 (16)
	2 стадия Stage 2	8 (31)	19 (38)
	3 стадия Stage 3	10 (38)	11 (22)
	Всего пациентов с гипертонической болезнью Total number of patients with hypertensive disease	21 (81)	38 (76)
	–	2 (8)	0
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) Coronary heart disease (CHD)	Стенокардия напряжения I функционального класса Functional class I angina pectoris	1 (4)	4 (8)
	Стенокардия напряжения II функционального класса Functional class II angina pectoris	3 (12)	2 (4)
	Постинфарктный кардиосклероз Post-infarction cardiosclerosis	4 (15)	4 (8)
	Другие формы ИБС Other forms of CHD	6 (23)*	3 (6)
	Всего пациентов с ИБС Total number patients with coronary heart disease	14 (54)*	13 (26)
Недостаточность кровообращения Heart failure	I (NYHA)	5 (19)	11 (22)
	II (NYHA)	5 (19)*	2 (4)
	III (NYHA)	3 (12)*	0
	Всего пациентов с сердечной недостаточностью Total number of patients with heart failure	13 (50)*	13 (26)
Церебральный атеросклероз (атеросклеротическая энцефалопатия) Cerebral atherosclerosis (atherosclerotic encephalopathy)	I	2 (8)	4 (8)
	II	12 (46)*	11 (22)
	III	6 (23)	7 (14)
	Всего пациентов с церебральным атеросклерозом Total number of patients with cerebral atherosclerosis	20 (77)*	22 (44)
Церебральная спастическая тетраплегия Cerebral spastic tetraplegia	–	1 (4)	0
Сахарный диабет Diabetes mellitus	2 типа Type 2	11 (42)*	9 (18)
	–	0	0
Тиреотоксикоз Thyrotoxicosis	Медикаментозная компенсация Medicinal compensation	2 (8)	2 (4)
Гипотиреоз Hypothyroidism	Медикаментозная компенсация Medicinal compensation	5 (19)	9 (18)
Наследственные гемоглобинопатии Hereditary hemoglobinopathies	–	0*	9 (18)

Примечание. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Note. * – differences are significant, $p < 0.05$.

Таблица 4. Особенности течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов сравниваемых групп**Table 4. Features of the course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in patients of the compared groups**

Исход Outcome	Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
Выздоровление в амбулаторных условиях Recovery on an outpatient basis	21 (81)*	17 (34)
Госпитализация при ухудшении состояния или неэффективности стартовой терапии Hospitalization in case of deterioration or ineffectiveness of initial therapy	5 (19)*	33 (66)
Сохраняющиеся изменения, не требующие активной терапии Persistent changes that do not require active therapy	11 (42)	24 (48)
Сохраняющиеся тяжёлые нарушения, требующие продолжения кислородотерапии и/или гемодиализа спустя 1 мес Persistent severe disorders requiring continued oxygen therapy and/or hemodialysis after 1 month	0	5 (10)
Летальный исход Lethal outcome	0	2 (4)
Неблагоприятные исходы суммарно (летальные исходы, выраженная дыхательная и/или почечная недостаточность) Adverse outcomes in total (fatal outcomes, severe respiratory and/or renal failure)	0*	7 (14)

Примечание. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Note. * – differences are significant, $p < 0.05$.

к назначению антикоагулянтов в режиме непрерывного приёма [5]. У всех пациентов группы контроля также имелись заболевания, при которых необходимо постоянное назначение тех или иных медикаментов, в том числе пароксизмы ФП, требующие согласно современным рекомендациям антикоагулянтной терапии. Однако последняя не назначалась либо пациенты демонстрировали крайне низкую приверженность к лечению. В группе сравнения 14% исследуемых не принимали каких-либо препаратов, несмотря на наличие первоочередных показаний к применению антигипертензивных средств и статинов.

В целом в основной группе бóльшая выраженность нарушений способствовала более тщательному соблюдению рекомендаций лечащего врача (высокой комплаентности) в отношении как антикоагулянтной, так и иной назначенной терапии.

На фоне лечения COVID-19 в результате инициального медикаментозного вмешательства в амбулаторных условиях с мониторингом клинического состояния благоприятный исход (выздоровление) был достигнут в 21 (81%) случае (табл. 4). Госпитализированы 5 (19%) больных ввиду отсутствия положительной динамики на 5–7-е сут лечения, прогрессирования пневмонии по результатам КТ. Летальных исходов не зарегистрировано. Спустя 1 мес у всех пациентов отмечено выздоровление, при этом фиброзные изменения в лёгких сохранялись у 11 (40%) из них. Нежелательных явлений от приёма антикоагулянтов во время терапии новой коронавирусной инфекции не выявлено.

В группе контроля течение инфекционного процесса оказалось менее благоприятным. Из общего числа участников выздоровели на фоне стартового лечения 17 (34%) пациентов, 33 (66%) были госпитализированы в связи с неэффективностью терапии; 2 (4%) больных скончались. У 5 (10%) наблюдавшихся спустя 1 мес от начала медикаментозного воздействия сохранялись различные выраженные

клинические проявления COVID-19 (кашель, эпизоды повышения температуры тела, одышка с потребностью в кислородотерапии, слабость) с изменениями лабораторных показателей. В 2 (4%) случаях, несмотря на проводимую терапию, не отмечен регресс значительных изменений в лёгочной ткани (с поражением до 75% объёма) (КТ-3). Этим пациентам в течение 2-го месяца лечения была продолжена поддерживающая оксигенотерапия вследствие снижения сатурации до 90–88% на фоне отсутствия ингаляций кислорода. Ещё у 2 (4%) больных сохранялась необходимость в проведении гемодиализа с учётом выраженной почечной недостаточности (уровень креатинина сыворотки более 500 мкмоль/л, клиренс креатинина менее 15 мл/мин). В 1 (2%) случае персистировали выраженные симптомы дыхательной и почечной недостаточности, в связи с чем были продолжены кислородотерапия и гемодиализ.

Летальные исходы зарегистрированы на 3-и и 7-е сут от начала лечения. 1) Смерть пациентки А., 96 лет, наступила от повторного нарушения мозгового кровообращения на фоне нетяжёлого течения подтверждённой COVID-19. При первичном осмотре (на 1-е сут от момента появления симптомов) больная предъявляла жалобы на небольшую слабость, покашливание, при этом температура тела не поднималась выше 37 °С. По данным КТ выявлены изменения по типу «матового стекла» с поражением до 15% объёма лёгочной ткани с обеих сторон на фоне умеренно выраженного пневмосклероза. В тот же день отмечены эпизод потери сознания, нарушение речи, левосторонний гемипарез; осуществлена госпитализация. На 3-и сут, несмотря на проводимое интенсивное лечение в условиях отделения реанимации, зарегистрировано нарастание неврологической симптоматики с последующими остановкой дыхания и асистолией.

2) В другом случае у больного Ю., 58 лет, причиной смерти стала массивная тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии. Пациент был госпитализирован

на 3-и сут от начала лечения в связи с нарастанием одышки и гипертермией до 39,6 °С. При КТ – поражение лёгочной ткани по типу «матового стекла» (до 25%), при повторном обследовании (на 6-е сут) – до 60% с обеих сторон. На фоне нарастания сердечно-лёгочной недостаточности и неэффективности ИВЛ наступил летальный исход.

Сравнение исходов новой коронавирусной инфекции в обеих группах представлено в **табл. 4**. Можно видеть, что на фоне ранее подобранной антикоагулянтной терапии заболевание в целом протекало благоприятно, несмотря на большое количество факторов риска тяжёлого течения и наличие летальных исходов вследствие респираторных инфекций. Среди участников основной группы не отмечено ни одного случая смерти и выраженной дыхательной и/или почечной недостаточности, требующих кислородотерапии и/или гемодиализа, что достоверно отличается от показателей в группе контроля ($p < 0,05$). Этот факт подчёркивает высокую значимость подбора адекватного противотромботического медикаментозного вмешательства при сопутствующей соматической патологии у коморбидных пациентов с целью профилактики осложнений COVID-19.

Полученные результаты подтверждают существенный вклад нарушений механизмов коагуляции в патогенез инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и роль гемореологических нарушений в её прогрессировании. В то же время данные наблюдения свидетельствуют о возможности амбулаторного ведения таких лиц и отсутствии необходимости коррекции доз и схем приёма антикоагулянтов при нетяжёлом течении COVID-19. В дальнейших исследованиях необходимо установить возможную роль антиагрегантной терапии и влияние каждой из составляющих поддерживающего лечения на течение инфекционного процесса у коморбидных больных. Учитывая риск кровотечений при приёме лекарственных средств этого класса, приведённые данные не могут свидетельствовать о необходимости и безопасности их профилактического приёма в других группах пациентов, не имеющих прямых показаний к нему. Очевидна важность индивидуального определения соотношения польза–риск при решении вопроса о назначении того или иного препарата, а также оценке его эффективности и безопасности.

Безусловно, во всех случаях наличия хронических заболеваний, особенно у людей старше 65 лет, требуются тщательный мониторинг клинической симптоматики, адекватная коррекция терапевтических схем с учётом особенностей течения инфекционной и соматической патологии с контролем за состоянием пациентов не реже 1 раза в сутки, в том числе и при амбулаторном ведении больных с нетяжёлой формой новой коронавирусной инфекции.

Заключение

1. Приём ПОАК в соответствии с показаниями по сопутствующей соматической патологии снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при развитии новой коронавирусной инфекции, что указывает на существенный вклад нарушений в различных звеньях свёртывающей системы крови в патогенез COVID-19.

2. У пациентов, получавших в амбулаторных условиях адекватное лечение препаратами указанной фармакологической группы на фоне нетяжёлого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не выявлено показаний для замены лекарственных средств и коррекции схем антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(1): 122–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
2. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 786–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>.
3. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
4. Wu J., Liu J., Zhao X., Liu C., Wang W., Wang D., et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A multicenter descriptive study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 706–12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>.
5. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39(16): 1330–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.

REFERENCES

1. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(1): 122–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
2. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 786–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>.
3. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
4. Wu J., Liu J., Zhao X., Liu C., Wang W., Wang D., et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A multicenter descriptive study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 706–12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>.
5. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39(16): 1330–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.