

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Давтян Паруйр Артакович

**Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на
развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с
COVID-19**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Характеристика коронавирусной инфекции (COVID-19) и поражение сердечно-сосудистой системы.....	13
1.2. Пероральные антикоагулянты и дипиридамола	26
1.3. Антикоагулянтная терапия в стационаре и постковидном периоде.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Клинический материал и дизайн исследования. Общая характеристика.....	39
2.2. Методы исследования пациентов с COVID-19 пневмонией.....	42
2.3. Статистические методы анализа данных	43
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Клинико-демографический профиль пациентов с COVID-19 пневмонией	47
3.1.1. Клинико-демографический профиль всех пациентов с COVID-19 пневмонией.....	47
3.1.2. Характеристика пациентов с COVID-19 пневмонией, принимавших пероральные антикоагулянты в постгоспитальном периоде	52
3.1.3. Характеристика больных с COVID-19 пневмонией, принимавших дипиридамола после выписки из госпиталя	57
3.1.4. Характеристика пациентов с COVID-19 пневмонией при отсутствии анти тромботической терапии в постгоспитальном периоде.....	62
3.1.5. Сравнение клинико-демографических параметров на госпитальном этапе лечения между пациентами с COVID-19 пневмонией	67
3.2. Динамика развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 12 мес. наблюдения у пациентов с COVID-19 пневмонией в зависимости от анти тромботической терапии после выписки из стационара	72

3.2.1. Исследование частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 1 год наблюдения у пациентов с COVID-19 пневмонией, получавших пероральные антикоагулянты, дипиридамола или не принимавших антитромботическую терапию.....	72
3.2.2. Сравнение частоты возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий между пациентами с COVID-19 пневмонией, получавших терапию пероральными антикоагулянтами и группой, не принимавшей антитромботическую терапию после выписки.....	76
3.2.3. Сравнение частоты развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий между пациентами с COVID-19 пневмонией, получавших дипиридамола и группой отсутствия антитромботической терапии после выписки.....	81
3.3. Сравнение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов с COVID-19 пневмонией, принимавших пероральные антикоагулянты, дипиридамола или отсутствия антитромботической терапии в постгоспитальном периоде с помощью Propensity Score Matching анализа.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) связана с высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. Повышенная частота тромботических событий, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ), тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальную тромбоэмболию (АТЭ), а также инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), были описаны в группе тяжелобольных госпитализированных пациентов [18, 106, 125]. Патологоанатомические исследования показывают, что у 60-100% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, на вскрытии обнаруживаются ВТЭ или ТЭЛА [34, 147]. Имеется незначительное число данных о частоте тромбоземболических осложнений и смертности в период после выписки пациентов с COVID-19, при этом предыдущие исследования ограничивались небольшим размером выборки, ретроспективным дизайном и нестандартизированным наблюдением [138, 139]. Рекомендации по расширенной профилактике тромбозов после выписки пациентов с COVID-19 также противоречивы, предполагая либо отсутствие рутинной профилактики, либо индивидуальный подход с учётом факторов риска тромбообразования и кровотечения [125, 173].

Степень разработанности темы исследования

Ранее предпринимались попытки оценить предикторы тромбоза или смерти в постгоспитальном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 с сопутствующими соматическими заболеваниями. Результаты рандомизированных исследований указывали на повышенную частоту серьезных и фатальных тромбоземболических осложнений, однако при использовании расширенной тромбопрофилактики наблюдалось снижение риска на 28–38% [54, 125]. В

середине 2020 г., в нескольких медицинских центрах, дипиридамолом и профилактическая терапия пероральными антикоагулянтами (ПОАК) рутинно назначались в раннем послевыписном периоде (через 30 дней после выписки) на основании рекомендаций экспертов. В сентябре 2020 г. этот подход был принят в международных рекомендациях класса С по профилактическому приему ПОАК [125]. Данные из реестра госпиталей США подтверждают, что антикоагулянты применялись в течение 90 дней после выписки пациентов, госпитализированных с COVID-19 [135]. Результаты, полученные из реестра госпиталей Бразилии, указывают, что профилактический прием ривароксабана улучшает краткосрочные (35 дней) результаты пациентов с высоким риском возникновения тромбозомболических осложнений [147]. В РФ профилактические дозы ПОАК и дипиридамола применялись в нескольких медицинских центрах в ранний период (30 дней после выписки). Тем не менее, доказательная база антитромботической терапии ПОАК и дипиридамолом и их влияние на смертность и сердечно-сосудистые события у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в постгоспитальном отдалённом периоде была неоднозначна, а эффективность и безопасность описанной стратегии не подвергались систематической и адекватной оценке, несмотря на рутинное использование в клинической практике. Таким образом, недостаточное количество данных о частоте развития смертности и сердечно-сосудистых событий в постгоспитальном отдалённом периоде наблюдения у пациентов, перенёсших COVID-19, нуждается в уточнении и дальнейшем изучении.

Цель и задачи исследования

Оценка влияния ПОАК и дипиридамола на развитие отдалённых сердечно-сосудистых событий у госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией.

1. Провести клинико-демографический анализ особенностей госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией.

2. Оценка данных общей смертности и сердечно-сосудистых событий пациентов, госпитализированных и выписанных из COVID-стационара, через 1 год наблюдения.

3. Провести анализ смертности и сердечно-сосудистых событий через 1 год наблюдения в зависимости от приёма рекомендованной антитромботической терапии: приём ПОАК (ривароксабан, апискабан, дабигатран) и дипиридамола в профилактических дозировках в течение 1 мес. после выписки из стационара или отсутствия антитромботической терапии.

4. Изучить динамику смертности и сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара с использованием Propensity Score Matching анализа в зависимости от рекомендованной антитромботической терапии: ПОАК и дипиридамола.

Научная новизна

1. На значительном числе госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией через 1 год после госпитализации показана динамика развития общей смертности и сердечно-сосудистых событий в зависимости от применяемой антитромботической терапии.

2. Доказано влияние ПОАК и дипиридамола в снижении развития общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение первого года по сравнению с контрольной группой.

3. Показано влияние ПОАК и дипиридамола на риск развития сердечно-сосудистых событий через 1 год у пациентов с COVID-19 пневмонией по сравнению с контрольной группой.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с COVID-19 пневмонией было исследовано влияние антитромботической терапии ПОАК и дипиридамола на развитие смертности и

сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в сравнении с контрольной группой, что позволяет определить раннюю тактику лечения пациентов группы высокого риска.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды российских и зарубежных ученых посвящённых проблеме антитромботической терапии при COVID-19. Первым этапом исследования был поиск и анализ данных пациентов, госпитализированных в COVID-госпиталь клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г.

В рамках данного одноцентрового ретроспективного исследования с историческим контролем, после выписки из стационара (Клиника БГМУ, Республика Башкортостан), было обследовано 2294 пациента, перенесших COVID-19 в период с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г., и на основе этих данных создан регистр. Отдаленные результаты приема ПОАК и дипиридамола оценивались в отношении развития общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий - ИМ, инсульта, ТЭЛА. События отслеживались с помощью системы дистанционного подхода к данным "РМИАС", телефонных контактов и визитов в клинику. Программа позволяет осуществлять дистанционный онлайн-мониторинг выписок о госпитализации всех республиканских медицинских организаций, а также данных свидетельств о смерти. На момент сбора информации (после 1 октября 2021 г.) со всеми пациентами дополнительно связывались по телефону для проверки применяемого антитромботического режима и подтверждения соблюдения приема ПОАК или дипиридамола в послевыписном периоде. Если пациент умер до запланированного контакта, проводилось телефонное интервью с близкими родственниками. Пациентов исключали из дальнейшего исследования, если он не принимал рекомендованный режим антитромботической терапии, или сбор достаточной информации о режиме

терапии был невозможен. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Декларации Хельсинки, получив одобрение этической комиссии Башкирского государственного медицинского университета (№6, 2022).

Статистический анализ проводился с использованием R (версия 4.0.2., R Core Team (2013), R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия; <http://www.R-project.org/>) и пакетов Rcmdr, 'ggplot2', 'pastecs', 'Hmisc', 'ggm', 'polycor', 'QuantPsyc', 'glmnet', 'twang', 'survey', 'stdidff', 'survival' и 'survminer', а также as, SPSS (версия 23.0, IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Распределение непрерывных данных оценивали визуально, а с помощью критерия Колмогорова-Смирнова визуально оценивали эксцесс и перекокс. Поскольку данные не всегда нормально распределены, изображены медиана \pm межквартильный размах (IQR). Медианы сравнивались с помощью критерия Крускала-Уоллиса, тогда как категориальные данные анализировались с использованием точного критерия Фишера - проведен анализ для оценки связи применяемых методов лечения со смертностью. Для учета дисбалансов в исходных ковариатах с возможным влиянием на исход были рассчитаны стандартизированные различия между тремя группами. Коварианты со статистически значимыми различиями или стандартизированными различиями $>0,25$ между группами затем были включены в оценку предрасположенности групп с помощью обобщенных усиленных моделей (GBM) с использованием оценки среднего эффекта лечения на леченых (АТТ). До GBM непрерывные данные были преобразованы в z-показатели, чтобы обеспечить стандартизацию, а проблемы с перекрытием проверялись с помощью графиков плотности непрерывных данных, а также перекрестных таблиц номинальных данных. После балансировки был проведен взвешенный логистический регрессионный анализ для predetermined конечных точек исследования с использованием пакета «опрос» R. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Вероятность выживания изображается с использованием метода Каплана-Мейера, пропорциональных рисков Кокса.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с COVID-19 пневмонией имеют высокое бремя смертности и сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после выписки из стационара.

2. У пациентов с COVID-19 пневмонией, приём ПОАК и дигипиридамола в течение 1 месяца после выписки приводит к снижению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года по сравнению с контрольной группой после выписки из стационара.

3. У пациентов с COVID-19 пневмонией, приём ПОАК и дигипиридамола в течение 1 месяца после выписки приводит к снижению развития сердечно-сосудистых конечных точек (инсульт, ТЭЛА) в течение 1 года по сравнению с контрольной группой после выписки из стационара.

4. По данным Propensity Score Matching анализа показано, что приём ПОАК или дигипиридамола у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение 1 месяца после выписки приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности через 1 год наблюдения по сравнению с контрольной группой. Приём дигипиридамола снизил риск возникновения ТЭЛА, а приём ПОАК снижал частоту развития инсультов и ТЭЛА.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам паспорта кардиология – 4, 13, 15, 11.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования подтверждены проведенной статистической обработкой, также была проверена достоверность первичных документов: баз данных, историй болезни и копий выписок из них.

Апробация диссертации состоялась 26 мая 2024 г. на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и проблемной комиссии по специальности «Кардиология».

Исследование проводилось в рамках гранта РФ «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдалённых последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)» (№ 22-18-20123).

Результаты исследований представлены на III Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (2022г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Казань (2022г.), X Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», г. Санкт-Петербург (2023г.) XIV Конгрессе кардиологов Республики Казахстан, г. Алматы, Казахстан (2022 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», г. Уфа (2023 г.).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы "Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19"» внедрены в лечебно-диагностическую практику клиники БГМУ (г. Уфа) и образовательный процесс на кафедре Госпитальной терапии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования. Автору принадлежит ведущая роль в планировании работы, анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, наборе участников согласно критериям включения и невключения, проведении клинического обследования и динамического наблюдение больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, составлении базы данных, статистической обработке с использованием необходимых методов, анализе полученных результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Основные положения диссертационной работы опубликованы в научных журналах и были лично доложены автором на отечественных и международных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 2 – иные статьи; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материалы и методы исследований; результаты работы и обсуждение полученных данных), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 132 страниц

машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 37 рисунками, список литературы состоит из 182 источников: 14 отечественных и 168 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика коронавирусной инфекции (COVID-19) и поражение сердечно-сосудистой системы

Коронавирусы (Coronaviridae) это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Коронавирусы относятся к подсемейству Coronavirineae семейства Coronaviridae порядка nidovirales [36].

Геном коронавируса представляет собой одноцепочечную РНК с положительно-полярной нитью (30 тыс. пар оснований), обладающую 5'-кэп-структурой и 3'-поли-А-хвостом [177]. Гомотримеры S-белков формируют шипы на поверхности вируса, что обеспечивает их связывание с рецепторами хозяина. Вирусы этого рода содержат не менее шести открытых рамок считывания (ОРС), которые кодируют ключевые структурные белки: шип (S), мембрану (M), оболочку (E) и нуклеокапсид (N). S-белки играют важную роль в прикреплении вируса к рецепторам клеток-хозяев [177]. M-белки содержат трансмембранные домены, которые способствуют формированию вирусной частицы и ее взаимодействию с нуклеокапсидом. Белок E участвует в сборке вируса и его патогенезе, в то время как белок N отвечает за упаковку и инкапсуляцию генома в вирионы [36].

Источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания или являющийся бессимптомным носителем SARS-CoV-2. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактно-бытовым путями. Главный путь передачи SARS-CoV-2 воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни [155].

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории Китайской Народной Республики (КНР), где

подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее число заболевших было выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев). С января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР [49].

В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка в Южной Корее, Иране, Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других частях света, вероятно связанное с поездками в эти страны. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила о начале пандемии COVID-19 [57].

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 является мультифокальным заболеванием. Основными органами поражения являются носоглотка, ротоглотка, легкие, желудок, тонкий кишечник, селезенка, печень, почки, головной мозг и сердце, где происходит связывание с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на эпителиальных, эндотелиальных и энтероцитарных клетках [63, 141]. Плотность рецепторов АПФ-2 особенно высока в легких, сердце, венах и артериях [174]. В сердце и крупных сосудах АПФ-2 располагается на поверхности эндотелиальных клеток и клеток гладких мышц. В легких рецепторы АПФ-2 в большей части находятся на альвеолоцитах 2-го типа II, в меньшей степени на альвеолоцитах 2-го типа I и эпителиальных клетках дыхательных путей [159]. Механизмы COVID-19 ассоциированной коагулопатии до конца не уточнены, основной теорией патогенеза является эндотелиальное воспаление и дисфункция эндотелия [170]. Эндотелиальные клетки артерий и вен, клетки гладких мышц артерий, кардиомиоциты и альвеолярные эпителиальные клетки в лёгких человека экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент-2, являясь мишенями для связывания с SARS-CoV-2 [11, 170, 174]. Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с клетками посредством основной протеазы Mpro, обладающей высокой аффинностью, с последующим связыванием с рецептором АПФ-2 и трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2) (Рисунок 1).

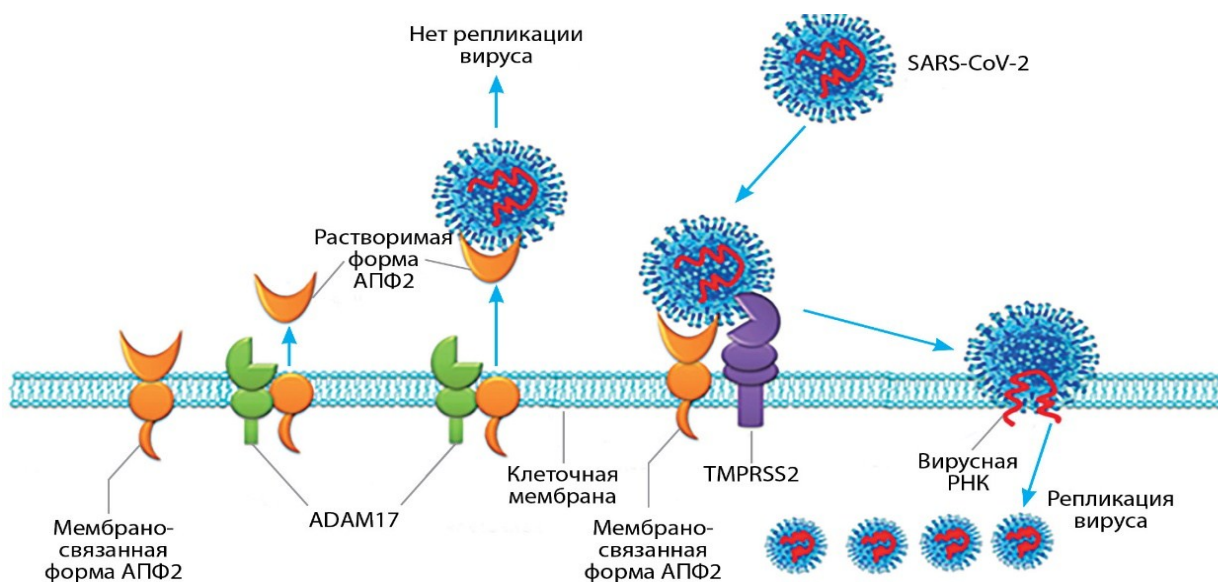


Рисунок 1 - Связывание SARS-CoV-2 с клетками-хозяевами [92]

Активный сайт M_{pro} в SARS-CoV-2 структурно схож с факторами свёртывания Ха и тромбина, и вследствие этого способен активировать свертывающую систему. Совокупность гистологических и морфологических изменений подтверждает, что эндотелиит может являться прямым следствием поражения SARS-CoV-2 с последующей воспалительной реакцией в месте поражения [8, 73]. Monteil et al. провели исследование, где было показано, что сконструированные органоиды кровеносных сосудов человека могут быть инфицированы SARS-CoV-2 [97]. Varga Z. с соавторами в небольшой серии наблюдений описали дисфункцию эндотелия у пациентов с COVID-19 [73]. Помимо системного воздействия при COVID-19, существует и локальная легочная васкулопатия, которая, в отличие от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, получила название “лёгочная внутрисосудистая коагулопатия” [92].

Таким образом, данные указывают на необходимость дальнейшего изучения нарушения коагуляции при COVID-19.

Нарушения коагуляции при COVID-19

Тромбоэмболии присущи для COVID-19 и могут приводить к смертельному

исходу даже при отсутствии симптомов [118]. Коронавирус SARS-CoV-2 приводит к острому воспалению, усилению свертывания крови, активации тромбоцитов и эндотелииту [50]. Данное проявление имеет сходство с коагулопатией, вызванной сепсисом (СИК), бактериальными инфекциями и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) [50]. Однако есть некоторые важные различия, у пациентов с COVID-19 коагулопатией часто наблюдаются повышенные уровни фибриногена и D-димера, а также незначительные изменения протромбинового времени и количества тромбоцитов по сравнению с острым бактериальным сепсисом, который может вызывать тромбоцитопению, увеличение протромбинового времени и снижение уровня антитромбина [13, 56, 99]. Также было замечено, что при COVID-19 наблюдается избыточная выработка воспалительных цитокинов, что приводит к развитию синдрома гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / активации макрофагов, с последующими тромботическими нарушениями свертывания крови [101]. Хотя патофизиология синдрома гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / активации макрофагов, по-видимому, аналогична патофизиологии COVID-19, однако уровни цитокинов, о которых сообщается, значительно ниже в случаях COVID-19. Напротив, эндотелиальная дисфункция, обсуждаемая в следующем разделе исследования, более выражена у пациентов с COVID-19 [119]. В дополнение к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу могут возникать различные тромботические состояния: тромботическая микроангиопатия и антифосфолипидные синдромы, эти состояния имеют некоторое сходство с СИК [129]. Существует некоторое совпадение между патогенезом этих тромботических нарушений и COVID-ассоциированной коагулопатии, однако важно различать уникальные особенности, чтобы разработать эффективную стратегию лечения. Мониторинг уровня D-димера у пациентов с коагулопатией, ассоциированной COVID-19, важен для лечения нарушений свертываемости крови, вызванных COVID-19. Несмотря на изначальное повышение уровня D-димера, другие стандартные лабораторные тесты на свертываемость крови, включая протромбиновое время (ПТ) и активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ), а также количество тромбоцитов в анализе крови, часто находятся в пределах нормы и не являются надежными показателями риска развития тромботических осложнений при COVID-19. Кроме того, сообщалось об увеличении уровня фактора VIII и фактора фон Виллебранда (VWF), потенциальном присутствии антифосфолипидных антител и повышенной активности системы комплемента, возможно мониторинг этих биомаркеров и нецелесообразен. Патогенез коагулопатии, связанной COVID-19, сложен, но типичный каскад коагуляции можно определить по повышенному уровню D-димера, повышенным уровням фибриногена и VWF и относительно нормальному количеству ПТ, АЧТВ и тромбоцитов.

Повреждение эндотелия и тромбоз

Важным аспектом COVID-ассоциированной коагулопатии является повреждение микрососудистого эндотелия в малом круге кровообращения и других сосудистых руслах. Поскольку SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует эндотелиальные клетки сосудов, вызывая их повреждение и апоптоз, антитромботическая активность на поверхности просвета значительно снижается [34]. При COVID-19 повреждение альвеол и микрососудистые повреждения, связанные с тромбозом, способствуют нарушению дыхания. Результаты аутопсии указывают на образование тромбов в легочных артериолах, сопровождающееся диффузным повреждением альвеол и образованием гиалиновой мембраны [101, 131]. В физиологических условиях эндотелий регулирует тонус сосудов, проницаемость, адгезию клеток и проявляет антикоагулянтную активность. В норме эндотелиоциты вырабатывают оксид азота, препятствующий адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, миграцию воспалительных клеток в стенку сосуда, пролиферацию гладкомышечных клеток, а также апоптоз и подавление воспаления. Вирус, вызывающий COVID-19, проникает в эндотелиоциты через эндоцитоз, взаимодействуя с ангиотензинпревращающим ферментом 2 и трансмембранной сериновой протеазой 2, которая расщепляет часть белка spike,

облегчая проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиоциты. Это приводит к повреждениям, прокоагулянтным изменениям, образованию иммунотромбозов и дисфункции органов [73]. При COVID-19 наблюдаются как системные, так и легочные микротромбы, а также тромбоэмболии, вероятно, из-за гиперкоагуляции, возникающей в результате нарушения регуляции функции эндотелия в легочных сосудах и системного воспаления [150]. Помимо тромбоза глубоких вен, который может привести к эмболии, основной причиной легочной дисфункции может быть образование тромбоза *in situ* в легочных артериях. Lax S.F. с соавторами описали 11 случаев аутопсии, в которых, несмотря на отсутствие клинических признаков тромбоэмболии, тромбоз мелких и средних легочных артерий был обнаружен во всех исследованных случаях. [147]. Авторы предполагают, что в этих случаях тромб может образовываться на периферии артериол и распространяться проксимально. По данным отдельной серии аутопсий, частота тромбоза микрососудистой системы легких примерно в девять раз выше, чем при гриппе [150]. АПФ-2, клеточный рецептор для SARS-CoV-2, был идентифицирован на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. SARS-CoV-2 использует АПФ-2 для проникновения в клетку путем слияния ее мембраны с мембраной клетки-хозяина [28]. Это приводит к потере клеткой-хозяином активности АПФ-2, что впоследствии приводит к снижению инактивации ангиотензина II и уменьшению превращения в ангиотензин 1-7. Повышенный уровень ангиотензина II способствует сужению сосудов, в то время как сниженный уровень ангиотензина 1-7 подавляет выработку оксида азота, вызывая повышенную тромбогенность за счет адгезии лейкоцитов и тромбоцитов и сужения сосудов [64]. Эндотелий сосудов покрыт гелеобразным веществом, известным как гликокаликс, которое регулирует кровоток, обеспечивая антитромботическую поверхность за счет связывания антитромбина с гепарансульфатом, основным компонентом гликокаликса [132]. Ранее сообщалось, что уровень циркулирующего антитромбина в крови находится в норме, возможно, что уровень гликокаликса может быть изменен у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, и это может приводить к нарушению антитромботической функции и повышению риска тромбоза [95]

(Рисунок 2).

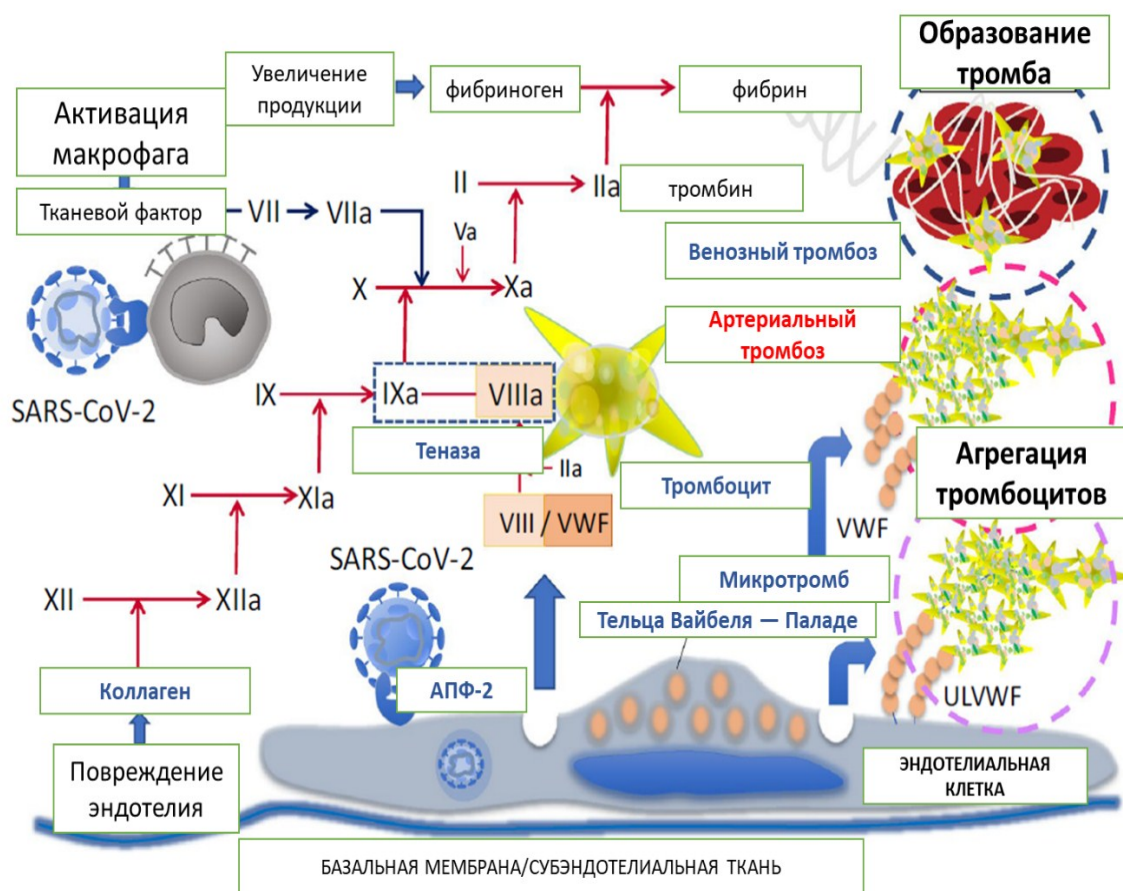


Рисунок 2 - Механизмы тромбообразования при COVID-19 [100]

Одной из отличительных особенностей САС является повышение уровней VWF и фактора VIII [95] что, как предполагается, является результатом реакции сосудов на инфекцию SARS-CoV-2 [76]. Эти факторы накапливаются в телах Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток и высвобождаются в ответ на инфекцию [161]. Повышение уровня VWF указывает на возможное сходство с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), но уровни ADAMTS-13, дезинтегрин и металлопротеазы с мотивом тромбоспондина 1 типа 13, хотя и снижаются при COVID-19, не могут быть значительно снижены, как при ТТП [110]. Повышенные уровни VWF, наблюдаемые у пациентов с COVID-19 (в 3-4 раза превышающие нормальные уровни), могут подавлять способность ADAMTS13 разрушать сверхбольшие мультимеры VWF, что может привести к образованию

тромбов. Ангиопозтин-2 действует как антагонист ангиопозтина-1 и подавляет противовоспалительные, антикоагулянтные и антиапоптотические эффекты, индуцируемые ангиопозтином-1, путем конкурентного связывания с рецепторами Tie2 (Рисунок 3). Активация Tie2 ангиопозтином-1 нормализует протромботические реакции при сепсисе, подавляя воздействие фактора эндотелиальной ткани и фосфатидилсерина.

Таким образом, передача сигналов через Tie2 занимает ключевую роль в регуляции тромбообразования при синдроме системного воспалительного ответа и ДВС-синдроме. Также было показано, что ангиотензин 2 повышает проницаемость эндотелия и является важным фактором в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [80].

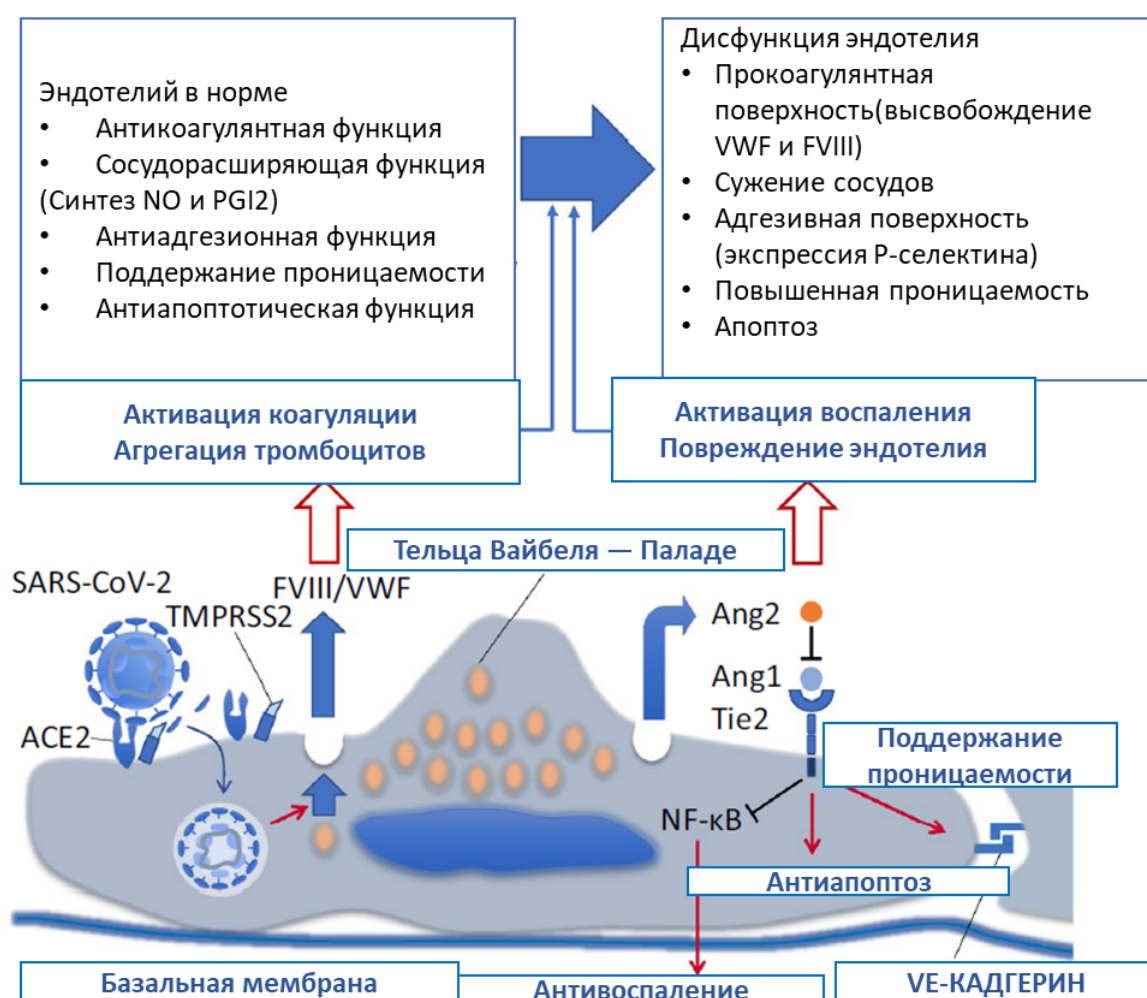


Рисунок 3 - Функциональное изменение эндотелиальных клеток посредством сигнальных путей ангиопозтина [100]

Сердечно-сосудистые осложнения пациентов с COVID-19 -ассоциированной пневмонией на стационарном этапе лечения

В 2020 году Richardson и соавторы провели исследование, охватившее 5700 пациентов с COVID-19, в рамках которого был анализирован уровень D-димера [140]. Результаты наблюдения показали, что медианное значение D-димера среди исследуемых пациентов составила 438 нг/мл (МКИ: 262–872 нг/мл) (референсный диапазон [0–229 нг/мл]) [140]. N. Tang и соавторы [117] продемонстрировали связь между нарушениями показателей коагуляции и возникновением неблагоприятного прогноза у 183 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. В группе умерших были обнаружены повышенные уровни D-димера, увеличение продуктов деградации фибриногена, а также удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Нарушения параметров свертывания крови были выявлены в первые дни госпитализации, и было отмечено, что у некоторых пациентов концентрация фибриногена и активность антитромбина со временем снижались [117].

Ranigada с соавторами (2020 г.) показали особый характер коагулопатии и тромбофилии, связанной с COVID-19 [98]. В исследование было включено 24 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом. С помощью тромбоэластографии цельной крови были выявлены особенности изменения параметров свертывания крови: снижение параметра R (время от момента постановки пробы до начала образования первых нитей) и K (время до достижения сгустком амплитуды 20 мм) и увеличение угла альфа (угол касательной к кривой) и MA (максимальная амплитуда) [98].

Оценка частоты венозных и артериальных тромботических осложнений, таких как: ТГВ, ТЭЛА, ишемический инсульт и ИМ, у 184 пациентов с COVID-19 пневмонией, госпитализированных в реанимационное отделение, было установлено, что среди пациентов, получавших стандартную дозу тромбопрофилактики надропарином (от 2850 до 5700 МЕ в сутки, в зависимости от массы тела), основными независимыми предикторами тромботических событий

являлись более старший возраст и наличие коагулопатии. К признакам коагулопатии относились: ([ПТВ] > 3 сек. выше верхней границы нормы [ВГН]), [АЧТВ] > 5 сек. выше ВГН; скорректированное ОР 4,1, 95% ДИ 1,9–9,1) [106].

Клок с соавторами (2020 г.) [106] исследовали 184 пациентов с подтвержденной COVID-19 пневмонией, госпитализированных в отделение интенсивной терапии: из общего числа госпитализаций наблюдалось 23 летальных исхода (13%), 22 пациента были выписаны (12%) и 139 (76%) находились в отделении интенсивной терапии. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила семь дней (IQR 1-13). Совокупная частота комбинированных исходов составила 31% (95% ДИ: 20-41%), из которых ВТЭ была подтверждена у 27% пациентов (95% ДИ: 17-37%) с использованием КТ-ангиографии и/или ультразвукового исследования, а артериальные тромботические осложнения выявлены у 3,7% пациентов (95% ДИ: 0-8,2%). ТЭЛА оказалась наиболее частым тромботическим осложнением (n = 25, 81%). Коэффициент риска равнялся 1,05 в год, с поправкой на возраст (ОР) [95% ДИ: 1,004-1,01], и коагулопатия, определяемая как спонтанное увеличение ПТВ >3 сек. или АЧТВ >5 сек. (ОР 4,1, 95% ДИ: 1,9-9,1), были независимыми предикторами тромботических осложнений. У трех пациентов был выявлен артериальный тромбоз, приведший к ишемическому инсульту. Авторы исследования показали, что частота тромботических осложнений у пациентов COVID-19 ассоциированной пневмонией в отделении интенсивной терапии составила 31%.

Таким образом, тромботические осложнения являются частым наблюдением у пациентов на стационарном этапе лечения.

Отдалённые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с перенесённым COVID-19

В мире число пациентов, выживших после COVID-19, в настоящее время превышает сотни миллионов. Во многих случаях заболевание не заканчивается после окончания госпитализации. Нередко происходит персистенция вируса и хронизация, что приводит к неблагоприятным отдалённым сосудистым событиям

после выписки. Постгоспитальные осложнения встречаются у 7-10% пациентов с COVID-19, у которых отмечаются стойкие отдалённые клинические проявления, а также увеличивается частота ВТЭ и АТ, которые являются проявлением “постковидного синдрома” или “long COVID-19” [122]. У больных со среднетяжёлой и тяжёлой степенью заболевания отмечается повышенная частота возникновения тромбозов сосудов, включая ВТЭ, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а также артериальный тромбоз (АТ), включая инсульт и инфаркт миокарда (ИМ) [18, 106, 125]. Во многих случаях тромбозы протекают субклинически — в 60-100% выявленные ВТЭ или ТЭЛА *post mortem* не определялись в стационаре [21]. Fox с соавторами показали, что на вскрытии умерших пациентов с COVID-19 наблюдался эндокардиальный тромбоз, что может представлять собой возможный очаг кардиоэмболических осложнений [146]. Тромбоз крупных артерий *in situ* может поддерживать обширный эндотелиит с вовлечением артерий среднего и крупного калибра, что может иметь важные краткосрочные и долгосрочные последствия, включая позднее возникновение стеноза артерий, образование аневризм и псевдоаневризм [146]. Al-Aly Z. с соавторами отследили 30-сут. и 6-мес. отдалённые результаты после перенесённого COVID-19 у 73435 пациентов [22]. Спустя 30 дней после выписки из стационара у пациентов определялся повышенный риск смерти по сравнению с группой контроля (ОШ)=1,59), а через 6 мес. наблюдения избыточная смертность оценивалась в 8,39/1000 пациентов. Тромбофлебиты нижних конечностей через 30 сут. определялись с частотой 12,76 на 1000 человек, а через 6 мес. их частота уменьшилась до 3,05/1000.

Patell с соавторами провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование пациентов с COVID-19 без назначения антикоагулянтной терапии после выписки стационара [138]. В когорту вошли 163 пациента со средней продолжительностью наблюдения 30 дней с момента выписки пациента. Кумулятивная частота тромбозов (АТ +ВТЭ) на 30-е сутки после выписки составила 2,5% (95% ДИ: 0,8-7,6), частота ВТЭ на 30-е сутки — 0,6% (95% ДИ: 0,1-4,6). Частота больших кровотечений составила 0,7% (95% ДИ: 0,1-5,1), а частота

клинически значимых “больших” кровотечениях — 2,9% (95% ДИ: 1,0-9,1). Предполагается, что одним из осложнений COVID-19 является острая окклюзия крупных сосудов с последующим возникновением ишемического инсульта [118]. Oxley с соавторами сообщили о 5 пациентах до 50 лет, с диагностированной тяжелой формой COVID-19. Период наблюдения составил 2 месяца. Средний балл по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) составил 17, что соответствует тяжелому инульту с поражением крупных сосудов. Для сравнения, за предыдущие 12 месяцев в этой службе было пролечено в среднем 0,73 пациента за тот же период времени [118]. В первоначальных случаях, зарегистрированных в Ухане, инульт наблюдался среди 5% пациентов [48], однако самому молодому пациенту в Ухане было 55 лет.

В исследовании Xie Y. и соавторов [121], в котором участвовали 153 760 пациентов с COVID-19, было показано, что через 1 месяц после начала инфекции у больных наблюдается значительный риск развития кардиоваскулярных событий в течение 1 года после заболевания: увеличивается риск развития инсульта, ИБС, ХСН, ТЭЛА, миокардита, аритмии и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Gianis и соавторы [135] установили, что среди госпитализированных пациентов с COVID-19 частота развития ОКС после выписки составила примерно 5%. Частота нежелательных тромботических событий, включая инульт, ИМ, процедуры коронарной реваскуляризации, не связанные с ИМ, ампутацию крупных конечностей и системную эмболию, составила 1,71%. Частота ВТЭ составила 1,55%, причем более половины случаев были связаны с ТЭЛА. Общий показатель первичных исходов в течение 90 дней после выписки составил 7,13%. Эти показатели выше, чем ранее сообщалось о тромботических событиях после выписки среди госпитализированных пациентов с COVID-19. В трех исследованиях, в которых приняли участие 1529, 1877 и 102 пациента, абсолютные показатели ВТЭ варьировали от 0,2% до 0,98% соответственно (Рисунок 4).

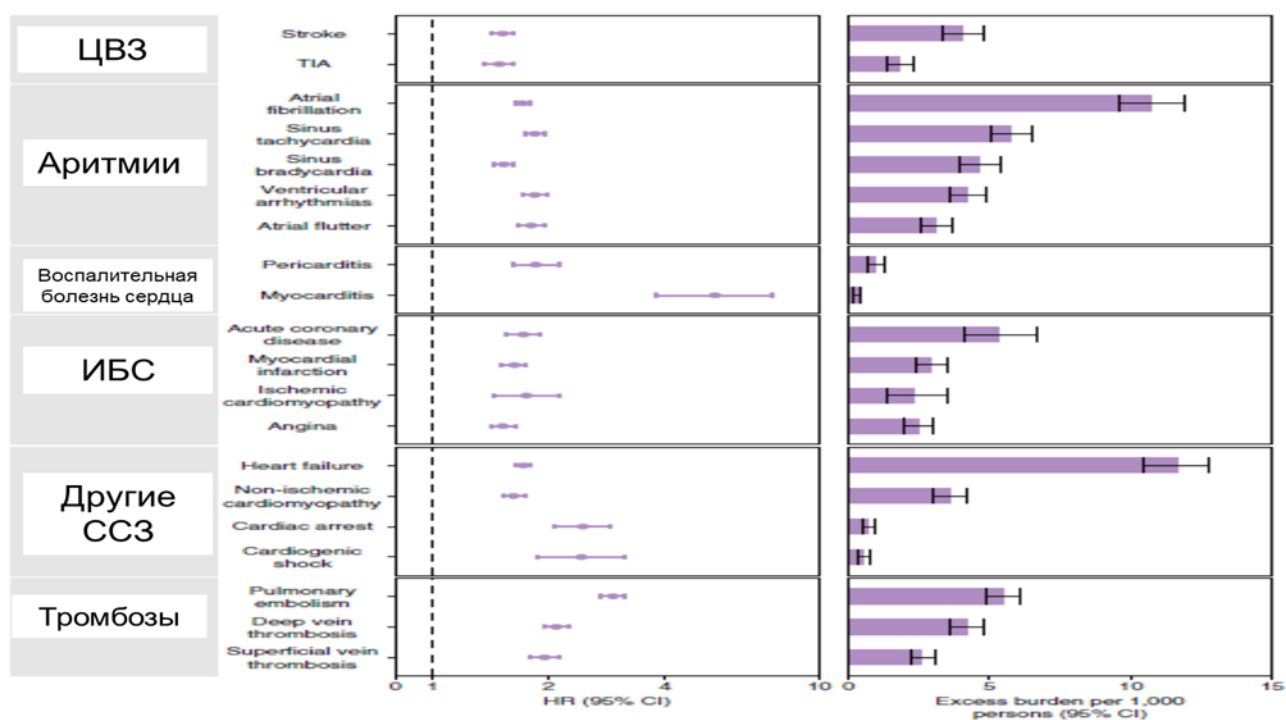


Рисунок 4 - Увеличение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 1000 пациентов в течение 1 года наблюдения [135]

Результаты другого исследования, в котором приняли участие 163 пациента, более точно согласуются с полученными выводами, указывая на то, что совокупная частота артериальных и венозных тромбозов в течение 30 дней составила 2,5% (95% доверительный интервал 0,8-7,6%) [105, 138, 139]. Причинами расхождений в этих результатах могут быть меньшие размеры выборки, ретроспективный план исследования, более короткие периоды наблюдения, отсутствие систематического наблюдения и несоответствие методов сбора данных в предыдущих исследованиях по сравнению с проспективным реестром. Данные показывают существенное повышение риска тяжелых тромбоэмболий и смертельных исходов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара, по сравнению с госпитализациями пациентов, не связанными с COVID-19, при соотношении рисков приблизительно 4:1. Повышенный риск согласуется с результатами предыдущих исследований пациентов с COVID-19 пневмонией и госпитализированных пациентов с сепсисом или пневмонией. В исследовании также показало, что каждый шестой пациент с COVID-19 пневмонией был повторно госпитализирован в стационар сразу после выписки [107]. Данные наблюдения согласуются с результатами предыдущего

крупномасштабного исследования пациентов с COVID-19, где было показано, что частота повторной госпитализации через 60 дней после выписки составляет приблизительно 19,9% [151]. Из 85 пациентов с большими кровотечениями, участвовавших в данном исследовании, только 17,6% получали антикоагулянтную терапию после выписки. Данные указывают, что, большинство случаев больших кровотечений наблюдались у пациентов, не получавших антикоагулянты после выписки, однако, нельзя исключать клинически значимую связь между приёмом антикоагулянтов и развитием больших кровотечений после выписки [135].

Таким образом, вопросы развития отдалённых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесённым COVID-19 нуждаются в уточнении.

1.2. Пероральные антикоагулянты и дипиридамо́л

Фактор Ха (ФХа), представляющий собой сериновую протеазу, играет ключевую роль в системе свертывания крови. ФХа играет важную роль в превращении протромбина в тромбин, что приводит к образованию фибриновых сгустков, которые помогают остановить кровотечение. Хотя процесс образования сгустков необходим для гемостаза, избыточная выработка тромбина может привести к целому ряду тромботических состояний, таких как тромбоз глубоких вен и инсульт. ФХа также участвует в воспалении, взаимодействуя с рецепторами, активируемыми протеазами. Считается, что коагулопатия и воспаление играют определенную роль в патогенезе нескольких вирусных инфекций, включая COVID-19.

Известно, что прямые ингибиторы ФХа обладают противовоспалительными, противовирусными и антикоагулянтными свойствами. У пациентов с COVID-19 пневмонией наблюдается повышенная свертываемость крови, что подтверждается подъемом уровней D-димера и фибриногена, а также увеличением ПТВ. [104]. Также, было зафиксировано существенное увеличение концентрации отдельных биомаркеров воспалительного процесса на тяжелых стадиях заболевания, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ферритин, интерлейкин-6

(ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО)- α и других [112]. Данная избыточная воспалительная реакция была описана как синдром высвобождения цитокинов, который была связан с острым повреждением легких / острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью и смертью [112]. Кроме того, иммунный ответ на вирусную инфекцию привел к гиперактивации путей свертывания крови, что еще больше усугубило воспаление в результате сложного взаимодействия, которое осложнило течение заболевания [77]. Коагулопатия и воспаление, по-видимому, значительно ухудшают клинические исходы у пациентов в критическом состоянии с вирусной инфекцией [77]. Учитывая предыдущие вспышки коронавируса, включая тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV) и ближневосточный респираторный синдром (БВРС), а также клинические проявления текущей вспышки COVID-19, вполне вероятно, что действуют аналогичные механизмы [65].

Известно, что фактор Ха (ФХа), сериновая протеаза, участвующая в каскаде свертывания, играет решающую роль в процессе свертывания, вызывая образование тромбина, что в конечном итоге приводит к образованию тромбов. ФХа также связан с воспалениями и вирусными инфекциями. Известно, что прямые ингибиторы ФХа обладают целым рядом фармакологических эффектов, включая антикоагулянтные, противовоспалительные и противовирусные. Таким образом, прямые ингибиторы ФХа обладают значительным терапевтическим потенциалом для пациентов с COVID-19, особенно для тех, кто находится в критическом состоянии. В настоящее время существует четыре клинически одобренных прямых ингибитора фактора ФХа для использования в качестве антикоагулянтов.

Антикоагулянтный потенциал прямых ингибиторов фактора Ха **Антикоагулянтный потенциал прямых ингибиторов фактора Ха**

Человеческий фактор Ха (ФХа) - это сериновая протеаза, которая играет решающую роль в каскаде свертывания крови. Хотя процесс свертывания крови необходим для поддержания гемостаза, чрезмерная активация этого процесса может привести к тромботическим осложнениям. Кроме того, активация каскада свертывания при вирусных инфекциях может быть защитным механизмом,

который помогает ограничить распространение инфекции. Однако чрезмерное свертывание крови также может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) и последующему кровоизлиянию. Несколько исследований показали, что чрезмерное свертывание крови в значительной степени связано с вирусными инфекциями, в том числе вызванными SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 [31, 93, 153]. Учитывая нынешнюю пандемию, появляется все больше свидетельств того, что пациенты с COVID-19, находящиеся в критическом состоянии, испытывают состояние гиперкоагуляции, которое связано с неблагоприятными исходами, такими как прогрессирующая дыхательная недостаточность и смерть [47, 120, 165]. Считается, что такая гиперкоагуляция при COVID-19 обусловлена повышенным уровнем циркулирующих протромботических факторов, повреждением эндотелия и неподвижностью [66]. В тяжелых случаях COVID-19, сообщалось о диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдром) и коагулопатиях, связанных с венозной тромбоземболией (ВТЭ) и ишемическим инсультом [20, 66, 53, 118, 148]. Как было доказано, ранняя антикоагулянтная терапия у пациентов с тяжелым течением COVID-19 снижает риск тромбообразования и способствует улучшению клинических исходов [35, 41, 120, 167, 176]. Важно отметить, что прямое ингибирование фактора Ха связано с более низким риском повторной гиперкоагуляции по сравнению с терапией гепарином и прямыми ингибиторами тромбина (Рисунок 5).

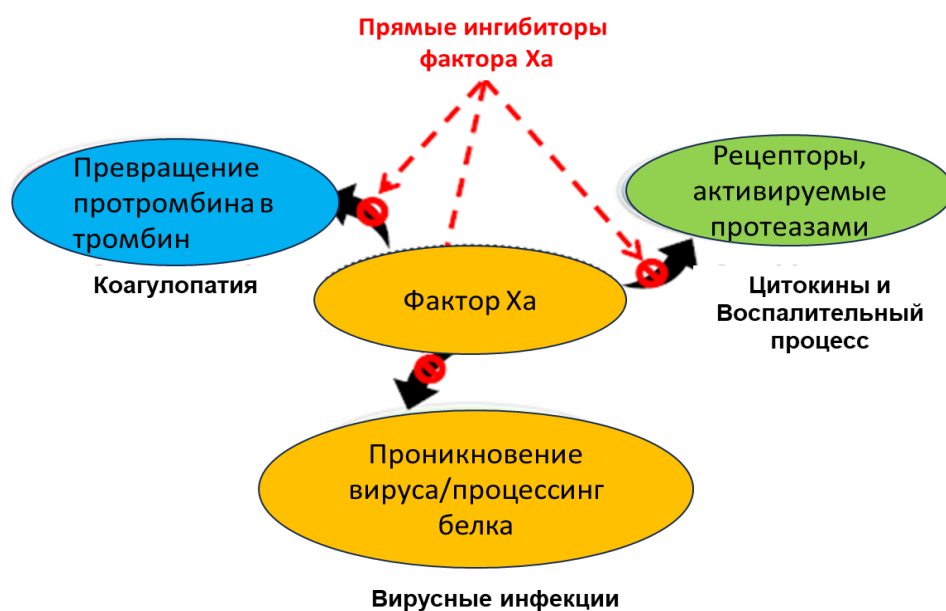


Рисунок 5 - Потенциальная терапевтическая роль прямых ингибиторов фактора Ха при коронавирусных инфекциях [23]

Противовоспалительная активность прямых ингибиторов фактора Ха

В дополнение к его роли в свертывании крови фактор Ха также оказывает значительное влияние на воспаление. Было продемонстрировано, что фактор Ха, взаимодействуя с рецептором протеазы-1 на эффекторных клетках, может выступать в качестве медиатора острого воспаления *in vivo*. Этот путь может усиливать как процессы свертывания, так и воспалительные процессы и способствовать патогенезу повреждения тканей [83]. Кроме того, было показано, что воздействие на эндотелиальные клетки пупочной вены человека повышенных концентраций фактор Ха стимулирует выработку цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1. Экспрессируются молекулы адгезии, включая E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, которые усиливают адгезию полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, было показано. Было показано, что блокирование активного участка фактора Ха влияло на выработку цитокинов и экспрессию молекул адгезии, что подтвердило его влияние на провоспалительный процесс [84]. Также было продемонстрировано, что фактор Ха способствует индуцированной тромбином активации мобилизации кальция и провоспалительных реакций в эндотелиальных

клетках [82]. Фактически, было обнаружено, что фактор Ха стимулирует провоспалительные и профибротические реакции в фибробластах [87], ткани предсердий человека [52] и макрофагах RAW 264.7 [85] посредством активируемого протеазой рецептора-2. Недавно сообщалось, что исследуемый ингибитор фактора Ха ингибирует выработку MCP-1 в эндотелиальных клетках посредством активируемого протеазой рецептора-1 [156]. В результате передача сигналов фактора Ха была связана с патогенезом различных воспалительных состояний, включая фиброз, сердечно-сосудистые заболевания, диабетическую нефропатию и рак [51, 86]. Важно отметить, что противовоспалительные эффекты ингибиторов фактора Ха были продемонстрированы на людях. Например, недавно у японских пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось противовоспалительное действие ривароксабана и апиксабана [114]. В исследованиях также было продемонстрировано противовоспалительное действие апиксабана на острой стадии ишемического инсульта [127]. Анализ исследования X-veRT показал, что ривароксабан значительно снижал уровни D-димера и интерлейкина-6 (IL-6) у пациентов с фибрилляцией предсердий [71]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование активности фактора Ха может не только способствовать предотвращению нарушений свертываемости крови, связанных с вирусом, но и ослаблять чрезмерный иммунный ответ, вызванный вирусом. Можно предположить, что существующие дозы клинически доступных прямых ингибиторов фактора Ха могут быть достаточными для усиления противовоспалительных эффектов, необходимых для смягчения цитокинового шторма, связанного с COVID-19.

Фактор Ха был идентифицирован как потенциальная мишень для ингибирования проникновения вируса [37, 42]. Ранее было показано, что экспериментальный ингибитор фактора Ха может блокировать проникновение SARS-CoV в клетки-хозяева, предотвращая расщепление белка spike на субъединицы S1 и S2. Было обнаружено, что этот ингибитор при применении в различных концентрациях эффективно блокирует образование бляшек SARS-CoV в клетках Vero E6 [46], что позволяет предположить, что прямое ингибирование

фактор Ха потенциально может предотвратить проникновение коронавируса в клетки человека.

Противовирусная активность. Кроме того, другое исследование предполагает, что фактор Ха необходим для эффективной репликации вируса гепатита E (HEV), вируса с положительно-цепочечной РНК, в культуре клеток и потенциально участвует в процессинге полипротеина ORF1 [113]. Таким образом, прямые ингибиторы фактор Ха могут препятствовать репликации HEV. Более того, недавно было показано, что селективное ингибирование фактор Ха улучшает функцию левого желудочка при миокардите, вызванном вирусом Коксаки В3, и, по-видимому, приводит к улучшению ремоделирования миокарда [109]. Ингибирование фактора Ха также значительно снижало уровень инфицирования аденовирусом-2 (AAV-2) у мышей [169]. Наконец, в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) было обнаружено, что фактор Ха использует тканевой фактор, ассоциированный с вирусом простого герпеса (ВПГ), для усиления инфекции через активируемый клеточной протеазой рецептор-2 (PAR-2), что позволяет предположить, что ингибиторы фактора Ха, вероятно, снижают инфекционность вируса [164]. В совокупности прямые ингибиторы ФХа, как было показано, проявляют значительную непрямую противовирусную активность в отношении различных РНК- и ДНК-вирусов, блокируя их начальную стадию, а также, возможно, с помощью других механизмов. Эта противовирусная активность усиливает терапевтические преимущества применения ингибиторов FХа у пациентов с COVID-19.

Дипиридамол (код АТХ: В01АС07) — вазодилатирующее средство. Является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует фосфодиэстеразу, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации — тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простациклина P_gI₂ эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов. Зарегистрирован в Российской Федерации для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения (по ишемическому типу), дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных

тромбозов и их осложнений; профилактики плацентарной недостаточности; тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, в комплексной терапии нарушений микроциркуляции любого генеза, а также для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. В других странах, например, Беларуси, США [67], показание для лечения и профилактики вирусных инфекций не зарегистрировано.

Предпосылками к применению дипиридамола при COVID-19, в патогенезе которого большую роль играют повреждения эндотелия и гиперкоагуляция [89], а также так называемое «тромбовоспаление» [55], являются его антитромботическая, противовоспалительная, антиоксидантная и сосудорасширяющая активность [17, 24, 45, 116, 158], иммуномодулирующее [91] антифибротическое [40], кардиопротективное действие [124], способность улучшать почечную функцию [68, 172], а также противовирусная активность в отношении вируса гриппа А [75, 175], менговируса [88, 166], вируса простого герпеса [166] ВИЧ [69], ОРВИ [78, 96, 163], продемонстрированная как в лабораторных условиях, так и в клинике, в том числе у детей [181]. Возможный механизм противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2 — неспецифический иммунитет (индукция ИФН- α и - γ) [1], связывание протеазы Mpro SARS-CoV-2 с последующим подавлением репликации вируса, стимуляция ответа на ИФН I типа *in vitro* (Рисунок 6) [171].

Таким образом, у пациентов с COVID-19 пневмоиной, антитромботическая терапия ПОАК и дипиридамолом обладает преимуществами, однако имеются противоречивые данные в отдалённом постгоспитальном периоде наблюдения.

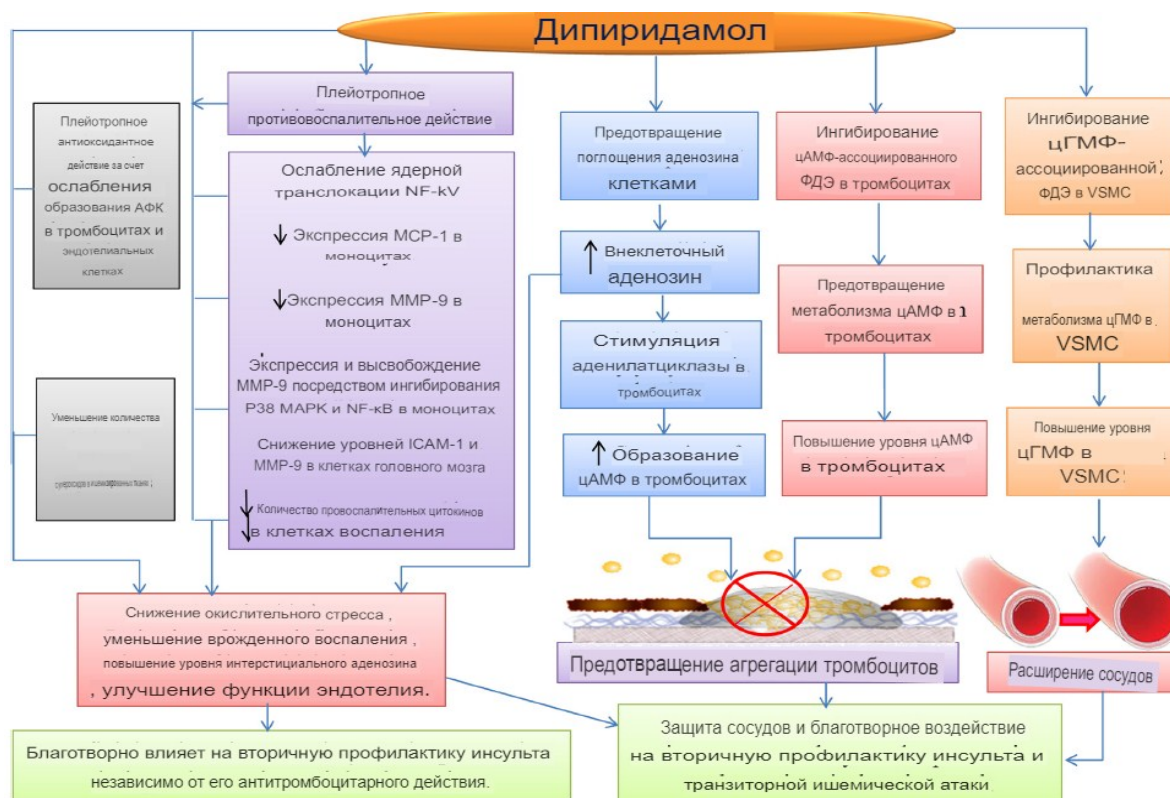


Рисунок 6 - Классический и плейотропный эффекты дипиридамола [45]

1.3. Антикоагулянтная терапия в стационаре и постковидном периоде

В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями ещё в “доковидный” период необходимо проводить профилактику ВТЭ стационарным пациентам с высоким риском возникновения протромботических осложнений [115, 162, 179].

Наличие COVID-19 значительно расширило показания для применения антикоагулянтов в стационаре. Исследования *in silico* показали, что прямые ингибиторы Ха фактора аликсабан и бетриксабан и прямой ингибитор тромбина аргатробан являются ингибиторами инвазии SARS CoV-2 в клетки организма [39, 103]. Соответственно, антикоагулянтная терапия в стационаре снизила частоту ВТЭ на 60% без увеличения частоты серьезных кровотечений. Эти результаты стали основанием для разработки рекомендаций экспертных сообществ о необходимости назначения терапевтических доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 [3, 125]. В российских руководствах также для этой цели рекомендуются

в лечебных дозах: нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ) эноксипарин, дальтепарин, надропарин и др. [3]. Для определения необходимости антикоагулянтной терапии при госпитализации в стационар используется шкала IMPROVE [125]. Повышенный уровень D-димера, который может отражать степень гипервоспаления и цитокинового шторма, является предиктором возникновения тромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 [18, 149]. В связи с этим данную шкалу модифицировали посредством добавления параметра “повышенный уровень D-димера” в сыворотке крови в 2 и более раз [27, 125]. Для COVID-19 данная шкала была скорректирована и названа IMPROVE-VTE. Если формулировать в баллах, то антикоагулянтная терапия назначается при:

- количестве баллов по шкале IMPROVE-VTE ≥ 4 баллов,
 - сочетании баллов IMPROVE-VTE ≥ 2 + увеличение D-димеров ≥ 2 раз,
 - в возрасте ≥ 75 лет,
 - в возрасте > 60 лет + увеличение D-димеров ≥ 2 раз,
 - в возрасте 40-60 лет, уровень D-димера ≥ 2 раз
- и случаи ВТЭ или рака в анамнезе.

Вопрос об использовании антикоагулянтной терапии после выписки является неоднозначным, существуют расхождения в рекомендациях различных международных профессиональных сообществ [33, 60, 125, 168]. В отдельных рекомендациях не рекомендуется проведение рутинной тромбопрофилактики, в то время как в других предлагается терапия с учётом индивидуальных факторов риска возникновения тромбоза и кровотечений, также рассматривается “тотальная антикоагуляция” [62, 111, 143]. Рекомендации международного общества тромбоза и гемостаза предполагают, что у отдельных пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, лечение ривароксабаном в профилактических дозах после выписки в течение приблизительно 30 дней может рассматриваться как способ снижения риска ВТЭ [111]. Национальный институт здоровья США рекомендует проводить профилактику после выписки из больницы пациентам с высоким риском возникновения ВТЭ и низким риском кровотечения [62]. Опубликованные данные

о расширенной профилактике продемонстрировали, что постгоспитальная антикоагулянтная терапия существенно снижает риск серьезных тромбоэмболических осложнений и общей смертности на 46% (ОР 0,54 [95% ДИ, 0,47–0,81]) [135]. Пожилой возраст, факторы сердечно-сосудистого риска, хронические заболевания почек, оценка VTE по шкале IMPROVE-DD \geq 4 и пребывание в отделении интенсивной терапии увеличивали риск серьезных осложнений после выписки. Кроме того, длительная профилактика не повлияла на развитие серьезных кровотечений [135]. Cortney с соавторами провели исследование 1171 пациентов, выписанных из стационара. После окончания госпитализации, 11,3% от общего числа пациентов, были назначены антикоагулянты на 28 дней [79]. Показано, что при применении расширенной профилактики тромбоэмболии не были зафиксированы, в отличие от группы без такой профилактики (P=0,383). Частота кровотечений была выше при длительной профилактике тромбозов (P=0,019) [79]. Стоит отметить что, постгоспитальная тромбопрофилактика была связана со снижением смертности и оказалась безопасной [135, 154]. Согласно результатам, полученным в исследовании Chiara S. et al. [137], расширенная тромбопрофилактика была значительно связана со снижением смертности в течение 30 дней и, по-видимому, безопасна для пациентов с COVID-19. Отмечено, что тромбопрофилактика, продолжительностью до 15-30 дней, может быть более эффективной в предотвращении ВТЭ [137].

Gianis и соавторы показали, что антикоагулянтная терапия НМГ или ПОАК в профилактических дозах при выписке из стационара снижает риск развития АТЭ, ВТЭ или ФП на 46 % у госпитализированных пациентов с COVID-19. Также было установлено, что ТЭЛА может существенно влиять на исход заболевания и увеличивать риск смертельных случаев. [34, 60 147, 160]. На момент проведения исследования была предусмотрена расширенная антикоагулянтная тромбопрофилактика для пациентов с COVID-19 высокого риска в течение 30 дней после госпитализации [72]. Предыдущие высококачественные данные рандомизированных контролируемых исследований с участием госпитализированных пациентов высокого риска (включая пациентов с

сепсисом/пневмонией, с улучшенным показателем ВТЭ ≥ 4 и повышенным уровнем D-димера) показали снижение риска серьезных и фатальных тромбоемболических осложнений, включая АТЭ и ВТЭ с использованием расширенной тромбопрофилактики ПОАК после выписки из стационара [54, 136].

В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ (версия № 13 по COVID-19) “продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭ и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям” [3]. Пролонгированная профилактика ВТЭ (вплоть до 30-45 сут. после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из факторов риска тромбозов. По рекомендациям Минздрава России профилактику ВТЭ до 30-45 сут. после выписки необходимо назначать пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в отделение интенсивной терапии, наличие злокачественного новообразования, ВТЭ/ТЭЛА в анамнезе, ограничение подвижности тела и концентрации D-димера в сыворотке крови в 2 раза больше нормы. Таким образом, критерии назначения длительной антикоагуляции по российским рекомендациям в целом соответствуют шкале IMPROVE-DD-VTE. Пролонгированная профилактика ВТЭ у больных с COVID-19 после выписки может быть назначена при вышеуказанных параметрах и низком риске кровотечений [43].

Базируясь на преимуществах профилактики ВТЭ после выписки для пациентов из группы высокого риска без COVID-19, FDA одобрила две схемы приема ПОАК: ривароксабан 10 мг в сут. в течение 31-39 сут. и бетриксабан 160 мг в сут., затем по 80 мг 1 раз/сут. в течение 35-42 сут. [128]. Согласно Российским рекомендациям, для длительной терапии рекомендуются низкомолекулярный гепарин эноксапарин (40 мг 1 раз/сут.) или один из ПОАК: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз/сут. или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. или дабигатран 110 мг 2 раза/сут. вплоть до 30-45 сут. после выписки [3]. Препараты группы ПОАК имеют предпочтение перед эноксапарином из-за удобства перорального пути введения. Важным подтверждением эффективности данного подхода явилось исследование

Giannis, et al., в котором представлены результаты анализа отдалённых неблагоприятных событий у больных с COVID-19 через 90 сут. после выписки из стационара и эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска в течение 90 сут. после выписки [135]. Первичной конечной композитной точкой была сумма ВТЭ, АТ, общей смертности и больших кровотечений. Частота ВТЭ через 90 сут. составила 1,55%, АТ —1,71%, смертность 4,83% и большие кровотечения —1,73%. Первичная конечная точка составила 7,13% и она коррелировала с пожилым возрастом (ОШ:3,66, 95% ДИ: 2,84-4,71), предшествующей ВТЭ (ОШ 2,99, 95% ДИ: 2,00-4,47), пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОШ: 2,22, 95% ДИ: 1,78-2,93), наличием хронической болезни почек (ОШ 2,10, 95% ДИ: 1,47-3,0), заболеваниями периферических артерий (ОШ 2,04, 95% ДИ: 1,10-3,80), окклюзией сонной артерии (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,30-3,14) ≥ 4 баллов по шкале IMPROVE-VTE-DD (ОШ 1,51, 95% ДИ: 1,06-2,14) и наличием ишемической болезни сердца (ОШ 1,50, 95% ДИ: 1,04-2,17). Крупные кровотечения были диагностированы у 85 (1,73%) пациентов и 17,6% из них получали антикоагулянты после выписки. Антикоагуляция была достигнута с помощью ривароксабана, апиксабана и гораздо реже — низкомолекулярного гепарина эноксапарина и коррелировала со снижением первичной композитной конечной точки на 46% (ОШ: 0,54, 95% ДИ: 0,47-0,81). В рандомизированном контролируемом исследовании MICHELLE [154] сообщалось о значительном снижении частоты венозных, артериальных тромбозов и сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг в течение 35 дней после выписки, по сравнению с плацебо (ОР 0,33 [95%ДИ 0,12-0,90]), также не было выявлено различий в частоте кровотечений по любой причине (ОР 1,33 [95% ДИ, 0,30–5,86]). На Рисунке 7 представлена первичная конечная точка, включающая комбинированный исход в виде симптоматической или фатальной ВТЭ, бессимптомных венозных тромбозов, выявленных с помощью двусторонней ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей (УЗДГ ВНК) или КТ легочной артерии (КТ ЛА), симптоматических АТЭ (ИМ, негеморрагический инсульт, серьезные осложнения со стороны конечностей) и

кардиоваскулярной смертности на 35-й день (Рисунок 7).

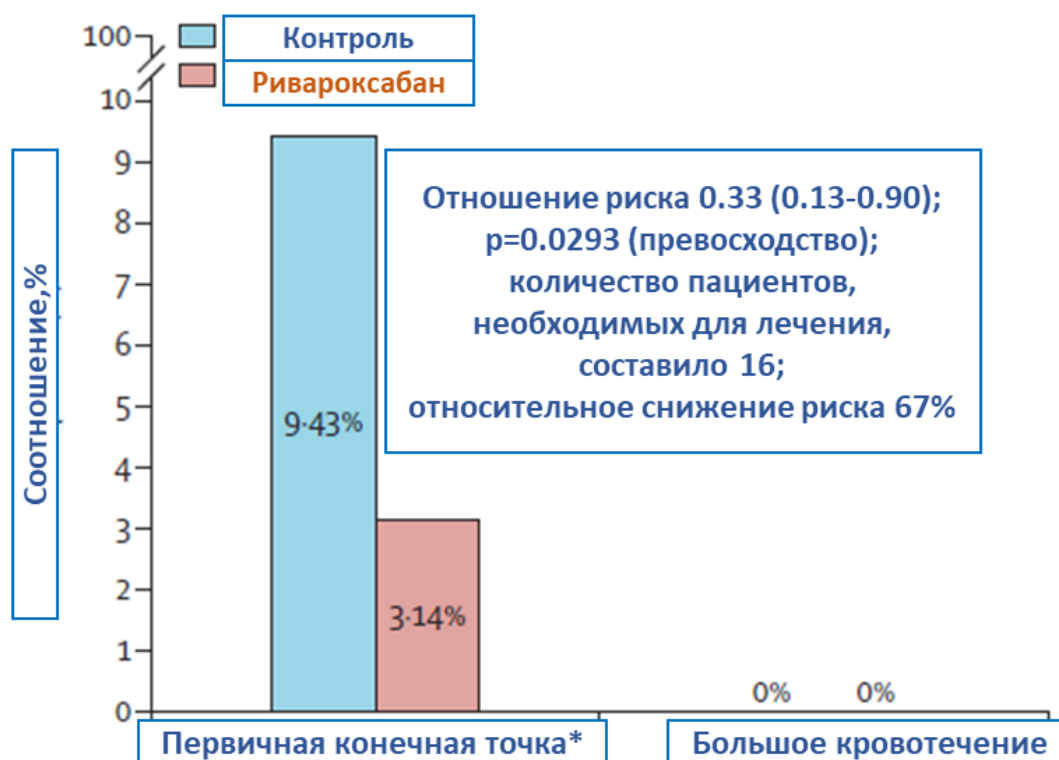


Рисунок 7 - Основные показатели эффективности и безопасности приёма ривароксабана через 35 дней наблюдения [154]

Таким образом, учитывая увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде после перенесенного COVID-19, а также противоречивые данные терапией ПОАК и дипиридамолом, имеется необходимость в изучении влияния антикоагулянтной терапии на сердечно-сосудистые исходы в отдаленном периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинический материал и дизайн исследования.

Общая характеристика

Исследование состояло из 3 этапов:

1. Клинико-демографический оценка госпитализированных и выписанных из COVID-стационара пациентов.

2. Анализ развития общей смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первого года наблюдения у пациентов, госпитализированных и выписанных из COVID - стационара.

3. Анализ частоты возникновения общей смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – ТЭЛА, ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности в течение 12 мес. наблюдения в зависимости от рекомендованной постгоспитальной антитромботической терапии (ПОАК или дипиридамол в течение 1 мес. после выписки из госпиталя) по сравнению с отсутствием антитромботической терапии.

Исследование было проведено в соответствии с нормами клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Всеми участниками подписано информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№6, 2022).

Критерии включения:

- Больные старше 18 лет, с диагностированной COVID-19 пневмонией, средней и тяжелой степени, требующей госпитального лечения.

Критерии исключения:

- Пациенты, с высоким риском кровотечений (любое кровоизлияние в предшествующие 180 дней; внутричерепное излияние в анамнезе; глиальные

новообразования; обширная операция, биопсия паренхиматозного органа или массивная травма в предшествующие 4 нед; пептическая язва; прогрессирующая злокачественная опухоль),

- Пациенты, ранее постоянно принимающие антикоагулянты (варфарин, ПОАК) до поступления в стационар,
- Тромбоцитопения ($<50 \times 10^9/\text{л}$),
- Заболевания печени в стадии декомпенсации
- Переведённые на ИВЛ в стационаре,
- Тромбофилии,
- Низкий клиренс креатинина (<30 мл/мин),
- Принимавшие двойную антитромбоцитарную терапию до госпитализации (аспирин+клопидогрел/тикагрелор).

**Материалы и методы. Дизайн исследования:
Неконтролируемое, нерандомизированное с историческим контролем**



Рисунок 8 - Дизайн исследования

Дизайн исследования - ретроспективный, сплошной, нерандомизированный, с историческим контролем В инфекционном стационаре университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиника БГМУ, г.Уфа)

было исследовано 2294 больных с COVID-19 пневмонией, госпитализированных в период с апреля 2020 года по декабрь 2020 года. В соответствии с установленными критериями включения, 1746 пациентов были отобраны для дальнейшего наблюдения, в то время как 442 пациента были исключены из исследования (Рисунок 8).

На госпитальном этапе лечения пациенты с COVID-19 пневмонией проходили общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анализ анамнеза и состояния здоровья в соответствии с утвержденными медицинскими стандартами диагностики и лечения. Ежедневно у всех пациентов осуществлялся контроль артериального давления (АД), температуры тела, уровня сатурации кислорода, частоты пульса и дыхания. Пациентам проводились следующие лабораторные исследования: гематограмма, коагулограмма, биохимический анализ крови и общий анализ мочи. В перечень инструментальных методов диагностики входили: измерение периферической кислородной сатурации, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), электрокардиография и эхокардиография. Диагноз COVID-19 подтверждался выявлением РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также исследованием наличия антител классов М и G к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Стационарное лечение проводилось в соответствии с действовавшими на момент поступления Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [3]. Сопутствующие диагнозы устанавливались на основании клинической картины, лабораторных анализов и инструментальных исследований.

Рекомендации по анти тромботической терапии после выписки из стационара соответствовали действовавшими на момент лечения временным методическим рекомендациям: версия №4 от 27.03.2020 г., версия №5 от 08.04.2020 г., версия №6 от 27.04.2020 г., версия №7 от 03.06.2020 г., версия №8 от 03.09.2020 г. и версия №9 от 26.10.2020 г. временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В

зависимости от решения лечащего врача пациентам назначался один из вариантов терапии: ривароксабан – 10 мг один раз в сутки; апиксабан – по 2,5 мг два раза в сутки; дабигатран – по 110 мг два раза в сутки; или антиагрегантная терапия дипиридамолом – с рекомендуемым приёмом по 75 мг три раза в сутки. Приём рекомендуемой терапии составлял 1 месяц после выписки из госпиталя. В группу контроля входили пациенты, не принимавшие антитромботическую терапию.

Через 1 год после лечения в специализированном инфекционном стационаре Клиники БГМУ было проведено клиническое обследование пациентов, разделённых на три исследовательские группы для последующего анализа: I группа – больные, принимавшие ПОАК в постгоспитальном периоде; II группа – пациенты, принимавшие дипиридамолом после выписки из госпиталя; и III группа (контрольная) – пациенты, не принимавшие антитромботическую терапию в постгоспитальном периоде. Проведена оценка развития общей смертности и неблагоприятных кардиоваскулярных событий: инсульта, ТЭЛА, ИМ и сердечно-сосудистой смертности. Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. Для отслеживания развития неблагоприятных событий в постгоспитальном периоде была использована информационная система «Промед», которая включает данные электронных медицинских карт пациентов. Система позволяет анализировать повторные визиты в амбулаторные медицинские учреждения и случаи повторной госпитализации после выписки.

2.2. Методы исследования пациентов с COVID-19 пневмонией

Исследование развития кардиоваскулярных событий у больных с COVID-19 пневмонией после выписки из госпиталя

Ретроспективно проведена оценка развития отдалённых кардиоваскулярных конечных точек через 1 год наблюдения (Me=365 (Q1 = 356 дней, Q3=373 дней). Проведён анализ электронных историй болезни пациентов с COVID-19 пневмонией, выгруженных из Республиканской медицинской

информационно-аналитической системы. На первом этапе вся выгружаемая информация проверялась согласно критериям включения/невключения пациентов в наблюдательное лонгитюдное (прослеженное со временем) исследование. Начальные данные в виде клинико-лабораторных исследований пациентов, госпитализированных с COVID-19 пневмонией, собирались в период с апреля по декабрь 2020 года. На втором этапе отслеживалось развитие неблагоприятных событий: общей смертности, а также сердечно-сосудистых событий – инсульта, ТЭЛА, ИМ и сердечно-сосудистой смертности.

Система Республиканской медицинской информационно-аналитической системы работает в виде системы с единым центром обработки информации, позволяющая работать практически неограниченному числу пользователей системы в реальном времени. Информация хранится как на серверной части, так и в облачных сервисах. Система имеет разграничение прав пользователей, позволяющая получать информацию как индивидуально по каждому больному (из подсистемы «Стационар»), так и информацию в обобщенном (агрегированном) виде. Система позволила собрать информацию по лабораторным показателям, функциональным обследованиям, назначаемой фармакологической терапии, проводимым манипуляциям в стационаре, движению больного среди отделений (в том числе ОРИТ), исходам.

2.3. Статистические методы анализа данных

Статистический анализ был осуществлён с помощью R (версия 4.0.2, R Core Team (2013), R Foundation for Statistical Computing, Австрия; <http://www.R-project.org/>) и таких пакетов, как 'QuantPsyc', 'ggplot2', 'pastecs', 'Hmisc', 'ggm', 'Rcmdr', 'polycor', 'glmnet', 'twang', 'survey', 'stdidff', 'survival' и 'survminer'. Предварительный анализ диаграмм распределения непрерывных признаков позволил выдвинуть предположение, что не все признаки подчиняются нормальному закону распределения вероятностей. Критерий Колмогорова-Смирнова подтвердил это (для некоторых признаков гипотеза о нормальности

распределения была отклонена в пользу альтернативной при $p < 0,05$), соответственно описание признаков по группам исследования представлялось в виде медианы Me и межквартильного размаха (IQR) $Q1-Q3$. Медианы в трех и двух группах сравнивались с использованием критерия Краскела-Уоллиса, где нулевая гипотеза предполагала отсутствие различий между группами. Категориальные данные представляются в виде относительных (%) и абсолютных (n) частот. Для сравнения частот в трех и двух группах использовался точный критерий Фишера, с нулевой гипотезой об отсутствии различий.

Для оценки различий в постгоспитальной выживаемости строились кривые выживаемости $S(t)$ с различными конечными точками (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) по методу Каплана-Майера:

$$S(t) = \prod_{i=1}^{\lfloor t \rfloor} \left(\frac{n-i}{n-i+1} \right)^{\delta_i}$$

где t – период наблюдения, n – общее число наблюдений в рассматриваемый период t , δ_i – бинарный признак, равный 1, если в период наблюдения за i -ым объектом событие происходит, и 0 – если событие не происходит или цензурировано (изъято) из наблюдения.

Выявление предикторов риска по рассматриваемым конечным точкам в разные периоды динамики наблюдения проводилось на основе построения однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса:

$$h(t) = h_0(t) e^{\beta x}$$

где $h(t)$ – риск наступления неблагоприятного события (конечной точки) в период t , $h_0(t)$ – базовый риск наступления неблагоприятного события (конечной точки) в период t (без учета влияния признаков); x – предиктор риска, β – коэффициент, оцениваемый методом частичного правдоподобия по методу Эфрона.

Признак достоверно является предиктором риска наступления неблагоприятного события (конечной точки) в период t , если нулевая гипотеза о том что $\beta=0$ отклонялась согласно критерию Вальда при $p < 0,05$.

Анализ проводился ретроспективно и для групп исследования не были соблюдены требования рандомизации, для доказательства эффективности

предложенного лечения относительно частоты конечных точек была проведена процедура псевдорандомизации по методу Propensity Score Matching. Для отбора конфаундеров, то есть кандидатов в признаки (ковариаты), из-за которых было смещение во влиянии на наступление неблагоприятного события (конечной точки) в период t , были рассчитаны стандартизированные различия между тремя группами и проведены стандартные тесты на сравнение (для непрерывных признаков – по критерию Красела-Уоллиса, для категориальных признаков – по точному критерию Фишера). Коварианты со статистически значимыми различиями согласно тестам или стандартизированными различиями $>0,25$ между группами считались конфаундерами. Так как в сравнении использовалась контрольная группа, то в качестве основной меры эффекта воздействия фактора на исход использовался средний эффект воздействия фактора (лечения) на объекты основной группы (АТТ). Для приведения групп к сбалансированному виду по признакам строили модели множественного выбора, в которых зависимой переменной являлось попадание пациенту в одну из групп исследования, а качестве независимых факторов влияния брались отобранные конфаундеры. На основе полученных моделей рассчитывался индекс склонности (PS) попадания пациента в одну из групп, и на основании этого индекса группы заново «пересобирались» таким образом, чтобы в них не было пациентов с высоким индексом склонности PS. Для метода перевзвешивания и мэтчинга (соответствия между группами) был выбран метод k -ближайших соседей. Качество мэтчинга в группах после проведения псевдорандомизации согласно методу PSM контролировали за счет сравнения $es.mean$ и $ks.mean$ в группах сравнения и контроля по каждому отобранному в качестве конфаундера признаку. Если значимых различий в этих величинах не наблюдалось (согласно тестам Фишера и Красела-Уоллиса), то считали, что в группах нет смещения и они пригодны для сравнительного анализа.

После балансировки был проведен взвешенный логистический регрессионный анализ для predetermined конечных точек исследования с использованием пакета «survey» в R. Вероятность того, что конечная точка наступит для i -ого пациента, определялась по модели логистической регрессии:

$$P(y_i=1)=e^{\beta x}/(1+e^{\beta x})$$

где y_i – целевая переменная, равная 1, если конечная точка для i -ого пациента наступит и 0 – если не наступит, x – вектор признаков влияния, β – коэффициенты при них, определяемые методом максимального правдоподобия.

Считали, что признак x достоверно оказывает влияние на вероятность наступления конечной точки для i -ого пациента, если коэффициент β значимо отличался от нуля при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-демографический профиль пациентов с COVID-19 пневмонией

3.1.1. Клинико-демографический профиль всех пациентов с COVID-19 пневмонией

В Таблицах 1-8 представлены демографические и клинические данные всех больных с COVID-19 пневмонией, включая анамнез, жалобы, сопутствующие патологии, лабораторные показатели на стационарном этапе лечения, также представлены данные о лекарственной терапии в стационаре и рекомендованной постгоспитальной терапии (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографический профиль больных с COVID-19 пневмонией

Параметры	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	1746
Возраст, лет	59 (48; 66)
Пол, Ж/М	57,5%/42,5%
Поражение легочной ткани на КТ, %	40 (25; 50)
Общее число дней отдаленного наблюдения	366 (356;373)

Общая продолжительность исследования составила 366 дней с момента выписки пациента из стационара. Среди обследуемых было 739 мужчин и 1007 женщин. Средний возраст составил 59 лет (48; 66) лет.

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы: 1674 лиц беспокоила общая слабость, 1099 - предъявляли жалобы на чувство боли, 539 - на усиление одышку в покое, 256 - связывали усиление одышки со стрессом. По результатам КТ ОГК пациенты, включенные в исследование, имели поражение легких с медианой 40% (25; 50); 1023 лиц нуждалась в кислородной поддержке. В соответствии с критериями невключения, все исследованные не находились на неинвазивной вентиляции легких и не подвергались интубации.

На момент госпитализации у большинства пациентов (75,5%) наблюдались сопутствующие заболевания. Наиболее частыми заболеваниями являлись: АГ – 36,7%, СД 2 типа – 11,39%, ИБС – 8,3% (Таблица 2).

Таблица 2 - Сопутствующие патологии больных с COVID-19 пневмонией

Патология	n (%)
АГ	641 (36,7)
ИБС	145 (8,3)
СД 2 типа	199 (11,39)
ИМ в анамнезе	47 (2,7)
Инсульт в анамнезе	33 (1,9)
ХБП	62 (3,5)
ХОБЛ	55 (3,14)
ХСН	138 (7,9)

Прим.: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

При исследовании госпитальных значений гематограммы в общей группе больных с COVID-19 пневмонией, показано повышение уровня скорости оседания эритроцитов и составила 31 (21; 43) мм/ч (Таблица 3).

Таблица 3 – Гематограмма больных с COVID-19 пневмонией

Показатели ОАК	Медиана (Q1; Q3)
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,019 (0,009;0,039)
Гематокрит, %	39,5 (36,5;42,4)
Гемоглобин, г/л	135 (123;141)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	3,86 (2,47;6,32)
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,12 (0,86;16)
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,339 (0,178;0,553)
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,86 (2,47;6,33)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	31 (21;43)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	197(155;261)

Исследование биохимического анализа крови выявило повышенные уровни щелочной фосфатазы – 166,6 (138,4; 200,6) Ед/л, С-реактивного белка – 26 (6,0; 58,75) ммоль/л и ферритина – 349,5 (181,6; 500) нг/мл (Таблица 4).

Таблица 4 – Биохимический анализ крови больных с COVID -19 пневмонией

Показатели	Медиана (Q1; Q3)
Альбумин, г/л	41,55 (38,5;44,5)
АСТ, Ед/л	27,7 (21,2;39,2)
АЛТ, Ед/л	28,1 (19,2;44,45)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9;4,4)
Натрий, ммоль/л	143 (141;144)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,6;7,22)
Мочевина, ммоль/л	5,36 (4,28;6,81)
Креатинин, мкмоль/л	89,8 (80,4;101,3)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5 (6,2;11,36)
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,5 (5;13,9)
Креатинкиназа, ммоль/л	105 (62;212)
Ферритин, нг/мл	349,5 (181,6;500)
СРБ, ммоль/л	26 (6,0;58,75)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	166,6(138,4;200,6)

Среднее значение госпитальных показателей коагулограммы пациентов с COVID-19 пневмонией составило: МНО – 1,02 (0,96;1,11), протромбиновое время – 13,8(0,96; 1,11). Повышение D-димеров >800 нг/мл наблюдалось у 12% пациентов. При оценке риска развития венозной тромбоэмболии по шкале IMPROVEDD-VTE показано, что у 2,6% (n=45) пациентов с COVID-19 пневмонией, суммарный балл составил > 4, что свидетельствует о высоком риске (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели коагулограммы больных с COVID - 19 пневмонией

Показатели	Медиана (Q1; Q3)
МНО	1,02(0,96;1,11)
Протромбиновое время, сек.	13,8(13;14,8)
D-димер (нг/мл)	215 (0;410)
Д-димеры (>800 нг/мл)	12% (208)
IMPROVEDD-VTE (суммарный балл >4)	2,6% (n=45)

Лекарственная терапия на стационарном этапе проводилась в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): всем пациентам назначалась противовирусная терапии, с целью профилактики тромбообразования

были назначены пероральные антикоагулянты: апиксабан – 14,3%, ривароксабан – 1,3%, дабигатран – 0,22%. Также использовались ингибиторы янус-киназ: барицитиниб – 6,4% и тофацитинаб – 1,4% пациентов. 100% пациентов получали глюкокортикостероиды, из которых 84,5% назначался дексаметазон и 15,5% преднизолон. Лечение на стационарном этапе также включало назначение ингибиторов интерлейкина подтипов 1, 6, 17: канакинумаб назначался у 72,7% пациентов, левилимаб в 41,7%, нетакимаб у 63,7%, оллокизумаб у 14,2%, тоцилизумаб у 0,86%, сарилумаб у 3,9%. 1731 больных (99%) с COVID-19 получали терапию низкомолекулярными гепаринами на госпитальном этапе лечения составила (Таблица 6).

Таблица 6 - Медикаментозная терапия больных с COVID-19 пневмонией

Препарат	Частота (%)
ПОАК	
Апиксабан	250 (14,3)
Дабигатран	4 (0,22)
Ривароксабан	22(1,3)
Ингибиторы янус-киназ	
Барицитиниб	112 (6,4)
Тофацитниб	24 (1,4)
Глюкокортикостероиды	
Преднизолон	272 (15,5)
Дексаметазон	1470 (84,5)
Антагонисты интерелкейкина	
Канакинумаб	1269 (72,7)
Левелимаб	729 (41,7)
Нетакимаб	1114 (63,7)
Оллокизумаб	248 (14,2)
Тоцилизумаб	15 (0,86)
Сарилумаб	68 (3,9)
Низкомолекулярные гепарины	
Эноксипарин	14 (0,8)
Парнапарин	218 (12,5)
Дальтепарин	314 (17,9)
Надропарин	204 (11,6)
Гепарин	981 (56,1)

На госпитальном этапе, несмотря на проводимое лечение, 58,5% больных потребовалась оксигенотерапия, у 10,9% пациентов развился ОРДС (Таблица 7).

Таблица 7 - Развитие ОРДС и потребность оксигенотерапии у больных с COVID-19 пневмонией

Необходимость оксигенотерапии и развитие ОРДС	Частота n, (%)
Оксигенотерапия	1023 (58,5)
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	191(10,9)

Наиболее часто назначаемыми препаратами на амбулаторном этапе лечения пациентов с COVID-19 были верошпирон/эплеренон, которые были рекомендованы 23,5% больных. Также часто назначались ингибиторы АПФ/АРА2, на их долю пришлось – 20,3%, бета-адреноблокаторы – 13,3% (Таблица 8).

Таблица 8 – Рекомендуемая амбулаторная терапия больных с COVID-19 пневмонией

Лекарственная терапия	Частота назначения (%)
Амиодарон	1 (0,052%)
Ацетилсалициловая кислота	67 (3,8%)
Бета-блокаторы	233 (13,3%)
Блокаторы кальциевых каналов	163 (9,3%)
Верошпирон/ Эплеренон	407 (23,5%)
Диуретики	78 (4,5%)
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АРА2	356 (20,3%)
Статины	127 (7,2%)
Соталол	4 (0,22%)

В дальнейшем был проанализирован клинико-демографический профиль пациентов с COVID-19 пневмонией, в зависимости от назначения ПОАК, дипиридамола или отсутствия антитромботической терапии после выписки из стационара.

3.1.2. Характеристика пациентов с COVID-19 пневмонией, принимавших пероральные антикоагулянты в постгоспитальном периоде

Согласно критериям включения, в исследовании приняло участие 1001 пациент (438 мужчин и 563 женщин) с COVID-19 пневмонией с рекомендуемым приёмом ПОАК в постгоспитальном периоде. Средний возраст был 59 лет (48;66) лет. Общая продолжительность наблюдения составила 366 суток после выписки пациента из госпиталя.

В Таблицах 9–15 представлены клинические данные больных: анамнестические данные, жалобы, лабораторные показатели, лекарственная терапия в стационаре, развитие неблагоприятных событий в стационаре и рекомендуемая терапия выписке из госпиталя (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика пациентов с COVID-19 пневмонией группы ПОАК

Данные пациентов	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	1001
Возраст, лет	59 (48; 66)
Пол, Ж/М	56,4%/43,6%
Общее количество дней отдаленного наблюдения, дней	366 (356;373)
Поражение легочной ткани на КТ, %	40 (28; 50)

На стационарном этапе при поступлении, исследуемые предъявляли жалобы: 962 – беспокоила общая слабость, 697 – на боли, 295 – усиление одышки в покое, 162 – на усиление одышки при стрессе. По результатам КТ ОГК все исследуемые имели поражение легких с медианой 40% (25; 50) и 606 пациентов нуждались в кислородной поддержке. В соответствии с критериями невключения, больные не находились на неинвазивной вентиляции легких и не подвергались интубации.

В группе обследуемых больных, принимавших ПОАК после выписки из больницы, частота встречаемости сопутствующих заболеваний составила – 77,7% и наиболее частыми были: АГ – 39,6%, СД – 12,1%, ИБС- 8,3%, ХСН – 7,7 %, ХБП

– 3,0%, ХОБЛ – 2,89%, перенесённый ИМ – 2,4%, перенесённый инсульт – 1,9% пациентов. Протезирование клапанов – 0,3%, ХОБЛ наблюдался у 2,89% пациентов. Основные сопутствующие заболевания представлены на Рисунке 9.

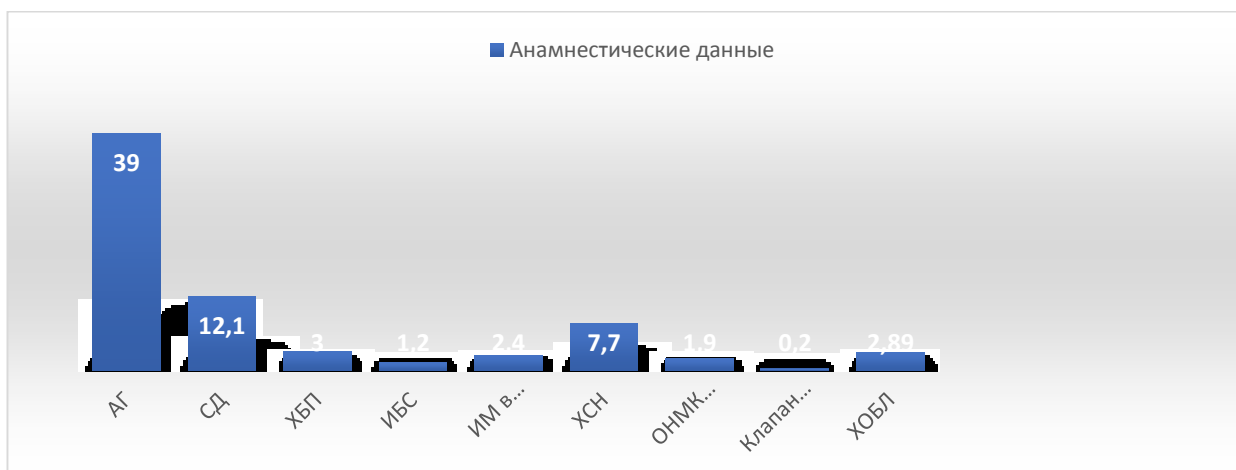


Рисунок 9 - Частота сопутствующих заболеваний пациентов с COVID-19 пневмонией группы ПОАК, %

Исследование гематограммы больных с COVID-19 пневмонией, принимавших ПОАК, после выписки из больницы, показало повышенный уровень скорости оседания эритроцитов - 31 (21;43) мм/ч (Таблица 10).

Таблица 10 – Гематограмма обследуемых с COVID-19 пневмонией группы ПОАК

Параметры	Медиана (Q1; Q3)
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,018 (0,009;0,039)
Гемоглобин, г/л	133 (124;142)
Гематокрит, %	39,5 (36,5;42,1)
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,185 (2,59;7,025)
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,08 (0,8;1,54)
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,358 (0,2;0,579)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	197(155;261)
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,014(0,006;0,0035)
Скорость оседания эритроцитов, мм/с	31 (21;43)

Анализ биохимических показателей крови больных с COVID-19 пневмонией группы ПОАК, показал повышение уровней щелочной фосфатазы – 166,6 (138,8;200,6) Ед/л, ферритина – 349,5 (192,6;500) нг/мл, СРБ – 26,15 (6,0;58,23) ммоль/л. (Таблица 11).

Таблица 11 – Биохимические показатели крови пациентов с COVID-19 пневмонией группы ПОАК

Показатели	Медиана (Q1; Q3)
АСТ, Ед/л	27,7 (21,4;39,9)
АЛТ, Ед/л	29,15 (20,2;46,5)
Альбумин, г/л	41,9 (38,8;45,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,62 (4,6;7,45)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9;4,4)
Креатинин, мкмоль/л	91,1 (80,6;100)
Креатинкиназа, ммоль/л	114 (64;224,5)
Мочевина, ммоль/л	5,54 (4,41;6,98)
Натрий, ммоль/л	143 (141;144)
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,9 (5,025;14,3)
СРБ, ммоль/л	26,15 (6,0;58,23)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,0 (6,0;10,9)
Ферритин, нг/мл	349,5 (192,6;500)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	166,6(138,8;200,6)

Результаты коагулограммы у пациентов с COVID-19 пневмонией были следующими: МНО – 1,02 (0,96; 1,11), D-димер – 215 (0; 410) нг/мл, протромбиновое время – 13,8 (0,96; 1,11). Повышение уровня D-димера > 800 нг/мл было зарегистрировано у 10,8% пациентов. При оценке по шкале IMPROVEDD-VTE было показано, что у 10,8% (n = 109) пациентов суммарный балл превышал 2, что указывает на высокий риск развития венозных тромбозов (Таблица 12).

Таблица 12 – Коагулограмма пациентов с COVID-19 пневмонией группы ПОАК

Показатели	Медиана (Q1; Q3)
МНО	1,02(0,96;1,11)
Протромбиновое время, сек.	13,8(13,05;14,8)
D-димер (нг/мл)	212 (0;401)
D-димер(>800 нг/мл)	10,8% (n=109)

Лекарственная терапия на госпитальном этапе включала: назначение противовирусной терапии – 100%; с тромбопрофилактической целью назначались пероральные антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан, дабигатран у 18,3%, 0,19%, 1,29% пациентов соответственно. Ингибиторы янус киназ: барицитиниб и тофацитинаб назначались у 7,1% и 1,3% лиц. 89,8% – получали дексаметазон и

19,8% преднизолон. На стационарном этапе лечение также включало назначение ингибиторов интерлейкина подтипов 1, 6, 17: так, канакинумаб получали 73,2%, левилимаб – 52,3%, нетакимаб – 67,8%, оллокизумаб – 14,4%, тоцилизумаб – 0,59% и сарилумаб – 3,8% пациентов. Число пациентов, получавших терапию низкомолекулярными гепаринами на госпитальном этапе лечения, составила 750 лиц (75%) от общей численности группы приёма ПОАК. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Лекарственная терапия пациентов группы ПОАК на стационарном этапе (%)

Лекарственная терапия	Частота назначения, n (%)
ПОАК	
Апиксабан	184 (18,3)
Дабигатран	2 (0,19)
Ривароксабан	13 (1,29)
Ингибиторы янус-киназ	
Барицитиниб	71 (7,1)
Тофацитиниб	14 (1,3)
Глюкокортикостероиды	
Преднизолон	199 (19,8)
Дексаметазон	899 (89,8)
Антагонисты интерелкейкина	
Канакинумаб	733 (73,2)
Левелимаб	524 (52,3)
Нетакимаб	679 (67,8)
Оллокизумаб	145 (14,4)
Тоцилизумаб	6 (0,59)
Сарилумаб	39 (3,8)
Низкомолекулярные гепарины	
Эноксипарин	8 (0,8)
Парнапарин	161 (16,1)
Дальтепарин	198 (19,7)
Надропарин	124 (12,3)
Гепарин	750 (74,9)

Несмотря на проводимое лечение, у 10,9% больных с COVID-19 пневмонией в группе ПОАК развился ОРДС, а 60,5% потребовалась оксигенотерапия (Таблица 14).

Таблица 14 – Потребность в оксигенотерапии и развитие ОРДС пациентов с COVID-19 пневмонией группы ПОАК на стационарном этапе, %

Потребность в оксигенотерапии и развитие ОРДС	Частота n, (%)
Оксигенотерапия	606 (60,5)
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	118(10,1)

Наиболее часто назначаемой группой лекарственных средств при выписке из больницы были ингибиторы АПФ/блокаторы БРА, которые назначались в 31,4% случаев. Верошпирон/эплеренон – 20,9% всех назначений, и бета-адреноблокаторы – 21,2%. Полный список лекарств представлен в Таблице 15.

Таблица 15 - Лекарственная терапия группы ПОАК при выписке из стационара, %

Лекарственная терапия	Частота назначения, n (%)
Ацетилсалициловая кислота	65 (6,5)
Бета-блокаторы	213 (21,2)
Блокаторы кальциевых каналов	143 (14,3)
Верошпирон/эплеренон	210 (20,9)
Диуретики	67 (6,7)
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АРА2	315 (31,4)
Статины	114 (11,3)
Соталол	4 (0,39)

Проведённый анализ данных показал, что в группе больных с COVID-19 пневмонией, принимавших рекомендованную терапию ПОАК после выписки из стационара, средний возраст составил 59 (48; 66) лет. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний составила 77,7% и наиболее частыми были: АГ, СД, ИБС. Наиболее часто назначаемой группой лекарственных средств при выписке из больницы были ингибиторы АПФ/блокаторы БРА. В группе пациентов, получавших ПОАК в постгоспитальном периоде, длительность наблюдения составила 366 суток с момента выписки пациента из больницы.

3.1.3. Характеристика больных с COVID-19 пневмонией, принимавших дипиридамола после выписки из госпиталя

Клинико-демографический профиль больных с COVID-19, принимавших дипиридамола после выписки из больницы, включая признаки обследуемых, лабораторные данные, стационарную терапию, сопутствующие заболевания и рекомендованную амбулаторную терапию, представлен в Таблицах 16-22.

Таблица 16 – Особенности исследуемых пациентов с COVID-19 пневмонией группы дипиридамола

Характеристика	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	304
Возраст, лет	56 (46; 65)
Пол, Ж/М	58,7%/41,3%
Поражение легочной ткани на КТ, %	45 (25; 52)
Общее количество дней отдаленного наблюдения, дней	366 (356;373)

Среди больных с COVID-19 пневмонией получавших дипиридамола было 126 мужчин и 178 женщин. Средний возраст 56 лет (46;65) лет, продолжительность наблюдения составила ± 366 дней с момента выписки пациента из стационара.

Оценка анамнеза, на стационарном этапе лечения, показала превалирование жалоб: у 97% – общая слабость, у 64% – чувство боли, 32,9% – усиление одышки в покое, 18% – усиление одышки на фоне стресса. Все пациенты с COVID-19, имели поражение легких с медианой 45% (25; 52). 192 пациента нуждалась в кислородной поддержке. В соответствии с критериями невключения, пациенты COVID-19 пневмонией не находились на неинвазивной вентиляции легких и не подвергались интубации.

Частота сопутствующих заболеваний у больных с COVID-19 пневмонией, получавших дипиридамола в постгоспитальном периоде, составила 73,9%. Наиболее распространёнными заболеваниями были: АГ – 35,8%, ИБС – 8,3%, перенесённый ИМ – 2,3%, перенесённый инсульт – 1,6%, СД 2 типа – 10,1%, ХСН – 8,5%, ХБП – 4,2%, ХОБЛ – 2,9% (Таблица 17).

Таблица 17 – Сопутствующие патологии обследуемых с COVID-19 пневмонией в группе дипиридамола

Патологии	Частота, n (%)
АГ	109 (35,8)
ИБС	26 (8,3)
ИМ в анамнезе	7 (2,3)
Инсульт в анамнезе	5 (1,6)
СД 2 типа	31 (10,1)
ХБП	13 (4,2)
ХОБЛ	9 (2,9)
ХСН	26 (8,5)

Анализ гематограммы больных с COVID-19 пневмонией в группе дипиридамола показал повышение уровня скорости оседания эритроцитов – 26,5 (18;41) мм/ч (Таблица 18).

Таблица 18 – Гематограмма больных с COVID-19 пневмонией в группе дипиридамола

Показатели ОАК	Медиана (Q1; Q3)
Гематокрит, %	39,7 (36,5;42,6)
Гемоглобин, г/л	134 (124;142,5)
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,8 (2,4;6,02)
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,02 (0,009;0,039)
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,09 (0,809;1,62)
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,323 (0,179;0,519)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	185 (149;250,75)
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,012 (0,006;0,0035)
Скорость оседания эритроцитов, мм/с	26,5 (18;41)

Данные биохимического анализа крови пациентов с COVID-19 пневмонией были повышены, показатели щелочной фосфатазы – 166,6 (138,4;200,6) Ед/л, ферритина – 334,05 (158,71;500) нг/мл, СРБ – 26,15 (0;57,9) ммоль/л. Медианные значения биохимических показателей крови представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Биохимические показатели крови пациентов с COVID-19 пневмонией группы дипиридамола

Параметры	Медиана (Q1; Q3)
АСТ, Ед/л	29,4(21,5;39,2)

Продолжение Таблицы 19

Альбумин, г/л	41,8 (38,8;44,3)
АЛТ, Ед/л	28,7(20;43,35)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,7;7,07)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9;4,5)
Креатинкиназа, ммоль/л	105 (62;212)
Креатинин, мкмоль/л	91,1 (80,9;104,55)
Мочевина, ммоль/л	5,23 (4,195;6,93)
Натрий, ммоль/л	143 (141;144)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,1 (6,2;11,36)
Сывороточное железо, мкмоль/л	8 (5;12,9)
СРБ, ммоль/л	26,15 (0;57,9)
Ферритин, нг/мл	334,05 (158,71;500)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	166,6(138,4;200,6)

Медиана показателей коагулограммы пациентов с COVID-19 пневмонией группы дипиридамола на госпитальном этапе составила: МНО – 1,02 (0,95;1,1), протромбиновое время – 13,8 (13;14,8), повышение D-димеров >800 нг/мл наблюдалось у абс (8,5%) пациентов (Таблица 20). При оценке риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) по шкале IMPROVEDD-VTE было показано, что у 8,5% (n=26), суммарный балл составил >2, что свидетельствует о высоком риске развития ВТЭ (Таблица 20).

Таблица 20 – Коагулограмма обследуемых с COVID-19 пневмонией группы дипиридамола

Параметры	Медиана (Q1; Q3)
МНО	1,02(0,95;1,1)
Протромбиновое время, сек.	13,8(13;14,8)
D-димер (нг/мл)	200,5 (0;410)
D-димеры(>800 нг/мл)	8,5% (n=26)
IMPROVEDD-VTE (суммарный балл >2)	8,5% (n=26)

Госпитальное лечение проводилось в соответствии с актуальными на момент поступления Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапия включала назначение

противовирусных препаратов всем пациентам, с тромбопрофилактической целью назначались пероральные антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан, дабигатран у 14,8%, 0,6%, 2% пациентов (Рисунок 13). Ингибиторы янус киназ – барицитиниб и тофацитинаб назначались у 7,9% и 1,31% пациентов соответственно. Все (100%) пациенты получали глюкокортикостероиды; из них 87,7% - дексаметазон и 17,4% - преднизолон. Лечение на стационарном этапе включало и назначение ингибиторов интерлейкина подтипов 1, 6, 17: канакинумаб назначался 74,01%, левилимаб – 39,8%, нетакимаб – 63,1%, оллокизумаб – 12,17%, тоцилизумаб – 1,31%, сарилумаб и сарилумаб – 3,6%. Число больных, получавших терапию низкомолекулярными гепаринами на госпитальном этапе лечения, составила 299 (99%) от общей численности больных (Рисунок 10).

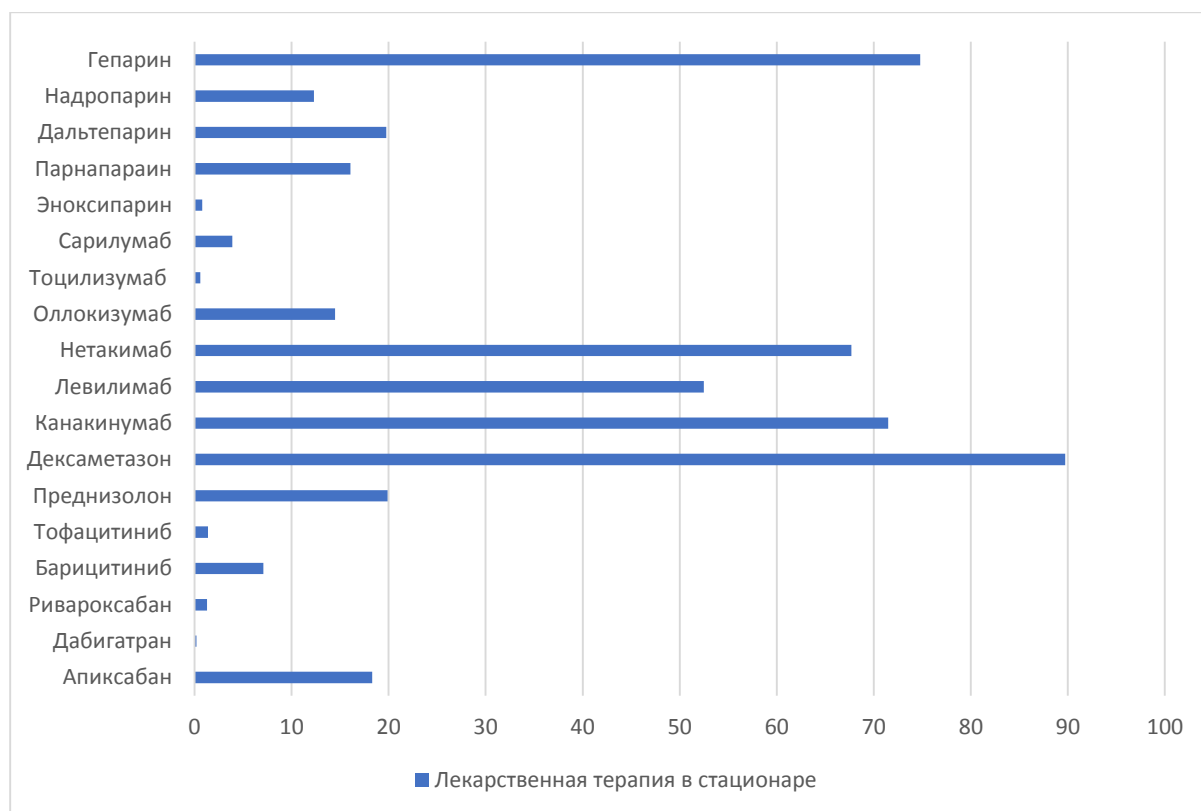


Рисунок 10 – Назначение госпитальной лекарственной терапии пациентам с COVID-19 пневмонией в группе дипиридамола (%)

Несмотря на стационарное лечение, 63,5% пациентам потребовалась оксигенотерапия, а у 14,8% развился ОРДС (Таблица 21).

Таблица 21 – Развитие ОРДС и потребность в оксигенотерапии пациентов с COVID-19 пневмонией в группе дипиридамола (%)

Необходимость оксигенотерапии и развитие ОРДС	Частота развития, n (%)
Оксигенотерапия	192 (63,5)
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	45(14,8)

Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами при выписке из больницы были эплеренон / верошпирон, которые назначались у 22% пациентов. Также исследуемым назначали ингибиторы АПФ/ блокаторы АРА2 – 18,4%, и бета-адреноблокаторы – 11,8%. Полный список лекарственных назначений при выписке из стационара представлен в Таблице 22.

Таблица 22 - Лекарственная терапия больных с COVID-19 пневмонией группы дипиридамола на амбулаторном этапе (%)

Лекарственная терапия	Частота назначения, n (%)
Статины	22 (7,3)
Бета-блокаторы	36 (11,8)
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АРА2	56 (18,4)
Блокаторы кальциевых каналов	30 (9,9)
Диуретики	13 (4,5)
Амиодарон	1 (0,32)
Соталол	1 (0,32)
Эплеренон/верошпирон	67 (22)

Таким образом, анализ данных показал, что средний возраст больных с COVID-19 пневмонией с рекомендуемой терапией дипиридамолом на амбулаторном этапе составил 56 лет (46; 65). Общая продолжительность наблюдения составила 366 дней с момента выписки пациента из стационара, частота сопутствующих заболеваний составила 73,9% и наиболее частыми были: АГ, СД, ИБС, наиболее часто назначаемой группой лекарственных средств при выписке из больницы были ингибиторы АПФ/блокаторы БРА.

3.1.4. Характеристика пациентов с COVID-19 пневмонией при отсутствии антитромботической терапии в постгоспитальном периоде

Среди пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию, было 175 мужчин и 265 женщин. Средний возраст участников исследования составил 55 лет (43;63) лет. Общая продолжительность наблюдения составила 366 дней с момента выписки пациента из инфекционного госпиталя.

Клинико-демографический профиль больных: анамнестические данные, жалобы, лабораторные параметры на момент поступления, развитие неблагоприятных событий в стационаре и рекомендации при выписке представлены в Таблицах 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30.

Таблица 23 – Характеристика исследуемых с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию после выписки, %

Параметры больных	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	440
Общее количество дней отдаленного наблюдения, дней	366 (356;373)
Пол, Ж/М	61,1%/38,9%
Возраст, лет	55 (43; 63)
Поражение легочной ткани по данным КТ, %	36 (20; 50)

При поступлении в стационар, пациенты предъявляли следующие жалобы: 414 (94%) лиц беспокоила общая слабость, 439 (99%) – предъявляли жалобы на чувство боли, 142 (32,2%) - жаловались на усиление одышки в покое, 38 (8,7%) – связывали усиление одышки со стрессом. По результатам КТ ОГК все пациенты, имели поражение легких с медианой 36% (20; 50), 222 (54,5%) больных нуждались в кислородной поддержке. В соответствии с критериями невключения, пациенты не получали неинвазивную вентиляцию легких и не подвергались интубации.

В группе контроля, частота встречаемости сопутствующих заболеваний составила 75,5%. Наиболее частыми заболеваниями были: АГ – 30,2%, СД –

11,39%, ИБС – 8,3%, ХСН – 8,4 %, ХБП – 3,5%, перенесённый ИМ – 3,4%, перенесённый инсульт – 2,1%, ХОБЛ у 3,19% пациентов. Основные сопутствующие заболевания больных представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сопутствующие патологии больных с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию после выписки, (%)

Патология	Частота, n (%)
АГ	133 (30,2)
ИБС	34 (8,3)
ИМ в анамнезе	15 (3,4)
Инсульт в анамнезе	9 (2,1)
СД	45 (11,39)
ХБП	19 (3,5)
ХСН	37 (8,4)
ХОБЛ	17 (3,19)

На госпитальном этапе лечения оценка параметров ОАК, пациентов с COVID-19 пневмонией группы контроля, показала повышение уровня скорости оседания эритроцитов, составив 31 (21;43) мм/ч. Медианные значения ОАК представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – ОАК пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию после выписки

Показатель	Медиана (Q1; Q3)
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,019 (0,009;0,039)
Гемоглобин, г/л	131(121;140)
Гематокрит, %	39,3(36,35;42,6)
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,27 (0,91;1,705)
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,3(0,133;0,509)
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,8(2,23;5,39)
Скорость оседания эритроцитов, мм/с	28(18;42)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	197(155;261)
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	3,8(2,23;5,39)

Изучение биохимических параметров крови больных с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию после выписки, показано повышение СРБ - 18 (0;48) ммоль/л щелочной фосфатазы-

165,7(133,4;201,95) Ед/л, ферритина-349,5 (181,6;500) нг/мл, медианные значения биохимических показателей представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Показатели биохимии крови больных с COVID-19 пневмонией, при отсутствии антитромботической терапии в постгоспитальном периоде

Параметры	Медиана (Q1; Q3)
Альбумин, г/л	40,8 (37,8;43,2)
АСТ, Ед/л	26,3 (20,4;37,6)
АЛТ, Ед/л	24,4 (16,9;39,9)
Глюкоза, ммоль/л	5,26 (4,7;7,07)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,8;4,5)
Креатинин, мкмоль/л	89,8 (80,4;101,3)
Креатинкиназа, ммоль/л	94 (60;186,5)
Мочевина, ммоль/л	5,23 (4,195;6,3)
Натрий, ммоль/л	143 (141;144)
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,7 (5;13,7)
СРБ, ммоль/л	18 (0;48)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5 (6,2;12,5)
Ферритин, нг/мл	381,4 (184,5;500)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	165,7(133,4;201,95)

В группе пациентов с COVID-19 пневмонией, при отсутствии антитромботической терапии в постгоспитальном периоде, медиана гемостазиограммы составила: МНО – 1,02 (0,96;1,11), ПТВ – 13,8 (13;14,8) сек. Повышение уровня D-димеров >800 нг/мл зафиксировано у 16,5% пациентов. По шкале IMPROVEDD-VTE, у 16,5% (n=73) больных суммарный балл превышал 2, что свидетельствует о высоком риске развития венозной тромбоэмболии (Таблица 27).

Таблица 27 – Госпитальные показатели гемостазиограммы пациентов с COVID-19 пневмонией COVID-19, не принимавших антитромботическую терапию

Параметры	Медиана (Q1; Q3)
МНО	1,02(0,95;1,1)
Протромбиновое время, сек.	13,8(13;14,8)
D-димер (нг/мл)	237 (141;500)
D-димеры(>800 нг/мл)	16,5% (n=73)

Госпитальное лечение проводилось в соответствии с актуальными на момент поступления Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапия включала назначение противовирусных препаратов всем больным, с тромبوпрофилактической целью назначались пероральные антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан, дабигатран- 14,8%, 0,6%, 2% пациентам. Ингибиторы янус киназ-барицитиниб и тофацитинаб назначались 7,96% и 1,31% пациентов. Все исследуемые получали глюкокортикостероиды: из них 87,7% получали дексаметазон и 17,4% преднизолон. Лечение на стационарном этапе также включало ингибиторы интерлейкина подтипов 1, 6, 17: канакинумаб получали 74,01% пациента, левилимаб - 39,8%, нетакимаб – 63,1%, оллокизумаб – 12,17%, тоцилизумаб – 1,31%, сарилумаб – 3,6%. Число пациентов, получавшие терапию низкомолекулярными гепаринами на госпитальном этапе лечения составила 1731 человека (99%) от общего числа больных (Таблица 28).

Таблица 28 - Лекарственная терапия на госпитальном этапе лечения пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию

Лекарственная терапия	Частота назначения, n (%)
Апиксабан	45 (14,8)
Дабигатран	2 (0,6)
Ривароксабан	6 (2)
Барицитиниб	24 (7,9)
Тофацитиниб	4 (1,31)
Преднизолон	53 (17,4)
Дексаметазон	265 (87,7)
Канакинумаб	225 (74,01)
Левилимаб	121 (39,8)
Нетакимаб	192 (63,1)
Оллокизумаб	37 (12,1)
Тоцилизумаб	4 (1,31)
Сарилумаб	11 (3,6)
Эноксипарин	3 (0,98)
Парнапарин	36 (11,9)
Дальтепарин	47 (15,4)

Продолжение Таблицы 28	
Надропарин	28 (9,2)
Гепарин	185 (,8)

Несмотря на лечение в стационаре, 63,5% обследуемых нуждались в оксигенотерапии, у 14,8% больных развился ОРДС. (Таблица 29).

Таблица 29 - Развитие респираторной недостаточности у пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших антитромботическую терапию

Развитие неблагоприятных госпитальных событий	Частота назначения, n (%)
Острый респираторный дистресс-синдром	45(14,8)
Оксигенотерапия	192 (63,5)

На амбулаторном этапе лечения наиболее часто назначались ингибиторы АПФ/блокаторы АРА2 (18,9%), верошпирон/эплеренон (15%) и бета-адреноблокаторы (11,2%) (Таблица 30).

Таблица 30 – Рекомендованная амбулаторная терапия пациентов с COVID-19 пневмонией группы контроля

Лекарственная терапия	Частота назначения, n (%)
Амиодарон	1 (0,22)
Ацетилсалициловая кислота	10 (2,8)
Бета-блокаторы	49 (11,2)
Блокаторы кальциевых каналов	46 (10,5)
Верошпирон/эплеренон	66 (15)
Диуретики	13 (2,9)
Статины	29 (6,6)
Соталол	1 (0,22)
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АРА2	83 (18,9)

Как видно из представленных данных, средний возраст больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией группы контроля составил 55 лет (43;63) лет. Общая продолжительность исследования была 366 дней с момента выписки пациента из стационара. По результатам КТ ОГК все пациенты имели поражение легких, с медианой 36% (20; 50). В группе контроля, частота встречаемости сопутствующих заболеваний составила 75,5%, наиболее частыми заболеваниями

были: АГ, СД, ИБС, наиболее часто назначаемой группой лекарственных средств при выписке из больницы были ингибиторы АПФ/блокаторы БРА.

3.1.5. Сравнение клинико-демографических параметров на госпитальном этапе лечения между пациентами с COVID-19 пневмонией

Нами было проведено сравнение исходных клинико-демографических параметров между группами пациентов принимавшими ПОАК, дипиридамола после выписки из стационара и пациентами с отсутствием анти тромботической терапии. Было показано, что у пациентов, получавших ПОАК, возраст составил 59 лет (48;66), что выше в сравнении с группами приёма дипиридамола и контроля у которых возраст составил 56 лет (46;65) $p < 0,0001$ и 55 лет (43;63) $p < 0,0001$ соответственно [12, 70] (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнение демографических параметров между группами, принимавшими ПОАК, дипиридамола и контрольной группой

Параметры больных	ПОАК (n=1002)		Дипиридамола (n= 304)		Контроль (n= 440)		p-значение
	%	n	%	N	%	n	
Пол, Ж/М %,(n)	56,4% 43,6 %	n=563	58,7%	N=178	61,1%	n=265	p=0,240
Возраст (лет), Медиана (Q1; Q3)	59	(48;66)	56	(46;65)	55	(43;63)	p<0,001*
Прим.: *- статистически значимые различия при $p < 0,001$							

Сравнение частоты сопутствующих заболеваний между группами обследуемых показало, что в группе пациентов принимавших ПОАК частота АГ была выше и составила 39% (n=391), по сравнению с группами дипиридамола и контроля, где этот показатель был равен 35,9% (n=109; $p=0,012$) и 30,8% (n=135; $p=0,012$) соответственно. Сравнение частоты сопутствующих заболеваний между группами пациентов приведено на Рисунке 11.

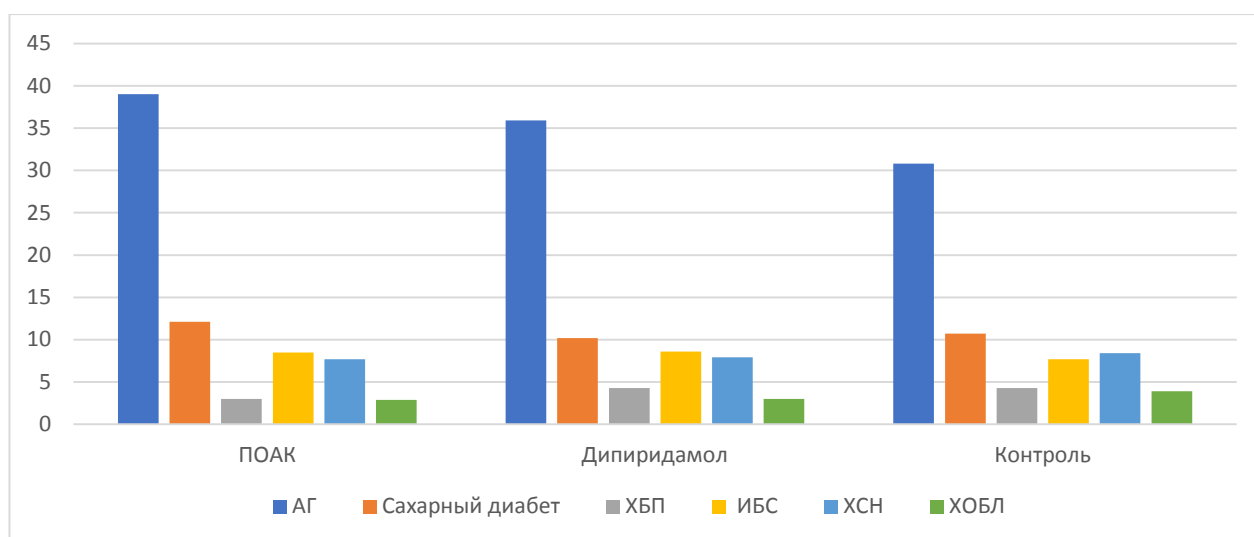


Рисунок 11 – Сравнение частоты сопутствующих заболеваний между группами принимавшими ПОАК, дипиридамолом и контроля

Сравнение госпитальных показателей ОАК между группами пациентов с COVID-19 пневмонией, не выявило достоверных различий между группами (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение показателей ОАК между группами ПОАК, дипиридамола и контроля на госпитальном этапе

Лабораторные данные	ПОАК (n=1002)	Дипиридамолом (n= 304)	Контроль (n=440)	p-значение
Гемоглобин, г/л	133 (124;142)	133 (124;142)	131(121;140)	p=0,28
Гематокрит, %	39,5 (36,5;42,1)	39,5 (36,5;42,1)	39,3(36,35;42,6)	p=0,248
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,185 (2,59;7,025)	4,185 (2,59;7,025)	3,8(2,23;5,39)	p=0,267
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,018 (0,009;0,039)	0,018 (0,009;0,039)	0,019 (0,009;0,039)	p=0,432
Лимфоциты,*10 ⁹ /л	1,08 (0,8;1,54)	1,08 (0,8;1,54)	1,27 (0,91;1,705)	p=0,67
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,358 (0,2;0,579)	0,358 (0,2;0,579)	0,3(0,133;0,509)	p=0,34
Тромбоциты,*10 ⁹ /л	197(155;261)	197(155;261)	197(155;261)	p=0,456
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,014(0,006;0,0035)	0,014(0,006;0,0035)	3,8(2,23;5,39)	p=0,572
Скорость оседания эритроцита, мм/с	31 (21;43)	31 (21;43)	28(18;42)	p=0,476

В результате сравнения госпитальных показателей биохимического анализа крови, между тремя группами пациентов с COVID-19 пневмонией, показано что в группе приёма дипиридамола наблюдался более высокий уровень СРБ, медиана составила 26,15 ммоль/л, (6,0;58,2; p=0,002) в группе, принимавших ПОАК,

медиана составила 26 ммоль/л (6,0;58,8, p=0,002) и в группе контроля медиана – 18 ммоль/л (0;48,0;p=0,002) (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение биохимических показателей между группами ПОАК, дипиридамола и контроля на госпитальном этапе

Лабораторные данные	ПОАК (n=1002)	Дипиридамола (n=304)	Контроль (n=440)	p-значение
Натрий, ммоль/л	143 (141;144)	143 (141;144)	143 (141;144)	p=0,75
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9;4,4)	4,2 (3,9;4,5)	4,2 (3,8;4,5)	p=0,454
Альбумин, г/л	41,9 (38,8;45,2)	41,8 (38,8;44,3)	40,8 (37,8;43,2)	p=0,745
Глюкоза, ммоль/л	5,62 (4,6;7,45)	5,5 (4,7;7,07)	5,26 (4,7;7,07)	p=0,28
Мочевина, ммоль/л	5,54 (4,41;6,98)	5,23 (4,195;6,93)	5,23 (4,195;6,3)	p=0,87
Креатинин, мкмоль/л	91,1 (80,6;100)	91,1 (80,9;104,55)	89,8 (80,4;101,3)	p=0,93
Общий билирубин, мкмоль/л	8,0 (6,0;10,9)	8,1 (6,2;11,36)	8,5 (6,2;12,5)	p=0,34
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,9 (5,025;14,3)	8 (5;12,9)	7,7 (5;13,7)	p=0,45
АСТ, Ед/л	27,7 (21,4;39,9)	29,4 (21,5;39,2)	26,3 (20,4;37,6)	p=0,65
АЛТ, Ед/л	29,15 (20,2;46,5)	28,7 (20;43,35)	24,4 (16,9;39,9)	p=0,93
Креатинкиназа, ммоль/л	114 (64;224,5)	105 (62;212)	94 (60;186,5)	p=0,87
Ферритин, нг/мл	349,5 (192,6;500)	334,05 (158,71;500)	381,4 (184,5;500)	p=0,82
СРБ, ммоль/л	26,00 (6,0;58,23)	26,15 (0;57,9)	18 (0;48)	p<0,001*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	166,6(138,8;200,6)	166,6 (138,4;200,6)	165,7(133,4;201,95)	p=0,89
Прим.: *- статистически значимые различия при p <0,001				

В результате сравнения внутригоспитальных параметров коагулограммы пациентов с COVID-19 пневмонией не было показано достоверных различий между группами (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнение госпитальных показателей биохимического анализа крови между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

Лабораторные данные	ПОАК (n=1002)	Дипиридамола (n=304)	Контроль (n=440)	p-значение
МНО	1,02(0,96;1,11)	1,02(0,95;1,1)	1,02(0,95;1,1)	p=0,643
Протромбиновое время, сек.	13,8(13,05;14,8)	13,8(13;14,8)	13,8(13;14,8)	p=0,654
D-димер (нг/мл)	212 (0;401)	200,5 (0;410)	237 (141;500)	p=0,78
D-димер(>800 нг/мл)	10,8% (109)	8,5% (n=26)	16,5% (n=73)	p=0,85

В результате сравнения внутригоспитальной терапии между группами пациентов было показано, что пациентам группы ПОАК, достоверно чаще назначались глюкокортикостероиды- 90,6% (n=908; p <0,001), по сравнению с группами дипиридамола и контроля, где частота назначения составили- 88,8% (n=270; p <0,001), и 69,5% (n=306; p <0,001). Пациентам группы ПОАК значимо чаще назначалась антикоагулянтная терапия - 81% (n=812; p <0,001), по сравнению с группами дипиридамола и контроля, где частота составили-67,1% (n=812; p <0,001), и 30,9% (n=136; p <0,001). Пациентам группы ПОАК значимо чаще назначались антагонисты ИЛ-6, частота составила 60,9% (n=610; p <0,001), в группе дипиридамола и контроля- 51,3%(n=156; p <0,001) и 34.1% (n=150; p<0,001). В группах ПОАК, дипиридамола и в группе контроля ингибиторы янус-киназ назначались в 8,4%, 9,2% и 5,2% случаев (p=0,064). Сравнение встречаемости сопутствующих заболеваний между группами представлено в Таблице 35.

Таблица 35 - Сравнение внутригоспитальной терапии между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

Лекарственный препарат	ПОАК (n= 1002)		Дипиридамола (n= 304)		Контроль (n= 440)		p
	%	N	%	n	%	n	
Глюкокортикостероиды	90,6	908	88,8	270	69,5	306	p <0,001*
Терапевтическая антикоагулянтная терапия	81,0	812	67,1	204	30,9	136	p <0,001*
Ингибиторы янус-киназ	8,4	84	9,2	28	5,2	23	p=0,064
Антагонисты интерлейкина-6	60,9	610	51,3	156	34,1	150	p <0,001*
Ремдесевир	7,7	77	7,9	24	8,4	37	p=0,724
Прим.: *- статистически значимые различия при p <0,001							

Сравнение лекарственных назначений при выписке из стационара между группами больных не выявило значимых различий по приёму препаратов (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение лекарственных назначений при выписке из стационара между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

Лекарственная терапия	Группа ПОАК (n=1002)	Группа дипиридамола (n=304)	Группа контроля (n=440)	p-значение
Статины	114 (11,3%)	22 (7,3%)	29 (6,6%)	p=0,724
Бета-блокаторы	213 (21,2%)	36 (11,8%)	49 (11,2%)	p=0,745
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АРА2	315 (31,4%)	56 (18,4%)	83 (18,9%)	p=0,426
Блокаторы кальциевых каналов	143 (14,3%)	30 (9,9%)	46 (10,5%)	p=0,470
Диуретики	277 (27,6%)	79 (25,9%)	119(27,1%)	p=0,724
Амиодарон	0	1 (0,32%)	1 (0,22%)	p=0,530
Соталол	4 (0,39%)	1 (0,32%)	1 (0,22%)	p=0,98
Ацетилсалициловая кислота	65 (6,5%)	0	10 (2,8%)	p=0,85

Риск возникновения ВТЭ, рассчитанный по шкале IMPROVE-DD VTE, между 3 группами был одинаковым (p=0,127): в группе ПОАК составил 14,7%, в группе дипиридамола - 15,7% и в группе контроля - 21,4% (Таблица 37).

Таблица 37 - Оценка риска возникновения ВТЭ по шкале IMPROVEDD-VTE между группами ПОАК, дипиридамола и контроля

	Группа ПОАК (n=1002)	Группа дипиридамола (n=304)	Группа контроля (n=440)	p-значение
IMPROVEDD-VTE (суммарный балл >2), n (%)	109 (10,8%)	26 (8,5%)	73(16,5%)	p=0,99

Таким образом, исследование 1747 пациентов (59 (48; 66) лет) с COVID-19-ассоциированной пневмонией, и выписанных из стационара, показало преобладание женщин (1007, 57,6%) [4]. Наиболее частой сопутствующей патологией была АГ (36,7%), СД (11,39%), ИБС (8,3%), ХСН (7,9%), ХБП (3,5%), ХОБЛ (3,14%), перенесённый ИМ (2,7%), перенесённый инсульт (1,9%) и ХОБЛ (3,14%). Сравнение клинико-демографических данных между группами ПОАК, дипиридамола и контроля показало, что пациенты в группе приёма ПОАК были старше - 59 (48;66) лет, по сравнению с группами дипиридамола- 56 (46;65)

($p < 0,001$) и контроля-55 (43;63) лет ($p < 0,001$), также в этой группе значимо чаще встречалась АГ-39% ($n=391$), по сравнению с группами дипиридамола-35,9% ($n=109$) ($p=0,012$) и контроля-30,8% ($n=135$) [4, 70]. Сравнение внутригоспитальных биохимических параметров показало достоверно более высокий уровень СРБ - 26,15 (48;66) ммоль/л в группе дипиридамола, в группе приёма ПОАК-26,00 (0;58,23) ($p=0,002$) ммоль/л, в группе контроля-18 (0;48) ммоль/л) ($p=0,002$). Сравнение терапии на госпитальном этапе лечения показало, что пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией группы ПОАК чаще получали глюкокортикостероиды ($p < 0,001$), антикоагулянты ($p < 0,001$), и ингибиторы ИЛ-6 ($p < 0,001$), по сравнению с группами дипиридамола и контроля. По шкале IMPROVEDD-VTE группы не различались ($p=0,127$), также не наблюдалось различий по постгоспитальной терапии ($p=0,724$).

3.2. Динамика развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 12 мес. наблюдения у пациентов с COVID-19 пневмонией в зависимости от анти тромботической терапии после выписки из стационара

3.2.1. Исследование частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 1 год наблюдения у пациентов с COVID-19 пневмонией, получавших пероральные антикоагулянты, дипиридамола или не принимавших анти тромботическую терапию

Нами была проведена оценка частоты возникновения общей смертности и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов: кровотечений, ИМ, инсульта, ТЭЛА, ФП и сердечно-сосудистой смертности через 1 год наблюдения в общей группе пациентов ($n=1747$). Анализ неблагоприятных событий проводился по телефонным контактам и медицинской информационной системы «РМИАС» в течение 1 года после выписки из стационара. Частота возникновения ИМ через 1 год наблюдения составила 1,26% ($n=22$), инсульта 0,63% ($n=11$), ТЭЛА И ФП

наблюдались в 0,22% (n=3) и 0,29% (n=4) случаев. Результаты наблюдений представлены на Рисунке 12.

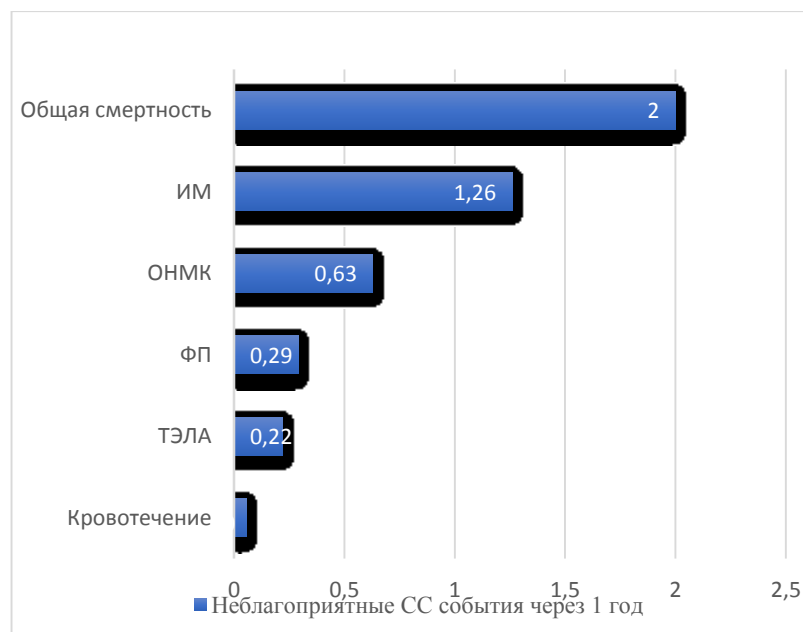


Рисунок 12 - Частота развития кардиоваскулярных исходов через 12 мес. наблюдения во всей группе (%)

Развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий через 1 год у пациентов с COVID-19 пневмонией, принимавших пероральные антикоагулянты после выписки из госпиталя

Через 12 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя была проведена оценка отдалённых кардиоваскулярных исходов у больных с COVID-19 пневмонией, принимавших ПОАК после выписки из больницы. Анализ отдалённых кардиоваскулярных событий у 1001 пациента показал, что в данной группе чаще наблюдались ИМ (1,26%), общая смертность составила 0,6%, инсульт – 0,63%, ТЭЛА и ФП – 0,22% и 0,29% соответственно. Кровотечения не регистрировались в течение всего периода наблюдения. Результаты представлены на Рисунке 13.

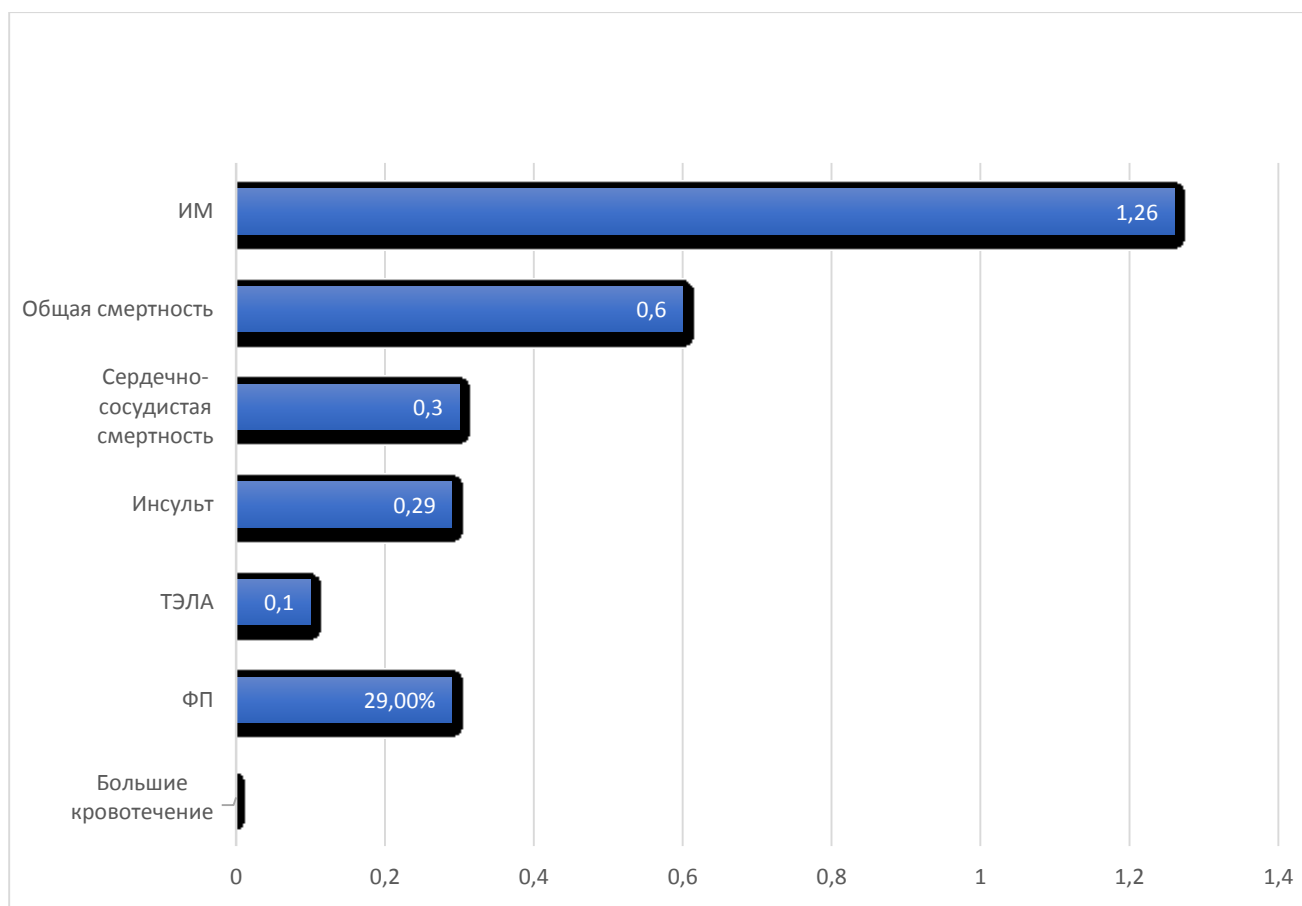


Рисунок 13 - Частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий через 1 год наблюдения в группе ПОАК (%)

Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год наблюдения в группе пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, принимавших дипиридамола в постгоспитальном периоде

Через 12 мес. наблюдения, в группе пациентов с COVID-19 пневмонией, с рекомендуемым постгоспитальным приёмом дипиридамола, проведена оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: ИМ – 0,66%, инсульт и ФП – 0,63% и 0,32% случаев, кровотечения и ТЭЛА не регистрировались в течение всего периода наблюдения. Частота возникновения смертельного исхода составила 0,66%. Результаты наблюдений представлены на Рисунке 14.

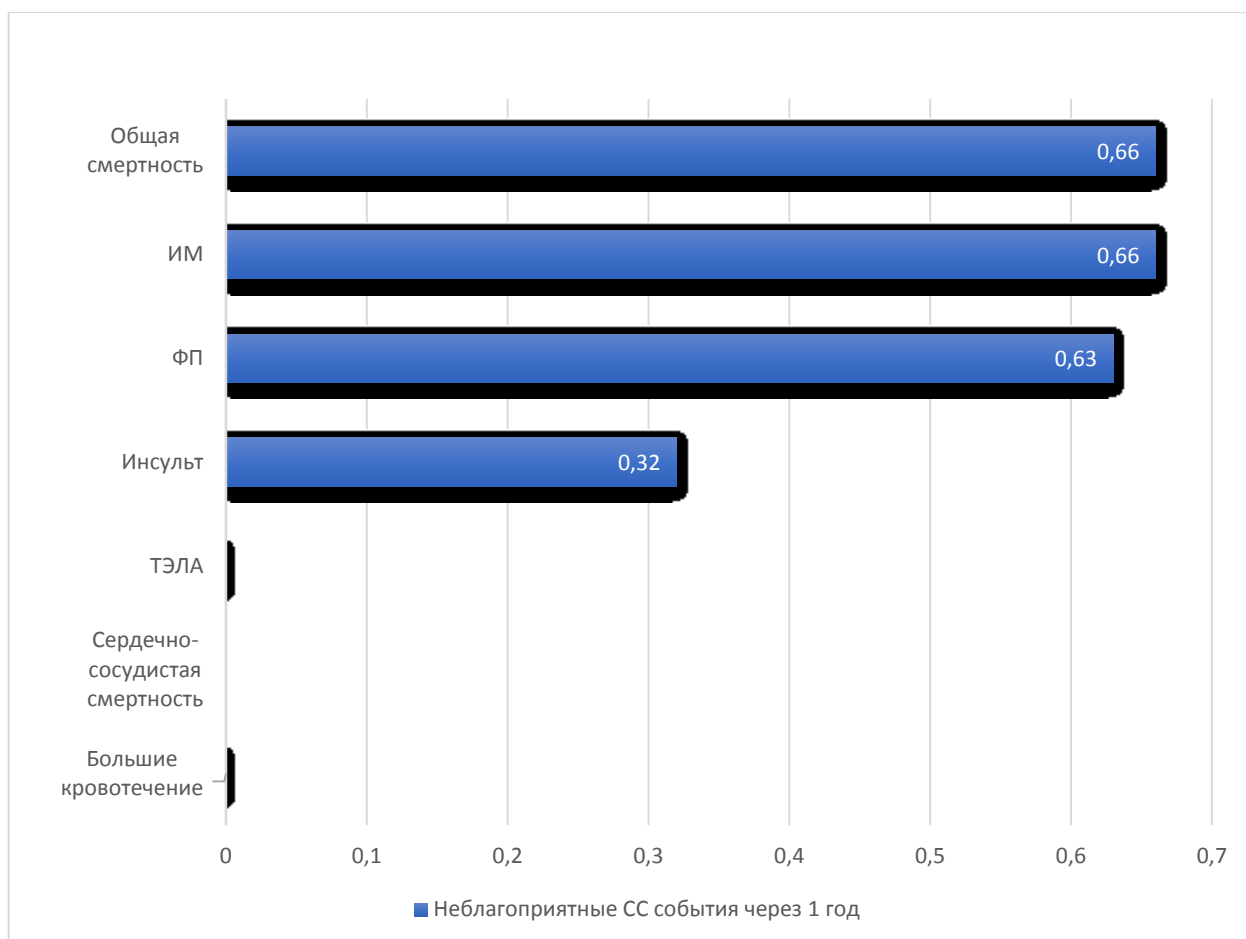


Рисунок 14 - Частота развития сердечно-сосудистых событий через 1 год наблюдения в группе приёма дипиридамола (%)

Оценка частоты развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов через 1 год у больных с COVID-19 пневмонией, не принимавших анти тромботическую терапию в постгоспитальном периоде

Затем, через 12 мес. после выписки из стационара, была изучена частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий и общей смертности у 440 больных с COVID-19 пневмонией, не принимавших анти тромботическую терапию в постгоспитальном периоде. Оценка риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий показала, что в группе исследуемых, не принимавших анти тромботическую терапию, общая смертность составила 5,9%, кардиоваскулярная смертность – 2%, частота инсульта – 1,6%, ИМ развился у 0,9%, а ТЭЛА наблюдалась в 0,68% случаев (Рисунок 15).

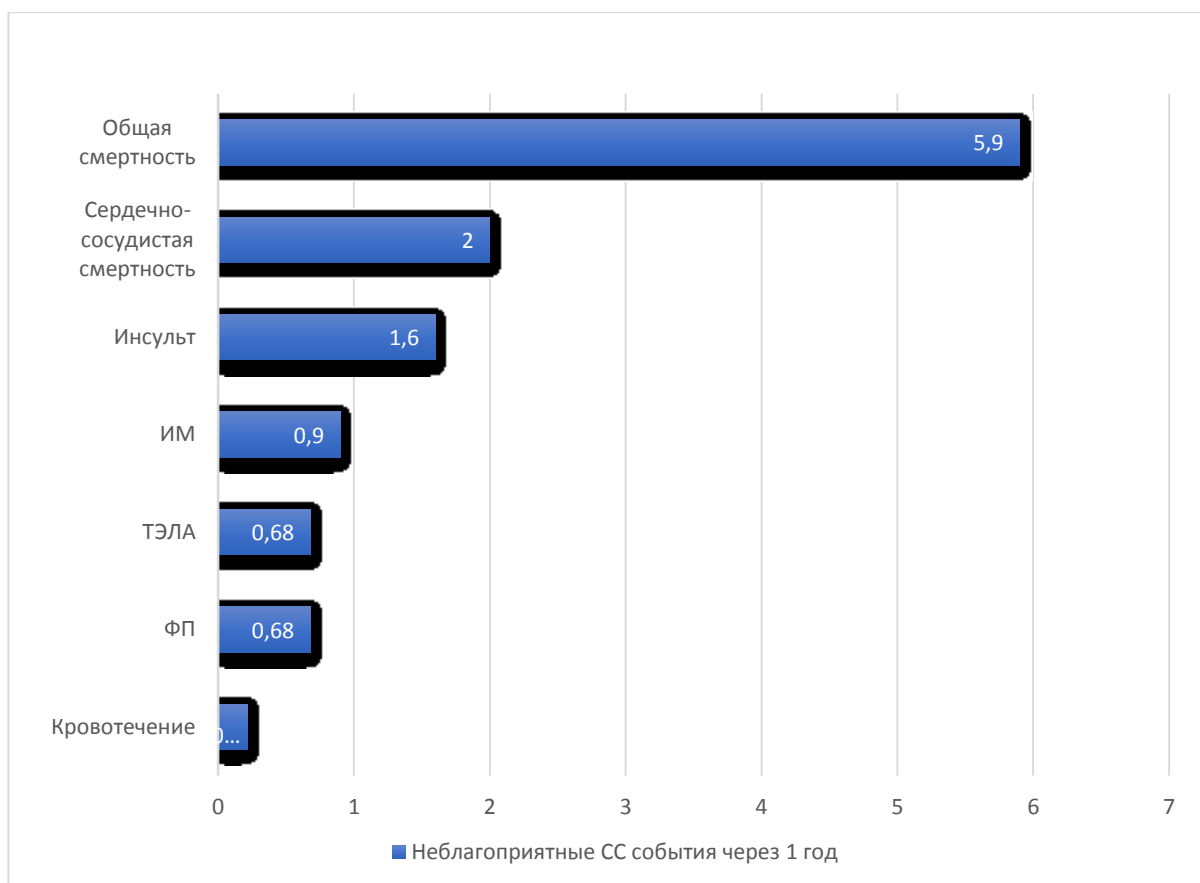


Рисунок 15 - Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности через 12 мес наблюдения в группе, не принимавшей антитромботическую терапию, %

На следующем этапе было проведено сравнение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между группами исследуемых, получавшими ПОАК или дипиридамол в постгоспитальном периоде, и группой, не принимавшей антитромботическую терапию.

3.2.2. Сравнение частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между пациентами с COVID-19 пневмонией, получавших терапию пероральными антикоагулянтами и группой, не принимавшей антитромботическую терапию после выписки

Проведен анализ частоты смертности через 1 мес., 3 мес., 6 мес. и 1 год у пациентов. 180 дней и 365 дней у пациентов, принимавших терапию ПОАК в

течение 30 дней после выписки из стационара, по сравнению с группой пациентов с отсутствием антитромботической терапии (Таблица 38).

Таблица 38 - Сравнение частоты возникновения общей смертности в течение 1 года между группами пациентов, в зависимости от приёма антикоагулянтной терапии или её отсутствия, после выписки из COVID-стационара

Временные интервалы	ПОАК (n = 1,002)		Контроль (n=440)		p-значение
	%	n	%	n	
30-дневная смертность	0	0	0,9	4	0,005
3-месячная смертность	0	0	2,7	12	<0,001*
6-месячная смертность	0,1	1	3,9	17	<0,001*
12-месячная смертность	0,6	6	5,9	26	<0,001*
Прим.: *- статистически значимые различия при $p < 0,001$					

Показано, что пациенты контрольной группы имели более высокую 30-дневную смертность. Частота смертности составила 0,9% (n=4, p=0,005), в то время как в группе приёма ПОАК смертельные исходы не наблюдались (n=0; p=0,005). Результаты наблюдения представлены на Рисунке 9.

Спустя 90 дней наблюдения, общая смертность чаще определялась в группе отсутствия антитромботической терапии – 2,7% (n=12, p<0.0001), в то время как в группе приёма ПОАК смертельные исходы не наблюдались (n=0, p<0.0001). Результаты наблюдения представлены на Рисунке 9. При сравнении групп через 180 дней наблюдения была отмечена значимо более высокая частота смертельных исходов в группе отсутствия антитромботической терапии – 2,7% случаев (n=17, p<0,001), по сравнению с группой ПОАК – 0,1% (n=1, p<0,001). Результаты представлены на Рисунке 16.

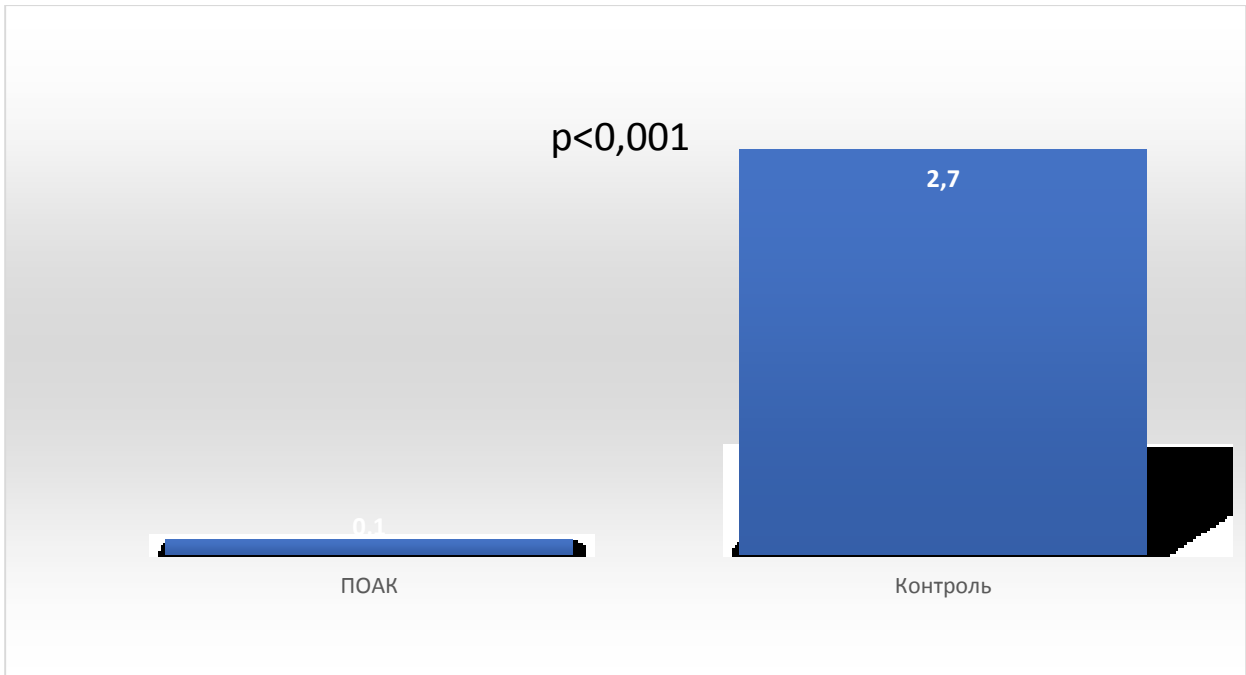


Рисунок 16 - Сравнение 6-месячной общей смертности между группами ПОАК и контроля, %

Анализ частоты развития общей смертности спустя 12 месяцев наблюдения, достоверно показал, что общая смертность чаще наблюдался в группе контроля и составил 5,9% (n=26, $p < 0,001$), а в группе приёма ПОАК смертность составила 0,6 % (n=6, $p < 0,001$) (Рисунке 17).

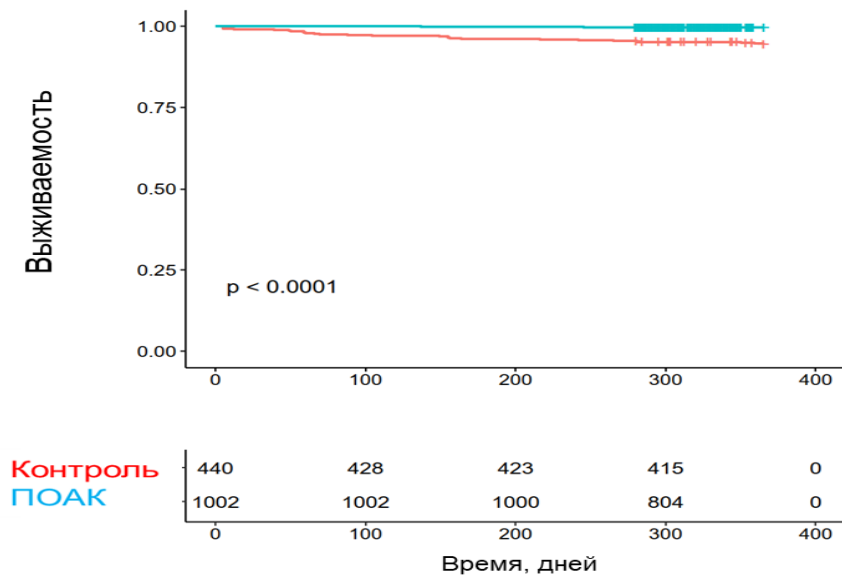


Рисунок 17 – Кривая выживаемости Каплана-Майера в отношении развития общей смертности в группе больных, получавших ПОАК по сравнению с контролем

Кардиоваскулярная смертность через 12 месяцев наблюдения чаще встречалась в группе контроля – 2,0% случаев ($n=9$, $p<0,001$), в группе ПОАК – 0,3%. Результаты представлены на Рисунке 18.

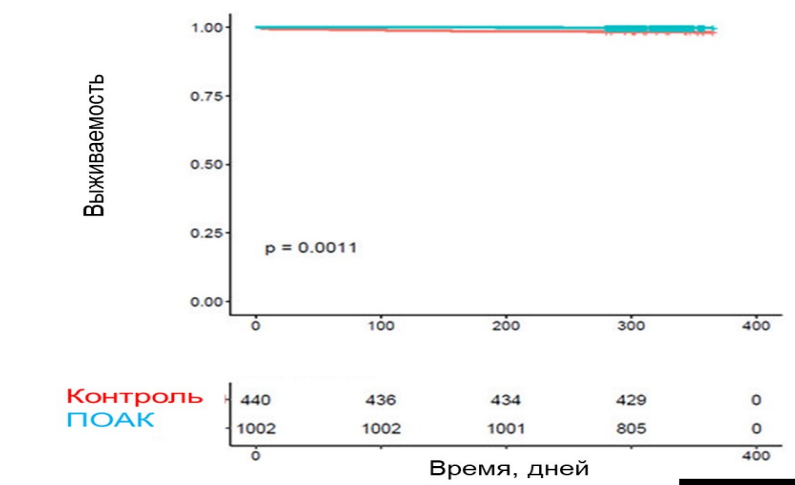


Рисунок 18 - Кривая выживаемости Каплана-Майера в отношении развития сердечно-сосудистой смертности в группе ПОАК по сравнению с контролем

В течение всего периода наблюдения не было выявлено статистически значимых различий в распространенности инфаркта миокарда между двумя исследуемыми группами. Частота ИМ в группе приёма ПОАК составила 1,5% ($n=15$), в группе контроля – 1,1% ($n=5$, $p=0,63$) (Рисунок 19).

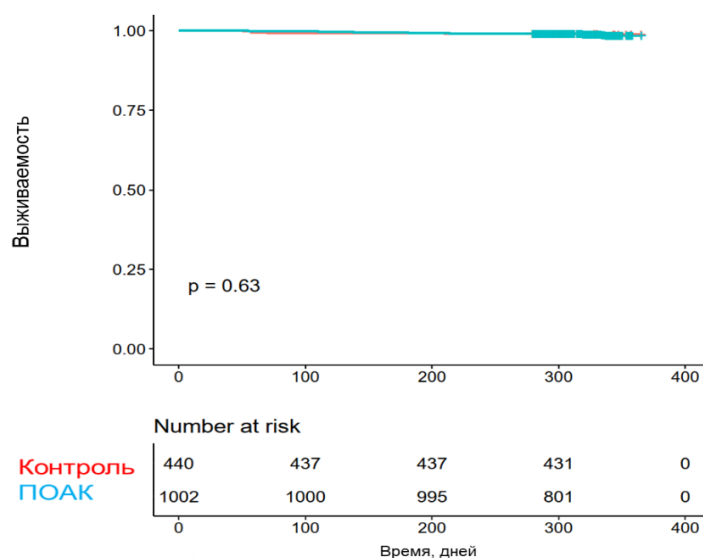


Рисунок 19 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития ИМ в группе ПОАК по сравнению с контролем

Через 1 год наблюдения инсульт возникал значительно чаще у пациентов контрольной группы по сравнению с группой, принимавшей ПОАК. В контрольной группе частота развития ОНМК составила 1,6% (n=7), а в группе приёма ПОАК – 0,3% (n=3, Рисунок 20), различие было статистически значимым (p= 0,014).

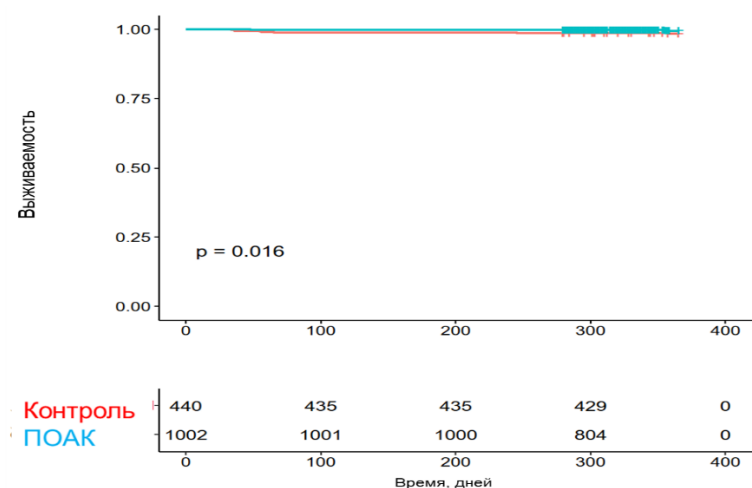


Рисунок 20 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития инсульта в группе ПОАК по сравнению с контролем

Тенденция к более высокой распространенности ТЭЛА также наблюдалась в контрольной группе, хотя и не была статистически значимой. Результаты исследования показали, что распространенность ТЭЛА в группе принимавшей ПОАК составила 0,1%, а в контрольной – 0,7%. Однако это различие не было статистически значимым (p=0,081, Рисунок 21).

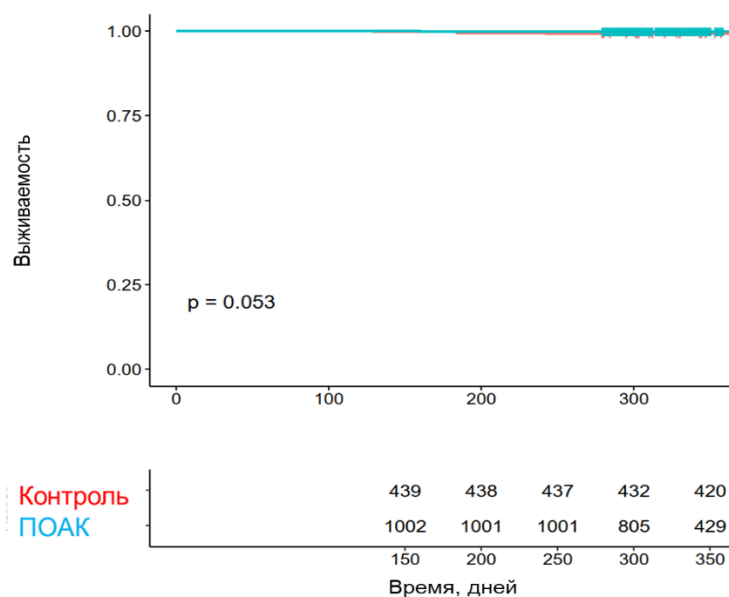


Рисунок 21 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития ТЭЛА в группе ПОАК по сравнению с контролем

3.2.3. Сравнение частоты развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий между пациентами с COVID-19 пневмонией, получавших дипиридамола и группой отсутствия антитромботической терапии после выписки

Была проведена оценка частоты смертности в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев. Показано, что пациенты контрольной группы имели более высокую 30-дневную смертность. Частота общей смертности составила 0,9% (n=4, p=0,005), в то время как в группе приёма дипиридамола не наблюдались летальные исходы (n=0; p=0,005). Результаты наблюдения представлены в Таблице 39.

Таблица 39 - Сравнение частоты развития общей и кардиоваскулярной смертности группами дипиридамола и контроля в течение 1 года после выписки из госпиталя

		Дипиридамола (n = 304)		Контроль (n=440)		p-значение
		%	n	%	n	
30-дневная смертность	общая	0	0	0,9	4	p<0,005*

Продолжение Таблицы 39

3-месячная смертность	общая	0	0	2,7	12	$p < 0,001^*$
6-месячная смертность	общая	0,7	2	3,9	17	$p < 0,001^*$
12-месячная смертность	общая	0,7	2	5,9	26	$p < 0,001^*$
12-месячная сосудистая смертность	сердечно- сосудистая смертность	0	0	2,0	9	$p < 0,001^*$
Прим.: *- статистически значимые различия при $p < 0,001$						

Анализ частоты общей смертности после 3-месячного периода наблюдения показал большую распространенность в контрольной группе – 2,7% (n=12) ($p < 0,001$), а в группе, получавшей дипиридабол, смертельных исходов зарегистрировано не было (n=0) ($p < 0,001$).

Анализ уровня смертности после 6 месяцев наблюдения показал, что общая смертность чаще наблюдались в контрольной группе – 2,7% (n=17) ($p < 0,001$) по сравнению с группой, принимавшей дипиридабол, где частота развития смертности составила 0,7% (n=2, $p < 0,001$) (Рисунок 22).

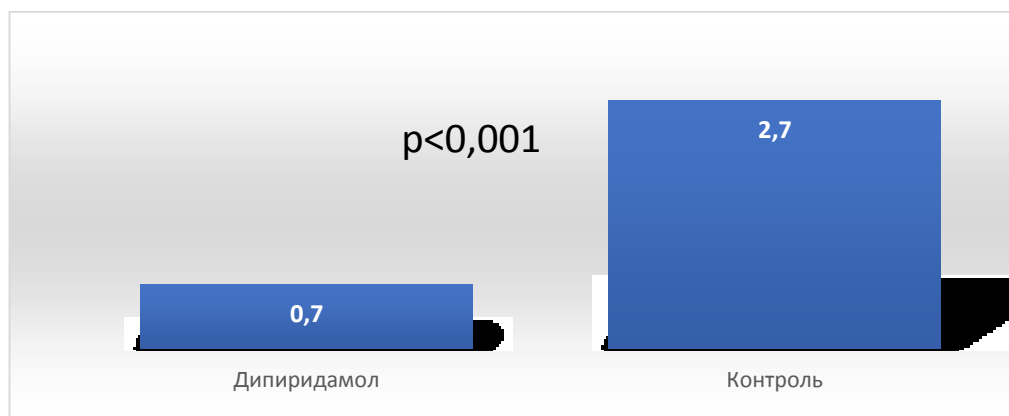


Рисунок 22 - Сравнение 180-дневной смертности между группами дипиридамола и отсутствия антитромботической терапии, %

Исследование частоты развития общей смертности после 12 месяцев наблюдения показало, что возникновение летального исхода чаще отмечалась в контрольной группе в 5,9% случаев (n=26, $p < 0,001$). Однако, в группе,

принимавшей дипиридамола, смертность была достоверно ниже - 0,7% (n=2, p<0,001). Эти результаты представлены на Рисунке 23.

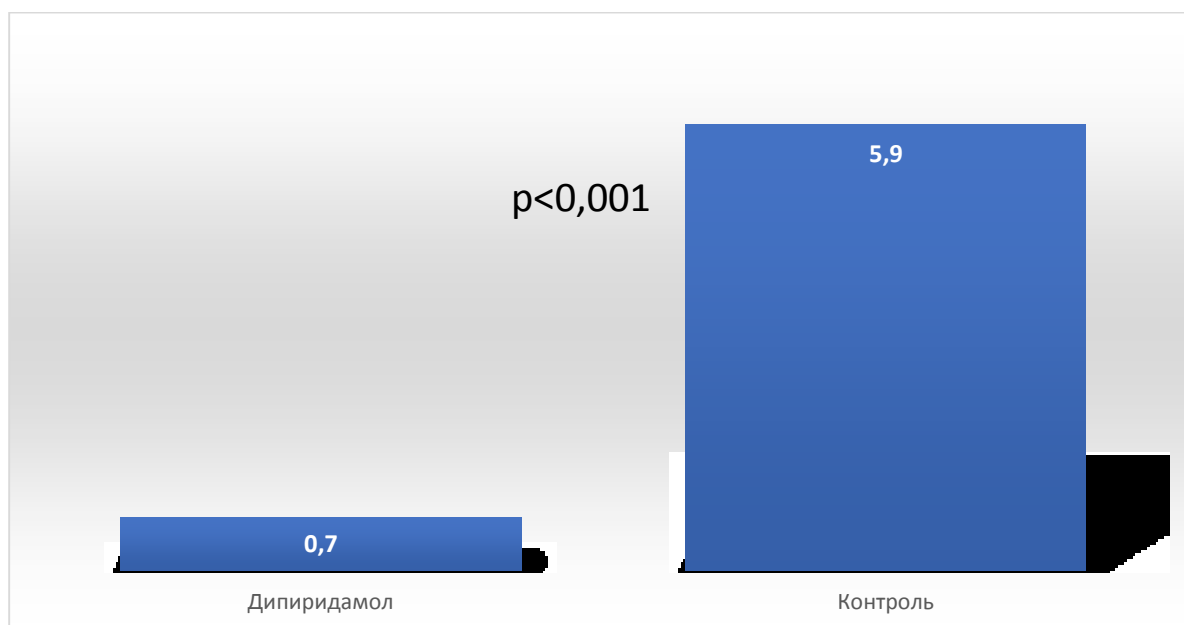


Рисунок 23 – Сравнение 1-летней общей смертности между группой больных, принимавших дипиридамола, после выписки, по сравнению с группой отсутствия антитромботической терапии, %

Сердечно-сосудистая смертность через 12 месяцев наблюдения чаще встречалась в группе отсутствия антитромботической терапии – 2,0% случаев (n=9, p<0,001). Однако, в группе, принимавшей дипиридамола, кардиоваскулярная смертность не наблюдалась через 12 мес. (Рисунке 24).

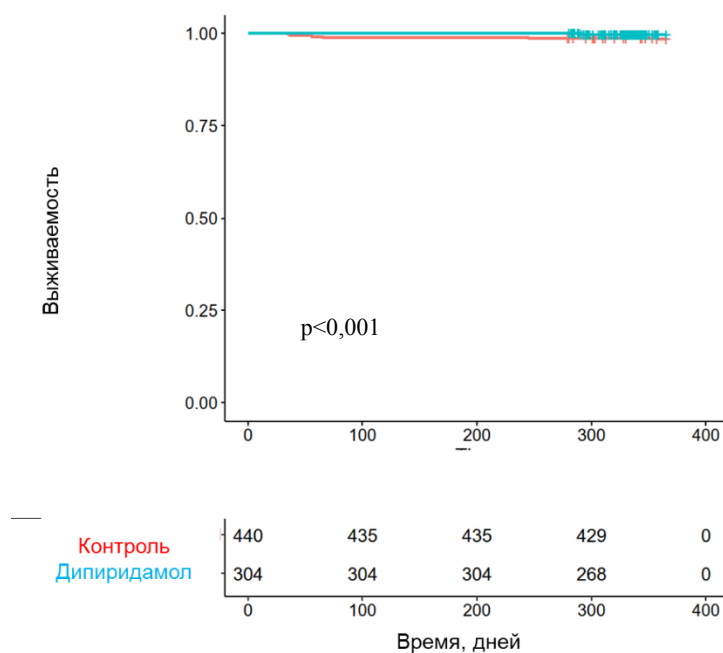


Рисунок 24 - Кривая Каплана-Майера в отношении развития кардиоваскулярной смертности между группой исследуемых с COVID-19 пневмонией, получавших постгоспитальную терапию дипиридамолом и группой отсутствия антитромботической терапии

Оценка кривой выживаемости не выявила статистически значимых различий в частоте развития инфаркта миокарда между группой больных, получавших дипиридамолом (0,7%, $n=2$, $p=0,24$), и контрольной группой (1,1%, $n=5$, $p=0,24$, Рисунок 25).

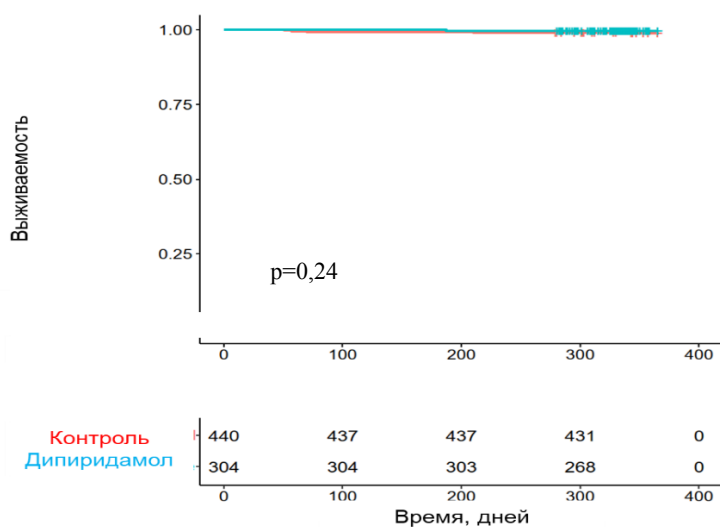


Рисунок 25 - Кривая выживаемости Каплана-Майера в отношении развития ИМ у пациентов в группе дипиридамола по сравнению с контролем

В ходе наблюдения инсульт развился у 0,3% (n=1) пациентов с COVID-19, получавших постгоспитальную терапию дипиридамолом, и у 1,6% (n=7) пациентов не принимавших антитромботическую терапию, при этом различие имело статистическую значимость. (p=0,014, Рисунок 26).

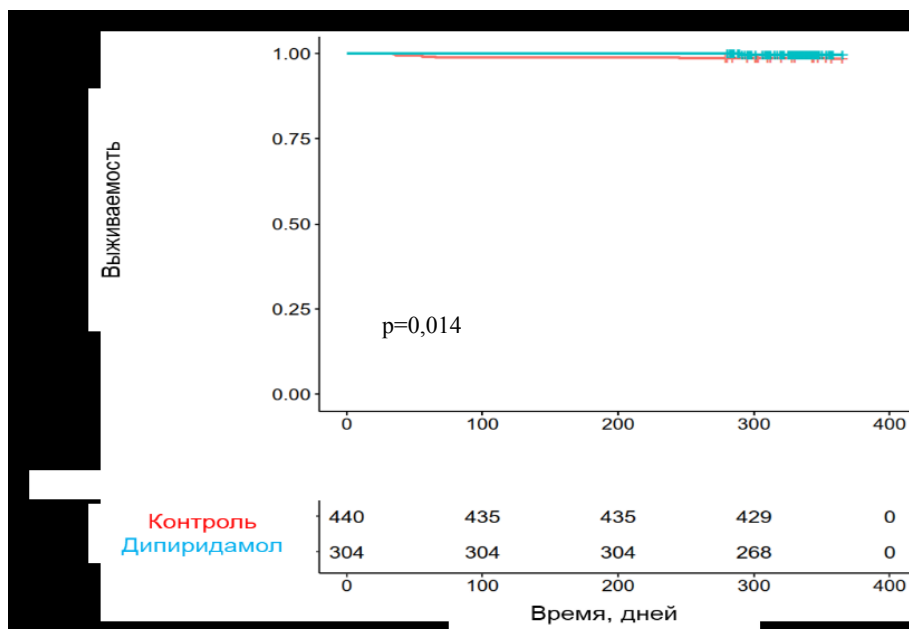


Рисунок 26 - Кривая выживаемости по частоте инсульта у пациентов, получавших дипиридамолом, в сравнении с контрольной группой

В контрольной группе также была отмечена тенденция к повышению частоты развития ТЭЛА, но различия между группами не были статистически значимы (p = 0,081), ни у одного из пациентов, принимавших дипиридамолом, не наблюдались случаи развития ТЭЛА (0% [n = 0]), в то время как в контрольной группе это осложнение развилось у 0,7% пациентов (n = 3; Рисунок 27).

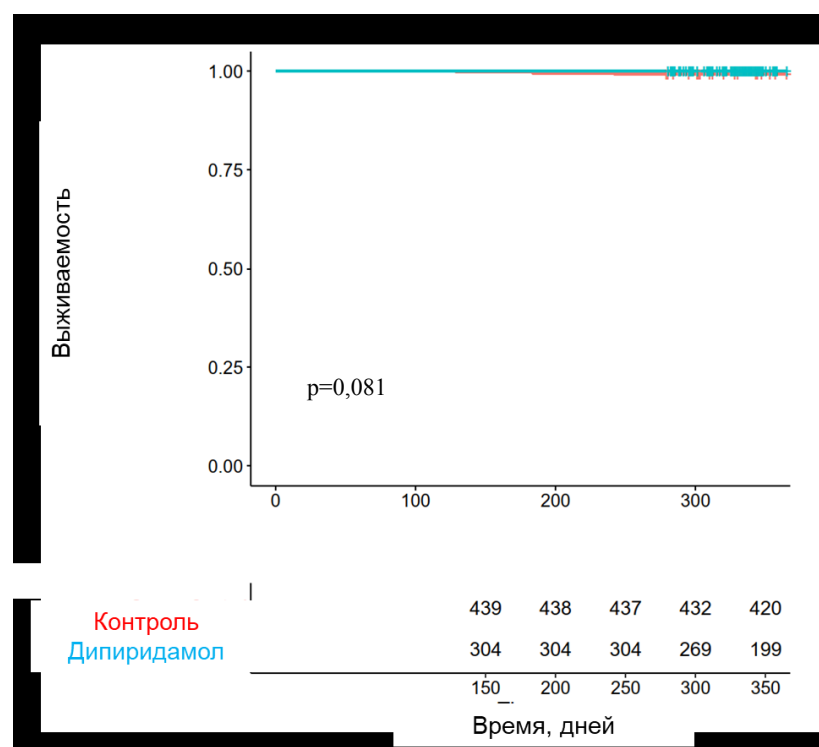


Рисунок 27 – Кривая Каплана-Майера в отношении развития ТЭЛА в группе пациентов, принимавших дипиридамо́л, по сравнению с контролем

В одномерной модели пропорциональных рисков Кокса лечение как ПОАК, так и дипиридамо́лом было связано со снижением риска смертности. Отношение рисков (ОР) для ПОАК составило 0,08 (95% ДИ 0,03-0,22), $p < 0,001$. ОР при приеме дипиридамо́ла составил 0,35 (95% ДИ 0,17-0,72), $p = 0,005$.

Таким образом, в общей когорте пациентов COVID-19 в отдалённом периоде отмечался высокий уровень сердечно-сосудистых событий. Общая смертность составила 2,11 %, сердечно-сосудистая – 0,68%. Частота возникновения инфаркта миокарда была 1,26%, острого нарушения мозгового кровообращения – 0,63%, ТЭЛА – 0,22% и фибрилляции предсердий – 0,29%. Приём профилактических дозировок ПОАК и дипиридамо́ла в течение 30 дней после выписки из стационара достоверно приводил к снижению смертности на протяжении 3 месяцев (смертность в обеих группах не наблюдалась, в группе контроля – 2,7%), 6 месяцев (0,1% в группе ПОАК, 0,7% в группе дипиридамо́ла, 3,9% в группе контроля) и 12 месяцев наблюдения (0,6% в группе ПОАК, 0,7% – в группе дипиридамо́ла. 5,9% в группе контроля) ($p < 0,001$). В группах ПОАК и дипиридамо́ла также реже

наблюдались случаи сердечно-сосудистой смертности, составив 0,3% и 0% соответственно по сравнению с группой контроля 2,0% ($p < 0,001$). Проведённый анализ отдалённых неблагоприятных кардиоваскулярных конечных точек показал, что в группе пациентов, принимавших ПОАК в течение 1 мес после выписки из госпиталя, достоверно реже наблюдалось развитие инсульта – 0,3 % ($p = 0,014$) по сравнению с группой, не получавшей антитромботическую терапию. Частота ИМ ($p = 0,532$) и ТЭЛА ($p = 0,081$) в обеих группах не изменялась. В группе пациентов принимавших дипиридамола, после выписки из стационара, инсульт наблюдался достоверно реже – 0,3% ($p=0,014$). Однако, не было показано существенных статистических отличий встречаемости ИМ ($p=0,24$) и ТЭЛА ($p=0,081$) между группами дипиридамола и контроля [70].

3.3. Сравнение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов с COVID-19 пневмонией, принимавших пероральные антикоагулянты, дипиридамола или отсутствия антитромботической терапии в постгоспитальном периоде с помощью Propensity Score Matching анализа

Учитывая несбалансированность исходных характеристик, включенных в исследование пациентов групп ПОАК, дипиридамола и контроля по следующим показателям: артериальная гипертензия ($p=0.012$, Рисунок 4), возраст ($p<0,001$), С-реактивный белок ($p=0,002$, Рисунок 5), стационарное лечение кортикостероидами ($p<0,001$, Таблица 31), стационарное лечение антикоагулянтами ($p<0,001$, Таблица 31), стационарное лечение антагонистами ИЛ-6 ($p<0,001$, Таблица 5) при сравнении сердечно-сосудистых конечных точек было принято решение об использовании Propensity Score Matching анализа. А все перечисленные выше признаки были рассмотрены в качестве кандидатов в конфаундеры, то есть признаки, за счет которых наблюдалось смещение в группах.

Были использованы обобщенные модели множественного выбора со средним эффектом воздействия фактора (лечения) на объекты (АТТ) для взвешивания групп

по шкале склонности, чтобы учесть потенциальный дисбаланс в характеристиках пациентов трех исследуемых групп. В анализ включались те параметры, которые имели статистически значимые различия или стандартизированные различия, превышающие $>0,25$ между группами. Этими ковариантами (конфаундерами) были артериальная гипертензия, возраст, уровень С-реактивного белка, прием кортикостероидов в стационаре, антикоагулянтов в стационаре и антагонистов ИЛ-6 в стационаре.

Перевзвешивание групп по показателям предрасположенности (склонности пациентов попадать в определенную группу) проводилось путем применения обобщенных моделей множественного выбора со средним эффектом воздействия фактора (лечения) на объекты (АТТ) (Рисунки 28, 29, 30).

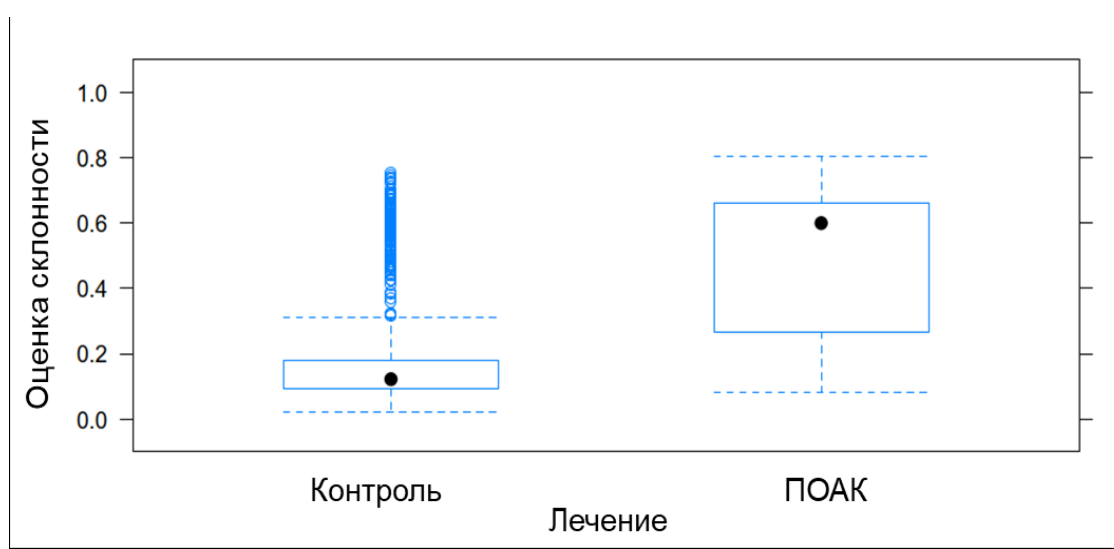


Рисунок 28 - Перекрытие распределения оценок склонности в группах ПОАК и контроля

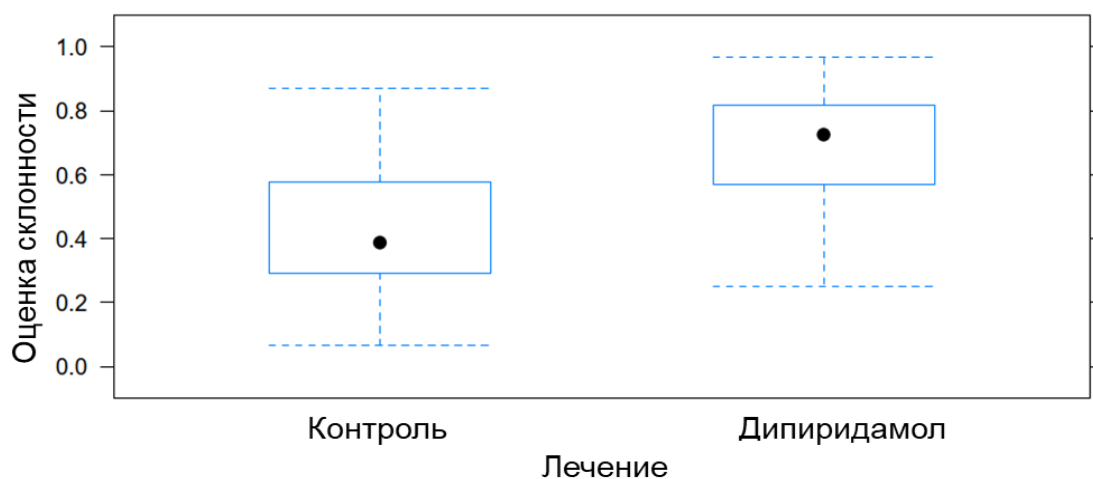


Рисунок 29 - Перекрывание распределения оценок склонности в группах дипиридамола и контроля

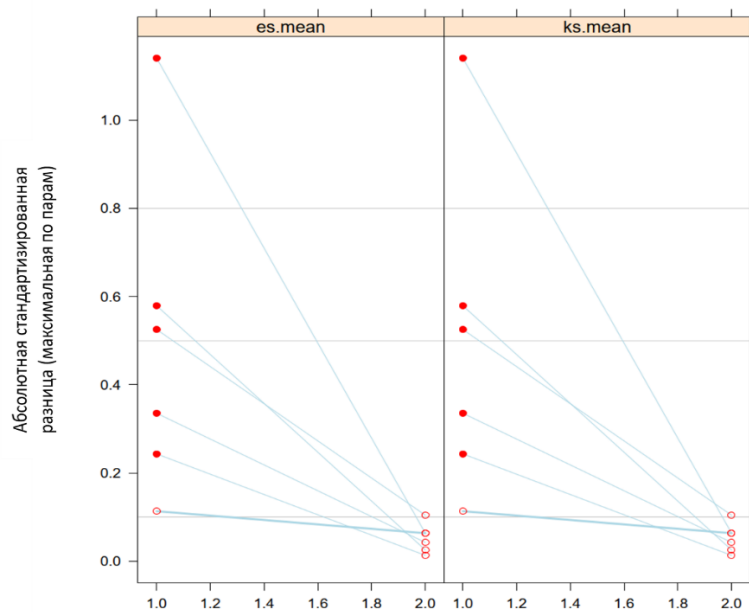


Рисунок 30 - Сравнение абсолютных стандартизованных различий средних (ASMD) выбранных ковариат между группами до и после перевзвешивания

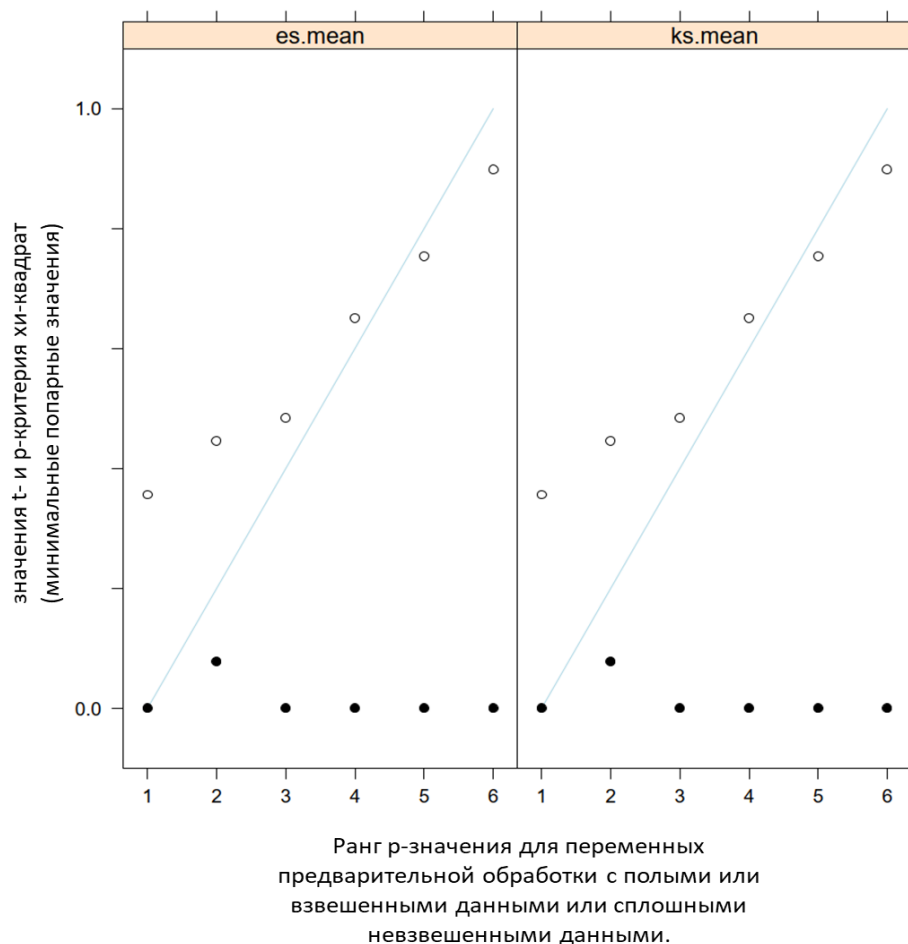


Рисунок 31 - (С) t-критерий и χ^2 : сравнение до и после взвешивания

Впоследствии была проведена бинарная логистическая регрессия между тремя группами пациентов в отношении развития неблагоприятных конечных точек в течение всего периода наблюдения (393 ± 87 дней, Таблица 40).

Таблица 40 - Данные взвешенной бинарной логистической регрессии относительно неблагоприятных конечных точек в течение 1 года наблюдения

Параметр	ПОАК		Дипиридамо́л	
	\pm SE	p	$\beta \pm$ SE	p
Общая смертность	-3,33 \pm 0,60	<0,001*	-3,04 \pm 0,76	<0,001*
Сердечно-сосудистая смертность	-2,69 \pm 0,74	<0,001*	-17,95 \pm 0,37	<0,001*
Инфаркт миокарда	-0,31 \pm 1,00	0,757	-0,44 \pm 0,65	0,498
Инсульт	-3,08 \pm 1,23	<0,0122*	0,40 \pm 1,23	0,743
ТЭЛА	-3,12 \pm 1,42	0,028*	-17,05 \pm 1,01	<0,001*

Примечание: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; * - значимость различий в группах согласно критерию Фишера

Было показано, что лечение пероральными антикоагулянтами и дипиридамолом в течение 1 месяца после выписки из стационара статистически значимо связано со снижением уровня общей смертности в течение 12 месяцев наблюдения. В частности, назначение ПОАК было связано со снижением общей смертности в течение всего периода наблюдения, при этом взвешенный коэффициент регрессии (B) составил -3,33 (SE 0,60, $p < 0,001$). Аналогичным образом, лечение дипиридамолом также было связано со снижением общей смертности, при этом коэффициент регрессии составил -3,04 (SE 0,76, $p < 0,0001$). Таким образом, прогнозируемый уровень общей смертности составил 6,1% в контрольной группе (95% ДИ 4,0-9,2), 0,3% в группе, принимавшей дипиридамолом (95% ДИ 0,1-1,3), и 0,2% - принимавшей ПОАК (95% ДИ 0,1-0,7, Рисунок 32).

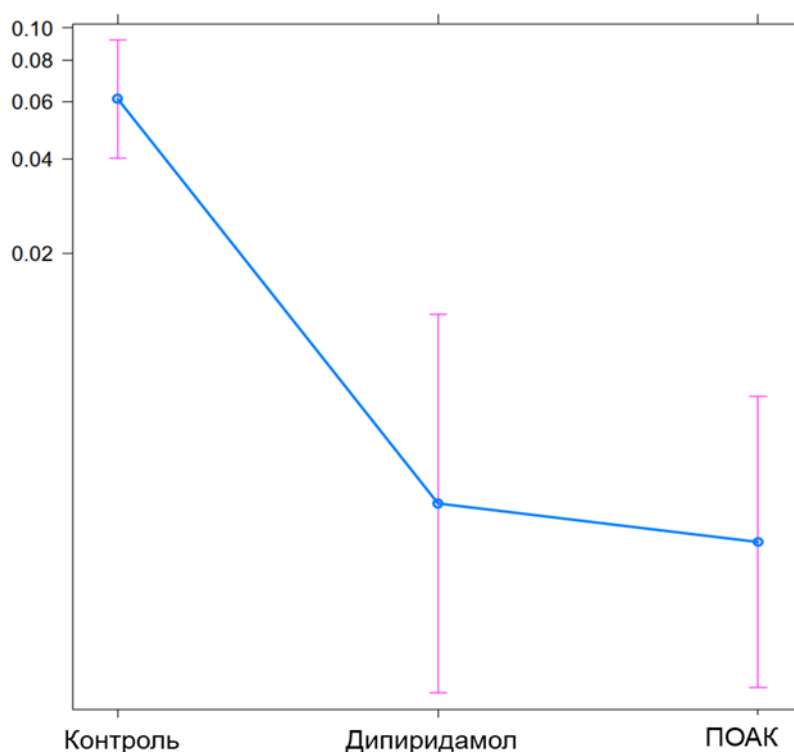


Рисунок 32 - График взвешенной бинарной логистической регрессионной модели (со стандартной ошибкой, SE) вероятности смертельного исхода в течение 1 года после выписки из стационара в зависимости от приёма ПОАК, дипиридамола и отсутствия анти тромботической терапии

Кроме того, взвешенный логистический регрессионный анализ показал, что лечение либо ПОАК, либо дипиридамолом оказывало протективный эффект в

отношении сердечно-сосудистой смертности. Коэффициенты регрессии (B) для ПОАК составили -2,69 (SE=0,74, $p<0,001$) и -17,95 (SE=0,37, $p<0,001$) для дипиридамола соответственно. Было показано, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 0,02% в контрольной группе (95% ДИ 0,01-0,4) и менее 0,01% в группах, принимавших дипиридамола и ПОАК (95% ДИ 0-0,1, Рисунок 33).

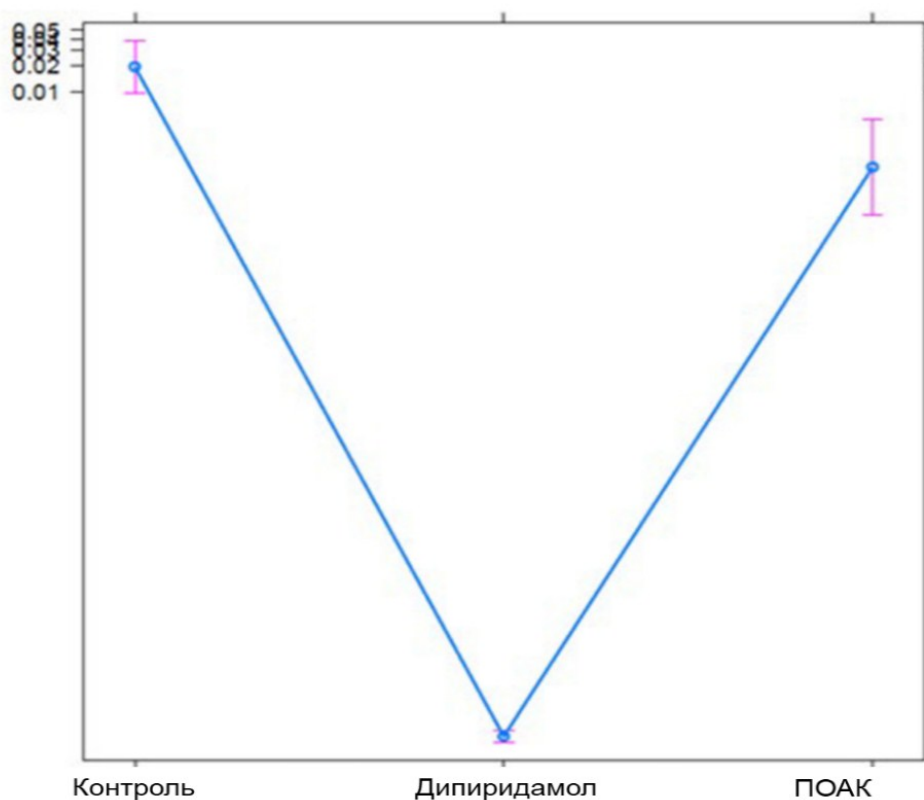


Рисунок 33 - График эффектов (со стандартной ошибкой, SE) взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития сердечно-сосудистой смертности в течение 1 года после выписки из стационара в зависимости от приёма ПОАК, дипиридамола и отсутствия антиромботической терапии

Аналогичным образом, было установлено, что оба метода лечения имеют проективный эффект в отношении развития ТЭЛА, при этом коэффициент регрессии (B) составил -3,12 (SE=1,42, $p = 0,028$) для ПОАК -17,05 (SE=1,01, $p <0,001$) для дипиридамола. Прогнозируемая вероятность развития ТЭЛА в

контрольной группе составила 0,03% (95% ДИ 0,0-0,2), а в группах, принимающих ПОАК и дипиридамола – <0,01% (95% ДИ 0,0-0,1 (Рисунок 34).

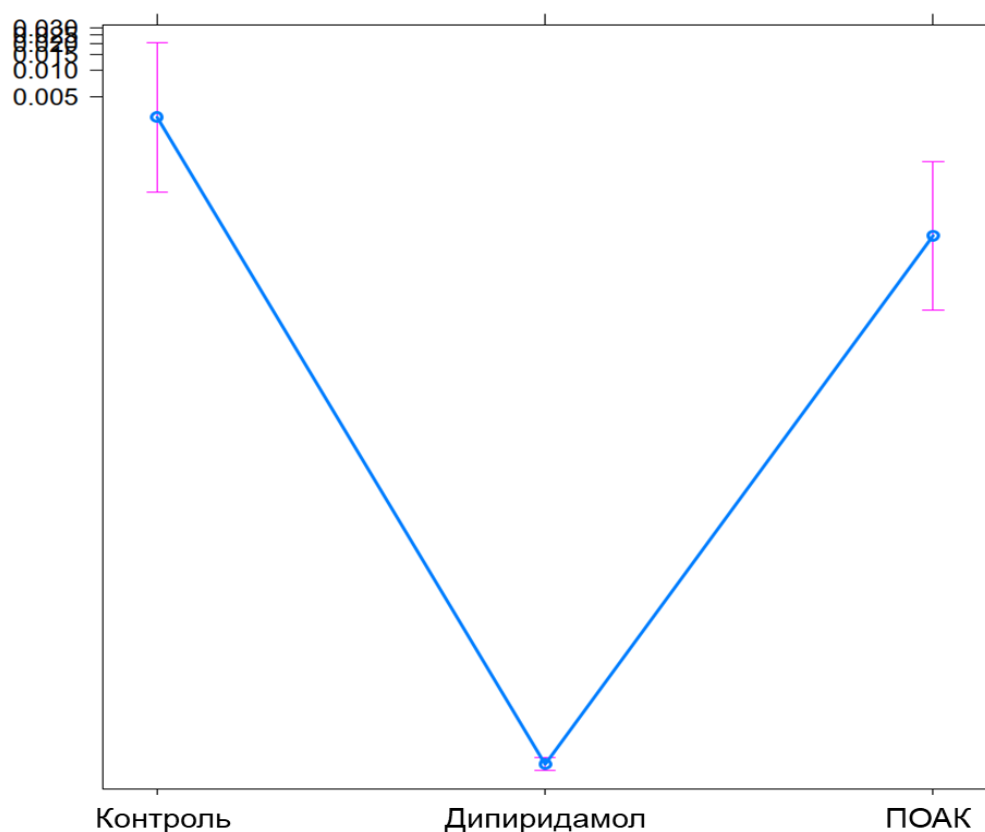


Рисунок 34 - График эффектов (со стандартной ошибкой, SE) влияния взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития ТЭЛА в группах приёма ПОАК, дипиридамола и группы контроля

Кроме того, лечение ПОАК также оказывало протективное действие в отношении развития инсульта с коэффициентом регрессии (В) равным -3,08 (SE=1,23, $p = 0,012$) по сравнению с контрольной группой. Коэффициент регрессии для лечения дипиридамолом не был статистически значимым и составил 0,40 (SE=1,23, $p = 0,74$). Прогнозируемая вероятность инсульта была для контрольной группы 0,6% (95% ДИ 0,1-2,3%), в группе дипиридамола - 0,8% (95% ДИ 0,1-5,9%) и ПОАК - 0,02% (95% ДИ 0-0,1%, Рисунок 35).

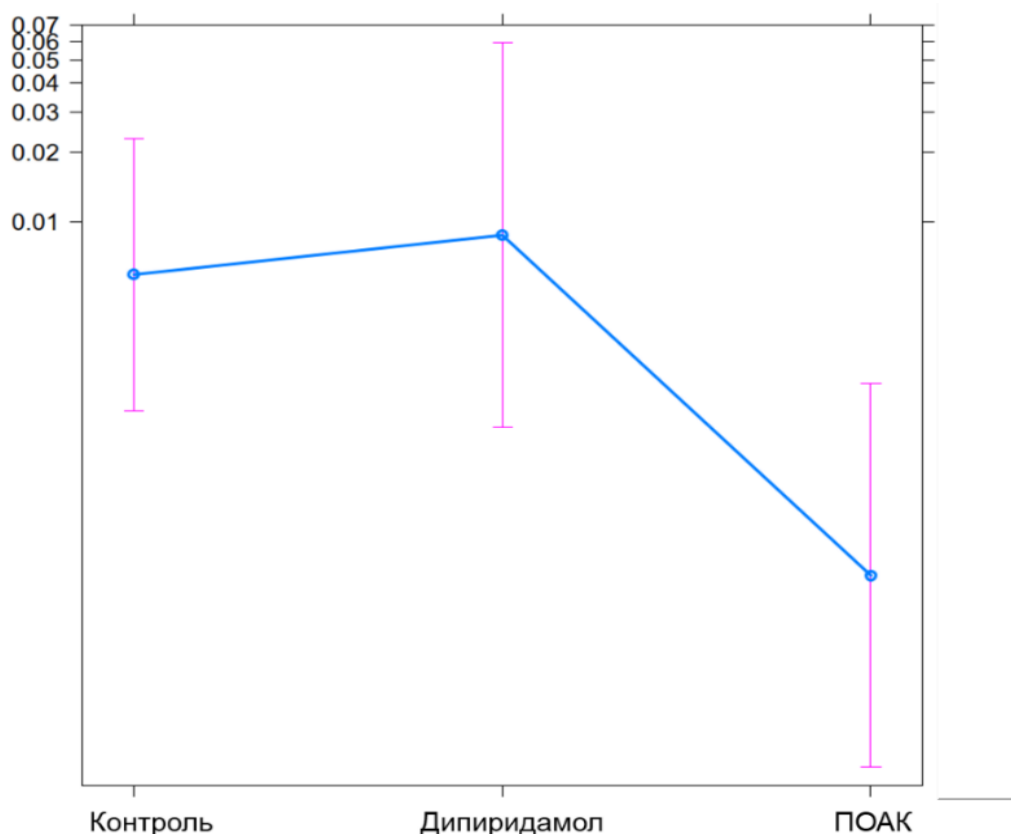


Рисунок 35 - График эффектов (со стандартной ошибкой, SE) взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития инсульта у пациентов в зависимости от приёма ПОАК, дипиридамола и отсутствия антитромботической терапии

Вероятность развития ИМ составила 1,5% в контрольной группе (95% ДИ 0,6-3,5), 1,1% - в группе пациентов, принимавших дипиридамо́л (95% ДИ 0,2-5,9), и 0,8% - ПОАК (95% ДИ 0,4-2,3), однако, частота развития ИМ на фоне приёма ПОАК ($B(SE) = -0,31 (1,00)$, $p=0.757$) и дипиридамо́ла ($B(SE) = -0.44 (0,65)$, $p=0,498$) по сравнению с контрольной группой не менялась (Рисунок 36).

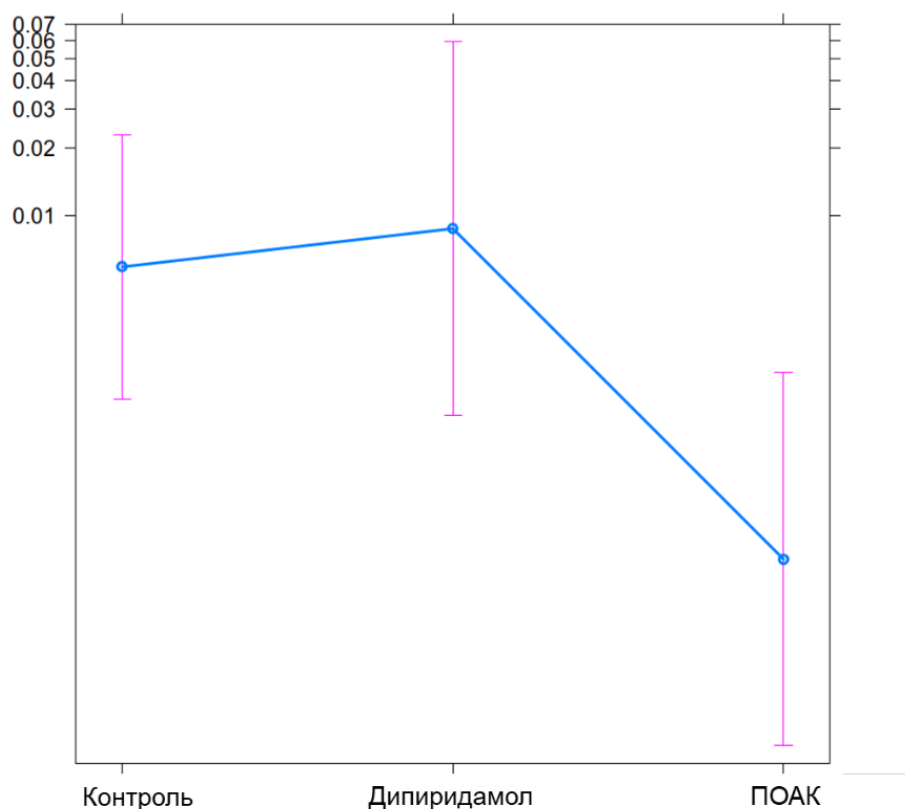


Рисунок 36 - График эффектов (со стандартной ошибкой, SE) взвешенной бинарной логистической регрессионной модели вероятности развития ОКС у больных в зависимости от приёма антитромботической терапии или его отсутствия

Таким образом, после анализа данных с использованием метода Propensity Score Matching, было показано, что пациенты, принимавшие ПОАК и дипиридамо́л, имели более низкую частоту общей смертности по сравнению с группой, не принимавшей антитромботическую терапию: ПОАК — 0,2% (95% ДИ 0,1-0,7), дипиридамо́л — 0,3% (95% ДИ 0,1-1,3), контрольная группа — 5,9% (95% ДИ 4,0-9,2). Аналогичным образом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также была снижена в обеих группах лечения по сравнению с контролем (ПОАК <0,01%, 95% ДИ 0,0-0,1; Дипиридамо́л <0,01%; 95% ДИ 0-0,0; Контроль - 0,02%, 95% ДИ 0,01-0,4). Дипиридамо́л значительно снижает риск развития ТЭЛА (<0,01%, 95% ДИ 0-0,1) по сравнению с контролем (0,03%, 95% ДИ 0-0,2), однако не было достоверно показано снижение частоты развития инсульта (дипиридамо́л - 0,8%, (95% ДИ 0,1-5,9); контроль - 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), так и ИМ (дипиридамо́л - 1,1%, 95% ДИ 0,2-5,9); контроль - 1,5%, (95% ДИ 0,6-3,5).

Снижение риска развития инсульта наблюдалось в группе приёма ПОАК по сравнению с контрольной группой (ПОАК - 0,02% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль - 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), также наблюдалось снижение риска развития ТЭЛА (ПОАК - <0,01% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль – 0,03% (95% ДИ 0,0–0,2), при этом не было отмечено достоверной связи приёма ПОАК с частотой развития ИМ (ПОАК - 0,8% (95% ДИ 0,4-2,3), контроль – 1,5% (0,6-3,5) [70].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 явилась огромным вызовом для всего мирового сообщества и в особенности для медицинской системы, которая была значительно перегружена. С 2020г. заболело 676 609 955 пациентов и 6 881 955 пациентов умерло в результате вирусной инфекции [57]. Достаточно рано после её начала стало понятно, что COVID-19 не ограничивается влиянием на респираторную, но и поражает сердечно-сосудистую систему. Более того, было показано, что причинами большинства летальных исходов в стационаре и после выписки были сердечно-сосудистые осложнения, такие как тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность и летальные аритмии [58].

В более чем 80% случаев после перенесенной инфекции отмечались ее симптомы и большой проблемой стал постковидный синдром, который вызывал не только значительное снижение качество жизни пациентов [15, 29, 32, 44, 90, 126, 130, 134, 142, 157], но и увеличение частоты фибрилляции предсердий, инсультов, декомпенсации / de novo случаев сердечной недостаточности [38].

Несмотря на достижения в терапии COVID-19, последствия данного заболевания, включая широкий спектр сохраняющихся симптомов в постгоспитальном периоде, остаются значительной проблемой для системы здравоохранения во всем мире. Проведённые ранее исследования долгосрочных осложнений ограничиваются небольшим размером выборок, ретроспективным дизайном и нестандартизированным периодом постгоспитального наблюдения [102, 133].

Нарушения коагуляции и тромбоэмболические осложнения являются характерным осложнением COVID-19 [6]. SARS-CoV-2 вызывает острую воспалительную реакцию с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов и дисфункцией эндотелия [125]. При COVID-ассоциированной коагулопатии у пациентов часто наблюдаются повышенные уровни D – димера и фибриногена, однако отмечаются незначительные колебания протромбинового времени и числа

тромбоцитов. [60, 94], а повышение уровня провоспалительных цитокинов может вызвать тромбообразование. [63] (Рисунок 37).

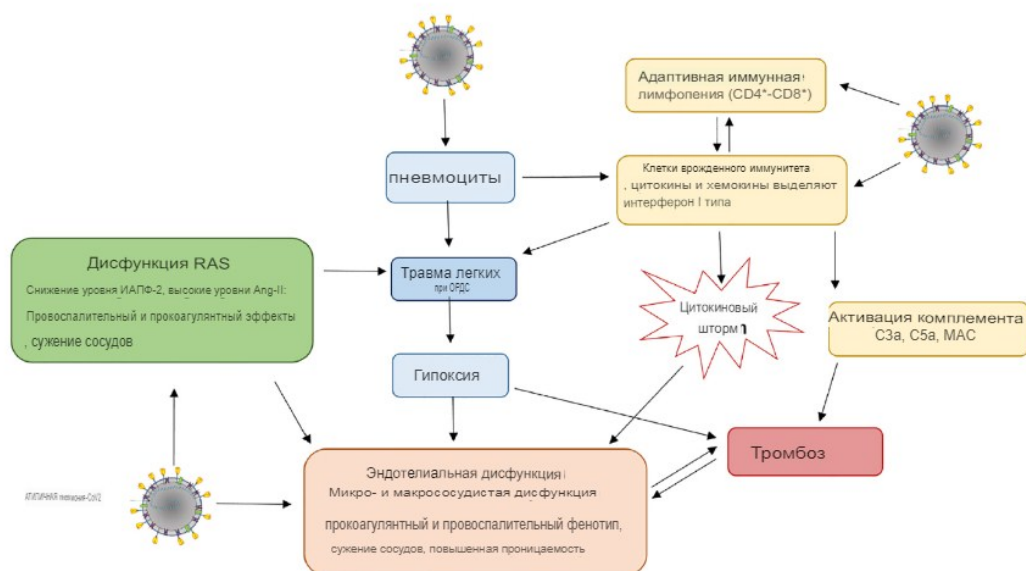


Рисунок 37 - Нарушения коагуляции при COVID-19

Лечение и профилактика постгоспитальных последствий COVID-19 по-прежнему представляют серьезную проблему. Протромботическое состояние, которому способствуют эндотелиальное воспаление и дисфункция, приводящие к усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также к высвобождению провоспалительных цитокинов остаются центральной проблемой при COVID-19 [30, 56, 152, 182], о чём свидетельствует высокая частота встречаемости инсульта, ТЭЛА и венозной тромбоэмболии в постгоспитальном периоде наблюдения у пациентов после перенесённого COVID-19. Вопрос о назначении тромбопрофилактической терапии в постгоспитальном периоде, у госпитализированных пациентов с COVID-19, является предметом постоянных дискуссий. Хотя рекомендации по антикоагулянтной терапии во время пребывания в стационаре были опубликованы в течение полугода от начала пандемии, рекомендации относительно антитромботической терапии в постгоспитальном периоде противоречивы, предполагая либо отсутствие рутинной тромбопрофилактики, либо индивидуальный подход [121, 173].

Целью нашего исследования было изучение влияния ПОАК и дипиридамола на развитие сердечно-сосудистых событий у больных с COVID-19 через 1 год после выписки из стационара. В проведённом ретроспективном, одноцентровом исследовании с историческим контролем, последовательно были обследованы 1746 пациентов, проходивших лечение в специализированном медицинском центре (COVID-госпиталь университетской клиники Башкирского государственного медицинского университета) в период с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г. Общая продолжительность исследования составила 366 дней с момента выписки пациента из стационара, и была проведена оценка частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течении 1 года после выписки пациента из стационара с информационной системы «Промед» и телефонных звонков.

На первом этапе было обследовано 1746 пациентов с COVID-19 пневмонией. Средний возраст составил 59 (48; 66) лет, 75,5% пациентов имели сопутствующие патологии. Наиболее частыми заболеваниями являлись АГ - 36,7% пациентов, СД - 11,39% пациентов. ИБС - 8,3% лиц, ХСН у 7,9 %, ХБП у 3,5%, ХОБЛ - 3,14%, перенесённый инфаркт миокарда у 2,7%, сердечная недостаточность у 7,9%, перенесённый инсульт у 1,9%, протезирование клапанов при 0,3% и ХОБЛ - у 3,14% пациентов. Раннее исследования показали, что пожилой возраст и наличие кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе связано с ухудшением исходов и повышенным риском тромботических осложнений и смертности у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в больнице [1, 9, 10]. Повышенный риск тромбоза и смертности, у пациентов с COVID-19, также сопряжен с хроническими заболеваниями почек [24, 2]. Значения ОАК, а также параметров коагулограммы – МНО и протромбинового времени не превышали нормальных значений. В биохимическом анализе крови определялись повышенные уровни СРБ, медиана составила - 26,15 (6,0;58,23) ммоль/л. Повышение уровня D-Димеров >800 нг/мл определялось в 12 % случаев. При оценке по шкале IMPROVEDD-VTE показано, что у 16,3% (n=285), суммарный балл составил >2, что говорит о повышенном риске венозной тромбоэмболии в общей популяции пациентов. Повышенный уровень D-димера – предиктор развития тромбозов, смертности и венозной

тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 [105]. Шкала IMPROVE VTE применяется для оценки ВТЭ при госпитализации [14, 125], добавление к модели D-димера, превышающего референсный диапазон более чем в два раза, обнаружило увеличение риска венозной тромбоэмболии почти в три раза, в особенности у пациентов с воспалением легких или общим заражением крови [125]. Лекарственная терапия на стационарном этапе, соответствовала актуальным на момент госпитализации временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации версии №4 от 27.03.2020 г., версии №5 от 08.04.2020 г., версии №6 от 27.04.2020 г., версии №7 от 03.06.2020 г., версии №8 от 03.09.2020 г., версии №9 от от 26.10.2020 г. временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В дальнейшем 1746 пациентов были распределены на три исследовательские группы для последующего анализа: I группа — пациенты, получавшие пероральные антикоагулянты в течение 1 месяца после выписки из госпиталя; II группа — пациенты, получавшие дипиридамо́л в течение 1 месяца после выписки; III группа (контрольная) — пациенты, не получавшие антитромботической терапии. Рекомендации по приёму антитромботической терапии после выписки из стационара соответствовали временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации версии №4 от 27.03.2020 г., версии №5 от 08.04.2020 г., версии №6 от 27.04.2020 г., версии №7 от 03.06.2020 г., версии №8 от 03.09.2020 г., версии №9 от от 26.10.2020 г. временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 57,4% пациента (n = 1,002) получали ПОАК (ривароксабан: 91,6% (918/1,002), 7,1% апиксабан (71/1,002), 1,3% дабигатрана (13/1,002) и 17,4% (n = 304) получали дипиридамо́л. Контрольная группа состояла из 25,2% (n = 440) исследуемой популяции. Анализ клинических данных показал, что пациенты контрольной группы были моложе, средний возраст составил 55 лет (43;63; p <0,001), средний возраст в группе пациентов, принимавших ПОАК составил 59 лет (48;66, p<0,001), а средний возраст пациентов принимавших дипиридамо́л составил

56 лет (46;65; $p<0,001$). В исследованиях [5, 20, 33, 48, 108] показано, что более старший возраст является риском развития отдалённых кардиоваскулярных конечных точек у пациентов с COVID-19 как на стационарном этапе, так и в постгоспитальном периоде. Показано, что в преклонном возрасте меняется функция Т- и В-лимфоцитов, что приводит к сбою в контроле воспроизводства вируса и может существенно повысить риск неблагоприятного исхода [48].

В результате сравнения частоты встречаемости сопутствующих заболеваний между группами пациентов, было достоверно показано, что пациенты в группе приёма ПОАК имели более высокую распространенность АГ - частота встречаемости составила 39% ($n=391$), по сравнению с группами приёма дипиридамола и контроля, где частота встречаемости составила 35,9% ($n=109$; $p=0,012$) и 30,8% ($n=135$; $p=0,012$) соответственно. Исследования показывают, что АГ является риском развития неблагоприятных исходов на постгоспитальном этапе [5, 108, 126]. Лонг - COVID приводит к образованию эндотелиальной дисфункции, которая усиливает риск прогрессирования атеросклероза, тем самым повышая вероятность развития АД [178]. Таким образом, сохраняющийся лонг - COVID является фактором риска развития неблагоприятных событий после выписки из стационара. Риск возникновения ВТЭ, рассчитанный по шкале IMPROVE-DD VTE, был одинаковым между 3 группами ($p=0,127$) и составил в группе ПОАК-14,7%, в группе дипиридамола-15,7%, в группе контроля 21,4%. В исследовании Jiannis et al оценка VTE по шкале IMPROVE-DD, которая включает повышенный уровень D-димера, была значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти после выписки с коэффициентом вероятности 1,5 при многофакторном анализе. В недавних исследованиях была подтверждена достоверность оценки VTE по шкале IMPROVE-DD у госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты с оценкой ≥ 4 имеют высокий риск тромбоза [105].

В дальнейшем был проведён анализ общей и сердечно-сосудистой смертности, проведена оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая возникновение кровотечений, ИМ, ОНМК, ТЭЛА в зависимости

от рекомендованной антикоагулянтной терапии в течение 1 года наблюдения (366 дней; (356: 373). Показано, что пациенты контрольной группы имели достоверно большую смертность - 5,9% (n=24) и сердечно-сосудистую смертность (2,0%, n = 9) на протяжении 12 месяцев наблюдения. Полученные данные указывают на то, что воспалительный процесс сохраняется после выписки из стационара и отмечается при длительном наблюдении за пациентами с перенесённым COVID-19 [139]. Данные предположения подтверждаются исследованиями, где были показаны увеличение частоты сердечно-сосудистых событий, в том числе после перенесённой легкой или среднетяжёлой формы COVID-19 [61], в том числе за счёт длительной персистенции вируса SARS-COV 2 [19]. В течение всего периода наблюдения у пациентов контрольной группы наблюдалась более высокая частота развития инсульта-1,6% (n=7, p=0,014), также была отмечена тенденция к увеличению частоты развития ТЭЛА (n=3, p=0,081). Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями, в частности Patell, et al. (2020) провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование пациентов с COVID-19, после выписки из стационара, без назначения антикоагулянтной терапии после выписки [138], со средней продолжительностью наблюдения 30 дней с момента выписки пациента. Было показано, что кумулятивная частота тромбозов (АТ +ВТЭ) на 30-е сутки после выписки составила 2,5% (95% ДИ: 0,8-7,6), частота ВТЭ на 30-е сутки — 0,6% (95% ДИ: 0,1-4,6). Также предполагается, что одним из осложнений COVID-19 на постгоспитальном этапе является острая окклюзия крупных сосудов с последующим возникновением ишемического инсульта. Oxley с соавторами сообщили о 5 таких пациентах в возрасте до 50 лет, с диагностированной тяжелой формой COVID-19 с периодом наблюдения составил 2 месяца [118]. В начале пандемии в Ухане, инсульт наблюдался среди 5% пациентов [16]. В исследовании Xie Y. et al. [121], где приняло участие 153 760 человек с COVID-19, было показано, что в течение 1 года у пациентов переболевших COVID-19 сохраняется повышенный риск развития кардиоваскулярных событий.

Руководства по приёму антитромботических препаратов и госпитальные протоколы ведения пациентов с COVID-19 в стационарных условиях различаются по вопросам приёма антикоагулянтной терапии после выписки из стационара: в одних из них пациентам с перенесённым COVID-19 предлагается проведение продлённой антикоагулянтной терапии [3, 60, 72, 125, 168], в то время как в других рекомендациях пролонгированная терапия не рекомендуется [27, 62, 173]. В частности, Национальный институт здравоохранения США не рекомендует рутинную профилактику ВТЭ пациентам с лёгкой формой течения COVID-19 [62], в то же время, Американское общество гематологов рекомендует пролонгировать профилактику ВТЭ пациентам, перенесшим COVID-19, на период до 90 дней после выписки из стационара [27]. Рекомендации Американского гематологического общества по профилактике ВТЭ от 2018 г. [27] и Американского Общества торакальных хирургов по профилактике ВТЭ у пациентов с нехирургическими заболеваниями от 2012 г., основываются на соблюдении баланса потенциального риска и пользы: несмотря на повышенный риск развития тромбозомболических осложнений, пациентам не рекомендуются расширять профилактику ВТЭ после выписки из стационара [81, 144]. В нашем исследовании терапия ПОАК и дипиридамолом рекомендовалась в течение 30 дней после выписки из стационара, пациентам назначался прием одного из следующих пероральных антикоагулянтов: ривароксабан в дозировке 10 мг один раз в день, дабигатран по 110 мг дважды в сутки или апиксабан по 2,5 мг дважды в сутки, либо антиагрегантная терапия дипиридамолом в дозе 75 мг трижды в сутки. Приём ПОАК в течение 30 дней достоверно приводил к снижению частоты развития общей смертности спустя 12 месяцев наблюдения, составив 0,6 % (n=6;), тогда как в группе контроля-5,9% (n=26; p <0,001). Полученные результаты могут быть связаны со снижением воспалительной нагрузки, в том числе за счёт ингибирования FXA и фактора II, участвующие в активации коагуляции во время цитокинового шторма, связанного с COVID-19 [70], а также подавления индуцированной тромбином секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые представляет ключевые факторы воспаления во время коагуляции [45], следовательно, антикоагулянтная

терапия может ослабить взаимодействие между воспалительным процессом и тромбозом при COVID-19 [70]. Распространенность ИМ в группе приёма ПОАК была ниже по сравнению с контролем и составила 1,5% (n=15), в то время как в контрольной группе - 1,1% (n=5; p=0,63). Через 1 год наблюдения инсульт возникал достоверно реже у пациентов принимавших ПОАК – 0,3% (n=3), в контрольной группе частота развития инсульта составила 1,6%, p= 0,014). Полученные результаты соотносятся с исследованием Gianis et al, где было показано, что приём ПОАК в профилактических дозах при выписке из стационара, снижает риск развития артериальной тромбоэмболии на 46%, однако продолжительность наблюдения составила 90 дней.

Применение дипиридамола в течение 1 месяца после выписки из стационара было связано со значительным снижением общей смертности через 1 год наблюдения. В группе пациентов, получавших дипиридамола, частота общей смертности составила 0,7% (n=2), в то время как в группе, не получавшей антитромботическую терапию, этот показатель составил 5,9% (n=26, p<0,001), также наблюдалась более низкая частота развития инсульта – 0,3% (n=1), в то время как у пациентов контрольной группы частота инсульта составила 1,6% (n=7, p=0,014), однако, различия в частоте развития инфаркта миокарда между группой, получавшей дипиридамола (0,7%, n=2, p=0,24), и контрольной группой (1,1%, n=5, p=0,24) не были статистически значимыми. В группе дипиридамола ни у одного из пациентов, не наблюдалось развития ТЭЛА (0% [n = 0]), в то время как частота в контроле составила 0,7% (n=3), однако различие между группами не было статистически значимым (p = 0,081). Полученные данные, объясняются тем, что, дипиридамола ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также улучшает микроциркуляцию, тем самым уменьшая риск возникновения тромботических событий, таким образом снижая воспалительный процесс, являющийся ключевым патофизиологическим механизмом, ведущим к тромботическим осложнениям при COVID-19 [2. 45, 116]. Тем не менее, исключительно ингибирование агрегации тромбоцитов не может служить достаточным объяснением полученных результатов. Исследования выявили дополнительные плейотропные

фармакологические эффекты дипиридамола, включая его антиоксидантную активность и способность расширять сосуды [17, 24, 45, 116, 158] иммуномодулирующую [91] антифибротическую [40], кардиопротективную активность [124], способность улучшать почечную функцию [68, 172], а также противовирусная активность в отношении вируса гриппа А [75, 175] менговируса [88], вируса простого герпеса [166], ВИЧ [69], ОРВИ [78, 96, 163]. Эти эффекты были продемонстрированы как в лабораторных условиях, так и в клинической практике, в том числе и у детей [181].

Учитывая несбалансированность исходных характеристик, включенных в исследование пациентов групп ПОАК, дипиридамола и контроля по следующим показателям: артериальная гипертензия ($p=0,012$), возраст ($p<0,001$), С-реактивный белок ($p=0,002$), стационарное лечение кортикостероидами ($p<0,001$), стационарное лечение антикоагулянтами ($p<0,001$), стационарное лечение антагонистами ИЛ-6 ($p<0,001$) при сравнении сердечно-сосудистых конечных точек было принято решение об использовании Propensity Score Matching анализа, с целью оценки причинно-следственных эффектов терапии ПОАК и дипиридамола по сравнению с контрольной группой, предполагая отсутствие ненаблюдаемых искажающих факторов. В результате проведения анализа группы не перестали отличаться между собой по данным параметрам. Результаты propensity score matching анализа показали, что в группе пациентов принимавших дипиридамолом достоверно снижалась смертность от всех причин ($B(SE)=-3,04 (0,76) p<0,001\%$), сердечно-сосудистая смертность ($B(SE)=-17,95 (0,37) p<0,001$), и также снижался риск возникновения ТЭЛА ($B(SE)=-17,05(1,01); p<0,001$). Таким образом, полученные результаты, показывают, что плеiotропный эффект дипиридамола играет важную роль в снижении тромботических и тромбоэмболических осложнений. Однако, остаётся не до конца ясным, почему терапия дипиридамолом не привела к достоверному снижению риска возникновения инсульта ($B(SE)=0.40(1.23) p=0.743$), возможное объяснение состоит в том, что монотерапия дипиридамолом в профилактической дозировке является недостаточной, вследствие чего, эффект от терапии очень незначительный для предотвращения

возникновения инсульта. Это отражено в текущих рекомендациях и исследованиях по вторичной профилактике инсульта, в которых более высокая доза дипиридамола 200 мг рекомендуется только в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [157]. Поскольку атеротромбоз часто возникает при COVID-19, положительный эффект терапии дипиридамолом может быть потенциально снижен при инсульте [70].

В группе пациентов, принимавших терапию ПОАК первого месяца после выписки из госпиталя, было отмечено статистически значимое снижение общей смертности ($B(SE) = -3,33 (0,60)$, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности ($B(SE)=-2,69 (0,74)$ $p<0,001$), также наблюдалось значительное снижение частоты возникновения инсульта ($B(SE)=-3.33 (0.60)$; $p<0,001$) и ТЭЛА ($B(SE)=-3.12 (1.42)$; $p<0.028$), в то время как значимого влияния на ИМ данная терапия не оказала ($B(SE)=-0.31 (1.00)$; $p<0.757$). Данные результаты соответствуют ранее проведённому исследованию MICHELLE (2021) [154]. Первичной конечной точкой была сумма ВТЭ, АТ и кардиоваскулярная смертность на 35-й день наблюдения. Первичной точкой безопасности являлось наличие кровотечений. В результате было показано достоверное снижение риска первичной композитной точки достоверно на 67% в течение 35 дней, также в обеих группах не было выявлено кровотечений. Однако данный результат представлен из всех ПОАК только для ривароксабана, а срок наблюдения составил 35 дней [154].

Хотя, приём антикоагулянтов в профилактической дозировке рекомендуются больным, имеющим средне-легкое течение заболевания, они улучшают исходы у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Соответственно, потенциальный противовоспалительный эффект антикоагулянтной терапии может быть незначительным в контексте прогрессирующего цитокинового шторма и высокой воспалительной нагрузки. Данные предположения, находят отражение в предыдущих многоцентровых исследованиях, где назначение терапевтической антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в интенсивной терапии не увенчалась успехом и не показала клинически-значимого эффекта [135]. Следует отметить, что в настоящем исследовании пациенты получали профилактические дозы ПОАК, с целью уравновешивания антикоагулянтной терапии для

профилактики ишемических инсультов, тромбозов, инфарктов миокарда и ТЭЛА и, с другой стороны, риска кровотечения. В то время как в двух группах лечения не наблюдалось существенных различий в частоте больших кровотечений, в контрольной группе наблюдалось одно большое кровотечение (0,2%, $p = 0,426$). Однако следует отметить, что незначительные кровотечения не могли быть оценены с учетом дизайна исследования и низкой частоты их фиксации по данным электронной медицинской фиксации данных с помощью информационно-аналитической системы РМИАС. Таким образом, достоверность результатов исследования, в отношении кровотечений, как исследуемой конечной точки, ограничена.

Таким образом, Propensity Score Matching анализ показал, что пациенты принимавшие ПОАК и дипиридамола, имели более низкую частоту смертности от всех причин по сравнению с группой отсутствия приёма антикоагулянтной терапии; ПОАК – 0,2% (95% ДИ 0,1-0,7); дипиридамола – 0,3%, (95% ДИ 0,1-1,3); группа контроля – 5,9%, (95% ДИ 4,0-9,2). Аналогичным образом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также была снижена в обеих группах лечения по сравнению с контролем (ПОАК <0,01%, 95% ДИ 0,0-0,1; Дипиридамола <0,01%; 95% ДИ 0-0,0; контроль – 0,02%, 95% ДИ 0,01-0,4). Дипиридамола значительно снижал риск развития ТЭЛА (<0,01%, 95% ДИ 0-0,1) по сравнению с контролем (0,03%, 95% ДИ 0-0,2), однако не было достоверно показано уменьшение частоты развития инсультов (дипиридамола – 0,8%, (95% ДИ 0,1-5,9); контроль - 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), так и ИМ (дипиридамола – 1,1%, (95% ДИ 0,2-5,9); контроль – 1,5%, (95% ДИ 0,6-3,5)). Значительное снижение риска развития инсульта наблюдалось в группе приёма ПОАК по сравнению с контрольной группой (ПОАК - 0,02% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль – 0,6%, (95% ДИ 0,1-2,3), также наблюдалось достоверное снижение риска развития ТЭЛА (ПОАК - <0,01% (95% ДИ 0,0-0,1); контроль – 0,03% (95% ДИ 0,0–0,2), при этом не было отмечено достоверной связи приёма ПОАК с частотой развития ИМ [ПОАК - 0,8% (95% ДИ 0,4-2,3), контроль – 1,5% (0,6-3,5)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведённом исследовании было показано, что профилактический приём как ПОАК, так и дипиридамола на протяжении 30 дней после выписки из стационара, достоверно приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Наблюдалось снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий во время отдалённого наблюдения: дипиридамолом приводил к значительному уменьшению ТЭЛА, в то время как значимого влияния на инсульт и инфаркт миокарда не наблюдалось. ПОАК способствовали снижению частоты инсульта и ТЭЛА, в то время как частота ИМ не изменилась. Таким образом, профилактика тромбозов может иметь положительный эффект при лечении пациентов с COVID-19 в постковидном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных и выписанных с COVID-19 пневмонией пациентов преобладали женщины - 57,6%, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были АГ - 36,7%, СД - 11,39%, ИБС - 8,3%, ХСН (7,9%), ХБП (3,5%), ХОБЛ (3,14%), перенесённый инфаркт миокарда (2,7%), инсульт-1,9%.

2. В группе пациентов с COVID-19 пневмонией, не принимавших анти тромботическую терапию после выписки из госпиталя, отмечался высокий уровень общей смертности и сердечно-сосудистых событий через 12 мес наблюдения: общая смертность – 5,9 %, сердечно-сосудистая смертность – 2,0%, инфаркт миокарда – 1,26%, инсульт – 0,63% и ТЭЛА – 0,22%,

3. Приём профилактических дозировок ПОАК и дипиридамола у пациентов с COVID-19 пневмонией в течение 30 дней после выписки снижает общую смертность в течение 1 месяца ($p=0,005$), через 3 месяца ($p<0,001$), 6 месяцев ($p<0,001$) и 12 месяцев наблюдения ($p<0,001$). В группах ПОАК и дипиридамола реже наблюдались случаи сердечно-сосудистой смертности ($p<0,001$) через 1 год наблюдения.

4. У пациентов принимающих ПОАК после выписки реже наблюдались инсульты ($p=0,014$) в сравнении с контролем через 1 год наблюдения. В группе приёма дипиридамола инсульты по сравнению с контролем развивались реже ($p=0,014$).

5. При Propensity Score Matching анализе пациенты в группах ПОАК и дипиридамола показали меньшую частоту общей смертности ($p<0,001$) и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с контролем ($p<0,001$) через 1 год наблюдения.

6. При Propensity Score Matching анализе приём ПОАК приводил к снижению риска развития инсульта ($p=0,0122$), ТЭЛА ($p=0,028$), однако не влиял на частоту ИМ ($p=0,757$), а дипиридамол снижал риск развития ТЭЛА ($p<0,001$), но не влиял на частоту развития инсульта ($p=0,743$) и ИМ ($p=0,498$) через 1 год наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с COVID-19 пневмонией рекомендуется приём ПОАК в течение 30 дней после выписки из стационара в дозировке: ривароксабан 10 мг один раз в сутки, дабигатран по 110 мг два раза в сутки или апиксабан по 2,5 мг два раза в сутки для снижения риска развития инсульта, ТЭЛА, общей и сердечно-сосудистой смертности.

2. При наличии противопоказаний к приёму ПОАК, пациентам с COVID-19 пневмонией рекомендуется приём дипиридамола в дозировке по 75 мг три раза в сутки на протяжении 30 дней после выписки из стационара для снижения риска развития ТЭЛА, общей и сердечно-сосудистой смертности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АТ – артериальный тромбоз

АРА-2 – антагонисты рецепторов ангиотензина 2

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокатор рецептора ангиотензина II

БВРС – ближневосточный респираторный синдром

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

КР – коэффициент риска

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МНО – международное нормализованное отношение

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ПОАК – пероральные антикоагулянты

ПТВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СИК – коагулопатия, вызванная сепсисом

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ХБП – хронические болезни почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФХа – фактор Ха

COVID-19 – Коронавирусная инфекция 2019 года

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

HEV – вирус гепатита E

NO – оксид азота

FVW – Фактор фон Виллебранда

SARS-CoV-2 – Коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром

TMRSS-2 – трансмембранная сериновая протеаза 2

TNF α – фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения тюменской области / В. А. Кузнецов, Е. И. Ярославская, Г. С. Пушкарев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 190, № 6. – С. 42–46.
2. Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19 / И. С. Бурашникова, В. М. Цветов, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев // Качественная клиническая практика. – 2020. – № S4. – С. 92-95/
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 13 от 14.10.2021 [Электронный ресурс]. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – Адрес доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 27.06.2023).
4. Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19 / Д. Ф. Гареева, И. А. Лакман, А. А. Агапитов, Л. Ф. Садикова, П. А. Давтян, В. Л. Каюмова, Г. М. Нуртдинова, Е. А. Бадыкова, М. С. Курбанов, И. Р. Идигов, Л. Фидлер, Л. Я. Мотлох, А. М. Деплингер, В. М. Тимирьянова, Н. Ш. Загидуллин // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 29-35.
5. Надзор за пациентами 65+ с бессимптомным COVID–19: ускоренное протекание патологий / В. М. Лахтин, М. В. Лахтин, А. В. Мелихова [и др.] // Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно–эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков: сборник научных трудов по материалам межрегиональной научно–практической конференции. – Н. Новгород, 2022. – С. 272–276.
6. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19 ассоциированной пневмонией? / П. А. Давтян, Р. М. Гумеров, Ш. З. Загидуллин, А. В. Самородов, Б. Цай, Н. Ш. Загидуллин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 4652.

7. Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19 / И. А. Лакман, Г. Х. Ласынова, Р. Р. Гиматова, Д. Ф. Гареева, П.А. Давтян, В. М. Тимирьянова, А. И. Идрисова, Н. Ш. Загидуллин // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 4. – С. 38-45.
8. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л. И. Бурячковская, А. М. Мелькумянц, Н. В. Ломакин [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 469–476.
9. Подзолков, В. И. Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. С. Фролова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 590–594.
10. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно–сосудистой системы при COVID–19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян Р. Ф. Рахимова, Т. И. Мусин, Ш. З. Загидуллин, А. Э. Пушкарева, М. Р. Плотникова, В. Ш. Ишметов, В. Н. Павлов, Л. Я. Мотлох, Н. Ш. Загидуллин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 35–41.
11. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева, В. Ш. Ишметов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 240-247.
12. Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение / И. А. Лакман, Д. Ф. Гареева, Л. Ф. Садикова, А. А. Агапитов, П. А. Давтян, В. Л. Каюмова, В. М. Тимирьянова, Н. Ш. Загидуллин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 68–74.
13. Явелов, И. С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии / И. С. Явелов, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 2571.

14. Явелов, И. С. Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года / И. С. Явелов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 908-915.
15. "LONG COVID": an insight / M. S. Ahmad, R. A. Shaik, R. K. Ahmad [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2021. – Vol. 25, № 17. – P. 5561-5577.
16. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.
17. A randomized, placebocontrolled, pilot clinical trial of dipyridamole to decrease human immunodeficiency virus-associated chronic inflammation / B. Macatangay, E. Jackson, K. Abebe [et al.] // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 221, № 10. – P. 1598-1606.
18. A review of the risk factors associated with poor outcomes in patients with coronavirus disease 2019 / M. Hanif, M. A. Haider, Q. Xi [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10350.
19. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models / D. F. McCaffrey, B. A. Griffin, D. Almirall [et al.] // Stat. Med. – 2013. – Vol. 32. – P. 3388–414.
20. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.
21. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, E. Gherbesi // Eur. Heart. J. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1858.
22. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // Nature. – 2021. – Vol. 594, № 7862. – P. 259-264.
23. Al-Horani, Rami A. Potential therapeutic roles for direct factor Xa inhibitors in Coronavirus infections / Rami A. Al-Horani // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2020. – Vol. 20. – P. 525–533.

24. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells / S. Guo, M. Stins, M. Ning, E. H. Lo // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 290-296.
25. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients / H. J. Schünemann, M. Cushman, A. E. Burnett [et al.] // *Blood. Adv.* – 2018. – Vol. 2, № 22. – P. 3198-225.
26. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients / D. R. Anderson, G. P. Morgano, C. Bennett [et al.] // *Blood. Adv.* – 2019. – Vol. 3, № 23. – P. 3898-3944.
27. American Society of Hematology. ASH Guidelines on use of anticoagulation in patients with COVID-19 [Electronic resource]. – Washington, 2020. – URL: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelinesand-quality%20care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash%20guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19> (accessed: 15.12.2020).
28. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Y. Li [et al.] // *Intensive Care Med* – 2020. – Vol. 46. – P. 586–590.
29. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 / Q. X. Long, B. Z. Liu, H. J. Deng [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 845–848.
30. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and evidence / C. Godino, A. Scotti, N. Maugeri [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 324. – P. 261–266.
31. Antoniak, S. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection / S. Antoniak, N. Mackman // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, № 17. – P. 2605–2613.
32. Association between mood disorders and risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death: a systematic review and meta-analysis / F. Ceban, D. Nogo, I. P. Carvalho [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – Vol. 78, № 10. – P. 1079-1091.

33. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802–810.
34. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268-277.
35. Barrett, C. D. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a Comment / C. D. Barrett, H. B. Moore, M. B. Yaffe // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 2060–2063.
36. Becker, R. C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training / R. C. Becker // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51, № 3. – P. 587-594.
37. Belouzard, S. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites Version 2 / S. Belouzard, V. C. Chu, G.R. Whittaker // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, № 14. – P. 5871–5876.
38. Beyond Acute COVID-19: A Review of Long-term Cardiovascular Outcomes / P. Parhizgar, N. Yazdankhah, A. M. Rzepka [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2023. – Vol. 39, № 6. – P. 726-740.
39. Biembengut, I. V. Coagulation modifiers targeting SARS-CoV-2 main protease Mpro for COVID-19 treatment: an in silico approach / I. V. Biembengut, T. A. C. B. de Souza // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2020. – Vol. 115. – P. e200179.
40. CAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis / P. A. Insel, F. Murray, U. Yokoyama [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 166, № 2. – P. 447-456.
41. Cattaneo, M. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? / M. Cattaneo, E. M. Bertinato, S. Birocchi // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120, № 8. – P. 1230–1232.
42. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / J. Shang, Y. Wan, C. Luo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, № 21. – P. 11727–11734.

43. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Electronic resource]. – USA, Druid Hills, 2021. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinicalcare.html> (accessed: 29.04.2024).
44. Characterising long COVID: a living systematic review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir [et al.] // *BMJ Glob. Health.* – 2021. – Vol. 6, № 9. – P.e005427.
45. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? / P. Balakumar, Y. H. Nyo, R. Renushia [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2014. – Vol. 87. – P. 144-50.
46. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity / L. Du, R. Y. Kao, Y. Zhou [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 359, № 1. – P. 174–179.
47. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study / Y. Deng, W. Liu, K. Liu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2020. – Vol. 133, № 11. – P. 1261–7.
48. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.147
49. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497–506.
50. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. e438–e440440.
51. Coagulation factor Xa and protease-activated receptor 2 as novel therapeutic targets for diabetic nephropathy / Y. Oe, S. Hayashi, T. Fushima [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 1525–1533.
52. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue / A. Bukowska, I. Zacharias, S. Weinert [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 718, № 1-3. – P. 114–123.

53. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, J. Thachil // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2103–9.
54. Comparison of fatal or irreversible events with extended-duration betrixaban versus standard dose enoxaparin in acutely ill medical patients: An APEX trial substudy / C. M. Gibson, S. Korjian, G. Chi [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. e006015.
55. Connors, J. M. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 / J. M. Connors, J. H. Levy // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1559-1561.
56. Connors, J. M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J. M. Connors, J. H. Levy // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2033-2040.
57. Coronavirus COVID-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Electronic resource]. – Baltimore: Johns Hopkins University, 2020. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed: 21.03.2024)
58. Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management / L. Ortega-Paz, D. Capodanno, G. Montalescot, D.J. Angiolillo // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. e019650.
59. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) / M. Marietta, W. Ageno, A. Artoni [et al.] // *Blood. Transfus.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 167-169.
60. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950–2973.
61. COVID-19 and venous thromboembolism: A narrative review / D. E. Angelini, S. Kaatz, R. P. Rosovsky [et al.] // *Res. Pract. Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 6, № 2. – P. e12666.

62. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Electronic resource]. – USA, Bethesda: National Institutes of Health, 2021. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed: 19.09.2022).
63. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10229. – P. 1033-1034.
64. COVID-19: ACE2 centric infective disease? / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angeli // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 294-299.
65. Cucinotta, D. WHO declares COVID-19 a pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli // *Acta Biomed*. – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 157–60.
66. Current overview on hypercoagulability in COVID-19 / N. Singhania, S. Bansal, D. P. Nimmatoori [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 393-403.
67. Dipyridamole (Monograph) [Electronic resource]. – Drugs.com, 2023. – URL: <https://www.drugs.com/monograph/dipyridamole.html> (accessed: 23.05.2024).
68. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease / K. Kuo, S. Hung, W. Tseng [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 5368-5377.
69. Dipyridamole potentiates the inhibition by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other dideoxynucleosides of human immunodeficiency virus replication in monocyte-macrophages / J. Szebeni, S. M. Wahl, M. Popovic [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1989. – Vol. 86, № 10. – P. 3842-3846.
70. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L. J. Motloch, P.A. Davtyan, N. S. Zagidullin [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 916156.
71. Effects of rivaroxaban on biomarkers of coagulation and inflammation: a post hoc analysis of the X-VerT trial / P. Kirchhof, M. D. Ezekowitz, Y. Purmah [et al.] // *H. Open*. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. e20–32.

72. Emergence of institutional antithrombotic protocols for Coronavirus 2019 / K. P. Cohoon, G. Mahé, A. J. Tafur, A. C. Spyropoulos // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 510–517.
73. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.
74. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis / R. T. Aimes, A. Zijlstra, J. D. Hooper [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89, № 3. – P. 561-572.
75. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases / K. Kuzmov, A. S. Galabov, K. Radeva [et al.] // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1985. – № 6. – P. 26-30. (дублет + 2 (103, 116, 188))
76. Escher, R. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and d-dimers in COVID-19 inpatients / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 192. – P. 174–175.
77. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 131, № 4. – P. 417–30.
78. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases / M. S. Kozhukharova, A. N. Slepushkin, Kh. T. Radeva [et al.] // *Vopr. Virusol.* – 1987. – Vol. 32, № 3. – P. 294-297.
79. Evaluation of the clinical impact of thromboprophylaxis in patients with COVID-19 following hospital discharge / L. A. Courtney, T. C. Trujillo, J. J. Saseen [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 56. – P. 981–987.
80. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans / S. M. Parikh, T. Mammoto, A. Schultz [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. e46.
81. Extended vs. standard-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis / T. Chiasakul, C. R. Evans, A. C. Spyropoulos [et al.] // *Thromb. Res.* – 2019. – Vol. 184. – P. 58-61.

82. Factor Xa and thrombin evoke additive calcium and proinflammatory responses in endothelial cells subjected to coagulation / V. Daubie, S. Cauwenberghs, N. H. Senden [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 1763, № 8. – P. 860–869.

83. Factor Xa as an interface between coagulation and inflammation. Molecular mimicry of factor Xa association with effector cell protease receptor-1 induces acute inflammation in vivo / G. Cirino, C. Cicala, M. Bucci [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99, № 10. – P. 2446–2451.

84. Factor Xa induces cytokine production and expression of adhesion molecules by human umbilical vein endothelial cells / N. H. Senden, T. M. Jeunhomme, J. W. Heemskerk [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, № 8. – P. 4318–4324.

85. Factor Xa induces pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages via protease-activated receptor-2 activation / P. Zuo, Z. Zuo, X. Wang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 2326–2334.

86. Factor Xa signaling contributes to the pathogenesis of inflammatory diseases / S. Ebrahimi, S. Rezaei, P. Seiri [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2017. – Vol. 232, № 8. – P. 1966–1970.

87. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation / K. Borensztajn, J. Stiekema, S. Nijmeijer [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172, № 2. – P. 309–320.

88. Fata-Hartley, C. L. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication / C. L. Fata-Hartley, A. C. Palmenberg // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 17. – P. 11062-11070.

89. Fauci, A. S. COVID-19 — navigating the uncharted / A. S. Fauci, H. C. Lane, R. R. Redfield // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1268-1269.

90. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review / A. L. Cabrera Martimbianco, R. L. Pacheco, Â. M. Bagattini, R. Riera // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 75, № 10. – P. e14357.

91. Galabov, A. S. Dipyridamole induces interferon in man / A.S. Galabov, M. Mastikova // *Biomed. Pharmacother.* – 1984. – Vol. 38, № 8. – P. 412-413.

92. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 565-574.
93. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I. A. Ziogas, P. Gianni // *J. Clin. Virol.* – 2020. – Vol. 127. – P. 104362.
94. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 95, № 7. – P. 834-47.
95. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089-1098.
96. Hu, X. Treatment of viral upper respiratory tract infection in children with dipyridamole / X. Hu, X. Wang // *Chin. J. Hosp. Pharm.* 1995. – Vol. 15. – P. 401.
97. Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection / V. Monteil, M. Dyczynski, V. M. Lauschke [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. e13426.
98. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1738-1742.
99. Iba, T. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / T. Iba, J.H. Levy // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, № 5. – P. 1238–1245.
100. Iba, T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J. M. Connors, J. H. Levy // *Inflammation Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.
101. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J. S. O'Donnell, K. Sharif [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2, № 7. – P. e437-e445.

102. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review / J. Xiong, O. Lipsitz, F. Nasri [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2020. – Vol. 277. – P. 55-64.
103. In silico evaluation of the effectivity of approved protease inhibitors against the main protease of the novel SARS-CoV-2 virus / P. Eleftheriou, D. Amanatidou, A. Petrou, A. Geronikaki // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 11. – P. E2529.
104. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels / P. Demelo-Rodríguez, E. Cervilla-Muñoz, L. Ordieres-Ortega [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 192. – P. 23–26.
105. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study / F. Rashidi, S. Barco, F. Kamangar [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 198. – P. 135–138.
106. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
107. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation / M. Engelen, T. Vanassche, T. Balthazar [et al.] // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1995-2002.
108. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 / M. Taquet, Q. Dercon, S. Luciano [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, № 9. – P. e1003773.
109. Inhibition of coagulation factor Xa improves myocardial function during CVB3-induced myocarditis / R. Malz, A. Weithauser, C. Tschupe [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 113–119.
110. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2 / A. Huisman, R. Beun, M. Sikma [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2020. – Vol. 42, № 5. – P. e211-e212.

111. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID / S. Schulman, M. Sholzberg, A. C. Spyropoulos [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2022. – Vol. 20, № 10. – P. 2214-2225.
112. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. e46-e47.
113. Kanade, G. D. Activities of thrombin and factor Xa are essential for replication of hepatitis E virus and are possibly implicated in ORF1 polyprotein processing / G. D. Kanade, K. D. Pingale, Y. A. Karpe // *J. Virol.* – 2018. – Vol. 92, № 6. – P. e01853-17.
114. Katoh, H. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation / H. Katoh, T. Nozue, I. Michishita // *Heart Vessels.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1130–1136.
115. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications / N. A. Limdi, T. M. Beasley, M. F. Baird [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 912-921.
116. Kim, H. H. Translational therapeutics of dipyridamole / H. H. Kim, J. K. Liao // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. s39-42.
117. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges / Y. W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing, C.W. Stratton // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. e00512-20.
118. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. e60.
119. Leisman, D. E. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation / D. E. Leisman, C. S. Deutschman, M. Legrand // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1105-1108.
120. Li, T. Clinical observation and management of COVID-19 patients / T. Li, H. Lu, W. Zhang // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – P. 687–690.
121. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583-590.

122. Long-Term Coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: A one-year follow-up cohort Study / M. D. M. Lombardo, A. Foppiani, G. M. Peretti [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. ofab384.

123. Long-term neurological sequelae among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / U. K. Patel, N. Mehta, A. Patel [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e29694.

124. Long-term oral administration of dipyridamole improves both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: a prospective open-randomized study / S. Sanada, H. Asanuma, Y. Koretsune [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 913-919.

125. Modified IMPROVE VTE risk score an elevated d-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis / A. C. Spyropoulos, C. Lipardi, J. Xu [et al.] // *TH Open.* – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. e59-e65.

126. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 16144.

127. Nakase, T. Anti-inflammatory and antiplatelet effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in acute phase of ischemic stroke patients / T. Nakase, J. Moroi, T. Ishikawa // *Clin. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 2.

128. NICE guideline: COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) [Electronic resource]. – London: National Institute for Health and Care Research, 2021. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>.

129. Opoka-Winiarska, V. Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases? / V. Opoka-Winiarska, E. Grywalska, J. Roliński // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 214.

130. Outcomes of COVID-19 adults managed in an outpatient versus hospital setting / N. T. Nguyen, J. Chinn, K. Kirby [et al.] // *PLOS ONE.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. e0263813.

131. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 / M. Dolhnikoff, A. N. Duarte-Neto, R. A. de Almeida Monteiro [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1517-1519.

132. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study / P. Ambrosino, I. Calcaterra, A. Molino [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 957.

133. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y. M. J. Goërtz, M. Van Herck, J. M. Delbressine [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 00542-2020.

134. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis / P. Malik, K. Patel, C. Pinto [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2022. – Vol. 94, № 1. – P. 253-262.

135. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry / D. Giannis, S. L. Allen, J. Tsang [et al.] // *Blood.* – 2021. – Vol. 137, № 20. – P. 2838-2847.

136. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients / A. C Spyropoulos, W. Ageno, G. W. Albers [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 25. – P. 3140-3147.

137. POST-discharge thromboprophylaxis in patients with COVID-19: a single-center experience / Ch. Simion, E. Campello, A. Boccacchia [et al.] // *Int. Emerg. Med.* – 2023. – Vol. 18. – P. 943–948.

138. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, A. Koshy [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1342–1346.

139. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 / L. N. Roberts, M. B. Whyte, L. Georgiou [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1347–1350.

140. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2052-2059.

141. Prevalence of physical frailty, including risk factors, up to 1 year after hospitalisation for COVID-19 in the UK: a multicentre, longitudinal cohort study / H. J. C. McAuley, R. A. Evans, C. E. Bolton [et al.] // *EClinical Medicine*. – 2023. – Vol. 57. – P. 101896.

142. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis / M. S. Alkodaymi, O. A. Omrani, N. A. Fawzy [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 657-666.

143. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines / Z. Zhai, C. Li, Y. Chen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120. – P. 937–948.

144. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. R. Kahn, W. Lim, A. S. Dunn [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 2 Suppl. – P. e195S-e226S.

145. Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors / L. Fiedler, L. J. Motloch, P. A. Davtyan [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1093396.

146. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S. E. Fox, A. Akmatbekov, J. L. Harbert [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 681-686.

147. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series / S. F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, № 5. – P. 350-361.

148. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia / F. Bompard, H. Monnier, I. Saab [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001365.

149. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 2. – P. 184-186.

150. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120-128.

151. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system / J. P. Donnelly, X. Q. Wang, T. J. Iwashyna, H. C. Prescott // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325, № 3. – P. 304-306.

152. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19 / D. Godeau, A. Petit, I. Richard [et al.] // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2021. – Vol. 47. – P. 408–409.

153. Review: infectious diseases and coagulation disorders / E. C. van Gorp, C. Suharti, H. ten Cate [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180, № 1. – P. 176–186.

154. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELLE): an openlabel, multicentre, randomised, controlled trial / E. Ramacciotti, L. B. Agati, D. Calderaro [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399. – P. 50–59.

155. Sharma, A. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention / A. Sharma, I. A. Farouk, S. K. Lal // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 202.

156. Shinozawa, E. TAK-442, a direct factor Xa inhibitor, inhibits monocyte chemoattractant protein 1 production in endothelial cells via involvement of protease-activated receptor 1 / E. Shinozawa, M. Nakayama, Y. Imura // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1431.

157. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review / D. Groff, A. Sun, A. E. Ssentongo [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4, № 10. – P. e2128568.

158. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis / S. Renvert, C. Lindahl, A. M. Roos-Jansåker, J. Lessem // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 6. – P. 892-900.

159. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov / Y. Zhao, Z. Zhao, Y. Wang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 5. – P. 756-759.
160. Spyropoulos, A. C. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism / A. C. Spyropoulos, J. I. Weitz // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142, № 2. – P. 129–132.
161. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel–Palade bodies / J. Streetley, A. V. Fonseca, J. Turner [et al.] // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 25. – P. 2707–2717.
162. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies / K. Dahal, S. Kunwar, J. Rijal [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 149, № 4. – P. 951-959.
163. Sui, Y. Clinical observation of 45 cases of upper respiratory tract infection treated with dipyridamole / Y. Sui // *Publ. Med. Forum. Mag.* – 2014. – Vol. 18. – P. 4360-4361.
164. Sutherland, M. R. Factor Xa and factor VIIa utilize herpes simplex virus-associated tissue factor to increase infection through cellular protease activated receptor 2 / M. R. Sutherland, W. Ruf, E. L. Pryzdial // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 22. – P. 2130.
165. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1094–1099.
166. Tenser, R. B. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole / R. B. Tenser, A. Gaydos, K.A. Hay // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 12. – P. 3657-3659.
167. Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19 / J. Thachil // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1020–1022.
168. The COVID-19 Pandemic and the Need for an Integrated and Equitable Approach: An International Expert Consensus Paper / G. T. Gerotziafas, M. Catalano, Y. Theodorou [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2021. – Vol. 121, № 8. – P. 992-1007.

169. The inhibitory effects of anticoagulation on in vivo gene transfer by adeno-associated viral or adenoviral vectors / J. Schuettrumpf, J. Zou, Yi Zhang [et al.] // *Mol. Ther.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 88-97.

170. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 353.

171. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction [Electronic resource] / X. Liu, Z. Li, S. Liu [et al.] // *Medrxiv*. Posted, 2020. – DOI: 10.1101/2020.02.27.20027557. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1> (accessed: 17.12.2023)

172. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment / G. Lee, H. Choong, G. Chiang, K. Woo // *Nephrology.* – 1997. – Vol. 3, № 1. – P. 117-121.

173. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: a brief update to the CHEST guideline and expert panel report / L.K. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan [et al.] // *Chest.* – 2022. – Vol. 162, № 1. – P. 213-225.

174. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. L. Bulthuis [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 631-637.

175. Tonew, E. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A / E. Tonew, M. K. Indulen, D. R. Dzeguze // *Acta Virol.* – 1982. – Vol. 26, № 3. – P. 125-129.

176. Type and dose of heparin in Covid-19: reply / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 2063–2064.

177. Velavan, T. P. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers / T. P. Velavan, C. G. Meyer // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 95. – P. 304-307.

178. Viral endothelial dysfunction: A unifying mechanism for COVID-19 / M. Prasad, M. Leon, L. O. Lerman, A. Lerman // *Mayo Clin. Proc.* – 2021. – Vol. 96, № 12. – P. 3099–3108.

179. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation / M. Jun, M. T. James, Z. Ma [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 734-743.

180. Wu, C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 1–11.

181. Xie, H. Efficacy of dipyridamole in the treatment of 116 children with acute upper respiratory tract infections / H. Xie // *Chin. J. Sch. Doct.* – 2010. – Vol. 24. – P. 921.

182. Yau, J. W. Endothelial cell control of thrombosis / J. W. Yau, H. Teoh, S. Verma // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P. 15–24.