

ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПІСЛЯ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Т. О. Перцева^{1,A,F}, Л. І. Конопкіна^{1,A,E}, Н. О. Габшидзе^{*,2A,B,C,D}, О. В. Мироненко^{1,B,E},
Ю. В. Губа^{1,B,E}, М. А. Крихтіна^{1,B,E}, К. В. Рибалка^{1,B,E}, Л. А. Ботвінікова,^{1B}

¹Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

²Донецький державний медичний університет, Кропивницький, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті;
E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Оскільки основою патогенезу коронавірусної хвороби (COVID-19) є тромботичне запалення, поточні клінічні настанови рекомендують застосування антикоагулянтної терапії всім госпіталізованим хворим на COVID-19. Втім, доцільність продовження антикоагулянтної терапії після завершення стаціонарного лікування залишається невизначеною.

Мета дослідження — встановити доцільність призначення антикоагулянтної терапії хворим, що перенесли тяжкий або критичний перебіг COVID-19, після завершення стаціонарного лікування.

Матеріали і методи. Було обстежено 49 осіб (вік — 59,0 (47,0; 66,0) роки, чоловіків — 26 (53,1 %), жінок — 23 (46,9 %)), які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 тяжкого або критичного перебігу, на 45,0 (35,0; 65,0) день від перших симптомів COVID-19. Обстеження включало збір скарг та анамнезу, аналіз медичної документації, фізикальне обстеження, пульсоксиметрію (SpO₂), лабораторні методи (С-реактивний протеїн (СРП), D-димер, кількість тромбоцитів). Хворі спостерігалися до 180 (162,5; 190,0) дня від появи перших симптомів COVID-19. Статистичний метод — процедура доживання методом Каплана-Майєра з побудовою кривих виживаності.

Результати: До підгрупи 1 увійшло 8 (16,3 %) осіб (прийом антикоагулянтів обмежено періодом госпіталізації), до підгрупи 2 — 41 (83,7 %) особа (прийом антикоагулянтів продовжено після виписки зі стаціонару). Перебіг гострого і раннього після-гострого періоду у хворих, що склали підгрупу 1, був більш сприятливим порівняно з хворими підгрупи 2, що оцінювалося за рівнем SpO₂ у гострому і після-гострому періодах, рівнем СРП у гострому періоді хвороби та виразністю задишки у після-гострому періоді хвороби (p<0,05). Венозні тромбоемболії (ВТЕ) у ранньому після-гострому періоді були діагностовані у 5 (62,5 %) осіб підгрупи 1 та у 2-х (5,0 %) осіб підгрупи 2. Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку ВТЕ у осіб підгрупи 1 у порівнянні з підгрупою 2 (Hazard Ratio (HR) = 17,4 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,9 — 62,0), log-rank test < 0,001).

Висновки: Пацієнти, що перенесли гострий період COVID-19 тяжкого або критичного перебігу, мають отримувати антикоагулянти не тільки в гострому, але й у після-гострому періодах хвороби, незалежно від клініко-лабораторних показників, що характеризують перебіг гострого і після-гострого періоду COVID-19 (виразність дихальної недостатності та лабораторні показники).

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, тромбоемболія легеневої артерії, антикоагулянти.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на коронавірусну хворобу (COVID-19) з початку пандемії перехворіло близько 800 мільйонів людей, з яких понад 2,5 мільйонів мали летальні наслідки [1]. Поява у 2019 році нового захворювання післявила перед медичною спільнотою світу складні запитання, що стосувалися як діагностики, так і визначення особливостей перебігу патологічного процесу,

від яких, зрозуміло, залежала розробка стандартів лікування хворих, зокрема, обґрунтування необхідності застосування тих чи інших груп лікарських засобів та визначення оптимальної тривалості їх застосування, розробка принципів добору доз цих препаратів тощо. На сьогодні встановлено, що розвиток хвороби обумовлений цілою низкою патофізіологічних процесів, а саме: як прямим ураженням різних тканин внаслідок цитопатичної дії вірусу, так і гіперреактивною

реакцією імунної системи з подальшим розвитком так званого «цитокінового шторму», а також порушеннями процесів коагуляції [2, 3]. При цьому венозні тромбоемболії (ВТЕ) мають особливе значення, оскільки викликають немалу кількість смертей. Патолофізіологічними механізмами розвитку ВТЕ є ураження ендотелію судин, інтенсифікація запальних реакцій, підвищення в'язкості крові. Найчастішим клінічним проявом ВТЕ у хворих на COVID-19 є тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [4].

У після-гострому періоді COVID-19, після 28 дня від появи перших симптомів хвороби, гіперкоагуляційний стан, як правило, зберігається, а ризики розвитку ВТЕ залишаються високими [5, 6, 7]. Втім, ще й досі немає консенсусу щодо оптимальної тривалості антикоагулянтної терапії, розпочатої в гострому періоді хвороби. Так, лише в березні 2022 року Міжнародним товариством тромбозів і гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) були опубліковані рекомендації щодо необхідності проведення заходів, спрямованих на профілактику тромботичних ускладнень після перенесеного COVID-19 [8]. Згідно з ними, продовження антикоагулянтної терапії, розпочатої в гострому періоді хвороби, рекомендується виключно особам із підвищеним сироватковим рівнем D-димеру більш як удвічі на момент виписки зі стаціонару або за наявності факторів ризику розвитку ВТЕ в анамнезі. Тривалість такого лікування повинна складати ще близько 35 днів після завершення гострого періоду хвороби, а препаратом вибору є прямиий оральний антикоагулянт ривароксабан. Втім, оскільки вище описана рекомендація була сформульована за даними лише одного рандомізованого контрольованого дослідження, вона визнана слабкою та такою, що має помірний рівень доказовості [9].

Натомість, згідно з клінічним протоколом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», на 2024 рік профілактичне застосування антикоагулянтів, зокрема низькомолекулярних гепаринів рекомендовано без виключення всім хворим після виписки зі стаціонару, а його тривалість залежить від наявності у хворих факторів ризику розвитку тромбозів і становить 2 або 4 тижня відповідно [10]. Проте в період проведення даного дослідження рекомендації МОЗ України ще випрацьовувалися і постійно змінювалися. Відсутність широкомасштабних рандомізованих досліджень у перші роки пандемії COVID-19 зумовила широку варіабельність думок щодо застосування антикоагулянтів у після-гострому періоді хвороби.

Саме тому одним з актуальних завдань є обґрунтування тривалості антикоагулянтної терапії, особливо для пацієнтів, що перенесли гострий період хвороби тяжкого або критичного перебігу.

Мета: встановити доцільність призначення антикоагулянтної терапії хворим, що перенесли тяжкий або критичний перебіг COVID-19, після завершення стаціонарного лікування.

Огляд літератури

Поширеність венозних і артеріальних тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19 в гострий період захворювання вивчалась у низці досліджень. Згідно з даними мета-аналізу, опублікованого у 2020 році, ВТЕ виявляються у 14 % хворих із тяжким або критичним перебігом COVID-19, зокрема у 7,9 % пацієнтів із тяжким та у 22,7 % – із критичним перебігом хвороби [11]. Водночас фактична частота ВТЕ може бути недооціненою, оскільки диференційна діагностика ТЕЛА та погресування дихальної недостатності на тлі пневмонії, асоційованої з COVID-19, часто ускладнена. Так, у німецькому дослідженні, заснованому на результатах автопсії осіб, які померли від COVID-19, венозний тромбоз було виявлено у 58 % випадків, при цьому за життя ВТЕ не підозрювали. У 4 з 12 випадків ТЕЛА стала безпосередньою причиною смерті [12]. Інше автопсійне дослідження продемонструвало наявність тромбозу дрібних і середніх гілок легеневої артерій у всіх 11 обстежених пацієнтів [13].

Відомо, що тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії незалежно від етіологічного чинника асоціюється з розвитком гіперкоагуляційного стану [14]. Зокрема, при пневмококовій пневмонії ризик виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ) та ТЕЛА підвищується у 1,78 раза (95 % ДІ: 1,39–2,28) і 1,97 раза (95 % ДІ: 1,43–2,72) відповідно порівняно з контрольною групою з урахуванням віку, статі та супутніх захворювань [15]. Однак при пневмонії, асоційованій з COVID-19, ризики ВТЕ є значно вищими і становлять 5,94 (95 % ДІ: 3,91–10,09) для тяжких та 2,79 (95 % ДІ: 1,43–5,60) для нетяжких випадків. При цьому корекцію проводили з урахуванням віку та статі, але без поправки на наявність супутньої патології [16].

Підвищені ризики ВТЕ зберігаються і в після-гострому періоді хвороби. За результатами епідеміологічного дослідження, пацієнти, які перенесли COVID-19, мають вищу частоту виникнення ТГВ порівняно з особами, що, за даними медичної документації, не хворіли на цю інфекцію. При цьому ризик венозних тромбозів після COVID-19 є підвищеним

навіть у пацієнтів, які перенесли легкий або середньо-тяжкий перебіг COVID-19 без потреби в госпіталізації [17]. Таким чином, підвищена схильність до тромбоутворення, імовірно, викликана саме особливостями патогенезу коронавірусної інфекції, а не тривалою іммобілізацією в умовах стаціонару. Найбільш поширеним тромботичним ускладненням у осіб після COVID-19 є ТЕЛА з ураженням дрібних гілок на сегментарному та субсегментарному рівнях [18].

На сьогодні опубліковані результати двох рандомізованих клінічних досліджень, присвячених даній проблематиці. У дослідженні MICHELLE взяли участь 320 осіб, з яких 160 отримували ривароксабан у дозуванні 10 мг на добу, а інші 160 – плацебо [19]. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були госпіталізація з приводу тяжкого або критичного перебігу COVID-19 протягом щонайменше 3 днів, а також наявність фактори ризику розвитку ВТЕ (кількість балів за шкалою IMPROVE або IMPROVEDD ≥ 4). Зниження кількості ВТЕ у після-гострому періоді COVID-19 було статистично достовірним, незважаючи на низьку кількість хворих (relative risk = 0,33, 95% ДІ 0,12–0,90; p = 0,029).

Ключовою особливістю другого проведеного дослідження, АСТІВ-4А, було те, що критерії включення не передбачали обов'язкової наявності у пацієнтів факторів ризику розвитку ВТЕ [20]. Одним із завдань роботи стало оцінювання потенційного позитивного впливу призначення антикоагулянтної терапії (апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу протягом 30 днів) після виписки зі стаціонару у пацієнтів, які перенесли тяжкий або критичний перебіг COVID-19, на перебіг після-гострого періоду захворювання. Запланований обсяг вибірки становив 5000 осіб. Проте після включення 1217 пацієнтів дослідження було достроково припинене через значно повільніші темпи набору учасників та істотно нижчу частоту ВТЕ, ніж очікувалося при розрахунку вибірки. Отримані результати не продемонстрували переваг застосування апіксабану у профілактичних дозах для всіх пацієнтів із тяжким або критичним перебігом гострої фази COVID-19, однак ці висновки не можуть вважатися остаточними через недостатню статистичну потужність дослідження.

Отже, дефіцит переконливих доказів щодо ефективності антикоагулянтної терапії у пацієнтів, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, у ранньому після-гострому періоді захворювання, зумовлює необхідність подальших наукових досліджень. Зокрема, актуальним є вивчен-

ня доцільності та показань до призначення антикоагулянтів у після-гострому періоді COVID-19, а також визначення оптимальних строків їх застосування.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 49 осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 з вересня 2021-го по грудень 2022 року та на момент обстеження перебували в після-гострому періоді хвороби. Усі вони склали основну групу (вік — 59,0 (47,0; 66,0) роки, чоловіків — 26 (53,1 %), жінок — 23 (46,9 %)).

На момент первинного огляду у після-гострому періоді (на 45,0 (35,0; 60,0) день від появи перших симптомів COVID-19) усі обстежені нами пацієнти мали симптоми, що маніфестували у гострому періоді хвороби та усе ще продовжували спостерігатися. Був проведений збір скарг та даних анамнезу стосовно особливостей гострого періоду хвороби: оцінені максимальна виразність задишки за шкалою mMRC; мінімальний рівень насиченості крові киснем (за показником SpO₂); максимальні відхилення від норми рівнів тромбоцитів у периферичній крові; максимально підвищені сироваткові рівні С-реактивного протеїну (СРП), D-димеру й фібриногену; режими застосування антикоагулянтної терапії. На підставі даних, що були отримані при проведенні аналізу медичної документації, була підрахована кількість балів за шкалами Padua та IMPROVEDD у гострому періоді хвороби [21, 22]. На момент обстеження хворих у після-гострому періоді були оцінені дані об'єктивного статусу, індекс маси тіла (ІМТ), рівень SpO₂, лабораторні показники (кількість лейкоцитів і тромбоцитів, рівні СРП, D-димеру і фібриногену), інформація стосовно прийому антикоагулянтної терапії.

У подальшому щомісяця за допомогою засобів телекомунікації оцінювали статус пацієнтів щодо випадків ВТЕ; дослідження проводили до 180 (162,5; 190,0) дня від появи перших симптомів COVID-19. У разі розвитку клінічних проявів ВТЕ, зокрема ТЕЛА, подальша діагностика й лікування хворих відбувалися згідно з клінічною настановою Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України «Тромбоемболія легеневої артерії» [23].

Формування діагнозу COVID-19 та визначення тяжкості перебігу хвороби здійснювали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [10]. Згідно з рекомендаціями NICE, гострий період COVID-19 трактувався

як час від появи перших симптомів до 28 днів, після чого розпочинався підгострий період COVID-19, що тривав до завершення 12 тижнів [24].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік понад 18 років; клініко-рентгенологічно підтверджений діагноз негоспітальної пневмонії на тлі COVID-19; інформована згода пацієнта взяти участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, ВТЕ в анамнезі та на момент залучення до дослідження, цукровий діабет, клінічно значущі порушення серцевого ритму та провідності, хронічна серцева недостатність стадії С або D, печінкова недостатність, ниркова недостатність зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв, онкологічні захворювання, туберкульоз, ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити та протезування кульшового або колінного суглобів в анамнезі.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення «Prism 10» («GraphPad Software», Boston, США, серійний номер GPS-2916383-TBVW-5D290) з використанням непараметричних статистичних методів (розрахунок медіани (Me), інтерквартильного розмаху (25 %; 75 %), тест Манна-Уїтні, тест χ^2 з поправкою Йейтса) [25].

Оцінювання ризику розвитку ВТЕ здійснювали за допомогою процедури доживання методом Каплана-Майєра з побудовою кривих виживаності (Kaplan-Meier method), що характеризують частоту

розвитку ВТЕ протягом періоду спостереження. В якості часу спостереження для кожного хворого використовували часовий інтервал між першим та 180-м днем від появи клінічних проявів COVID-19 або інтервал між першим днем від появи клінічних проявів COVID-19 та днем розвитку ВТЕ. Для оцінки достовірності різниці в ризику розвитку ВТЕ застосовували лог-ранговий тест (log-rank test) з поправкою Йейтса на безперервність, коефіцієнт ризику (Hazard ratio (HR)) та довірчий інтервал (ДІ) [26].

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) приймалося за < 5% (p < 0,05) [25, 26].

Результати дослідження

Як показало проведене нами дослідження, із 49 обстежених нами осіб у після-гострому періоді хвороби 8 осіб припинили прийом препаратів на етапі виписки стаціонару (на 26,0 (22,0; 28,0) день від початку хвороби) і склали підгрупу 1 (чоловіків — 3 (37,5 %), жінок — 5 (62,5 %), вік — 59,0 (49,8; 64,0) років. Натомість, 41 (83,7 %) пацієнт продовжував отримувати антикоагулянти, розпочаті в гострому періоді хвороби, зокрема, пероральний антикоагулянт ривароксабан у дозуванні 20 мг щоденно, до 70,0 (60,0; 100,0) дня від початку хвороби. Ці хворі склали підгрупу 2 (чоловіків — 23 (56,1 %), жінок — 18 (43,9 %) — жіночої, вік — 59,0 (47,0; 67,0) років). Підгрупи були співставними за віком і статтю.

Слід зазначити, що всі хворі підгрупи 1 хворіли на COVID-19 восени 2021 року, коли рекомендації щодо продовження антикоагулянтної терапії після виписки

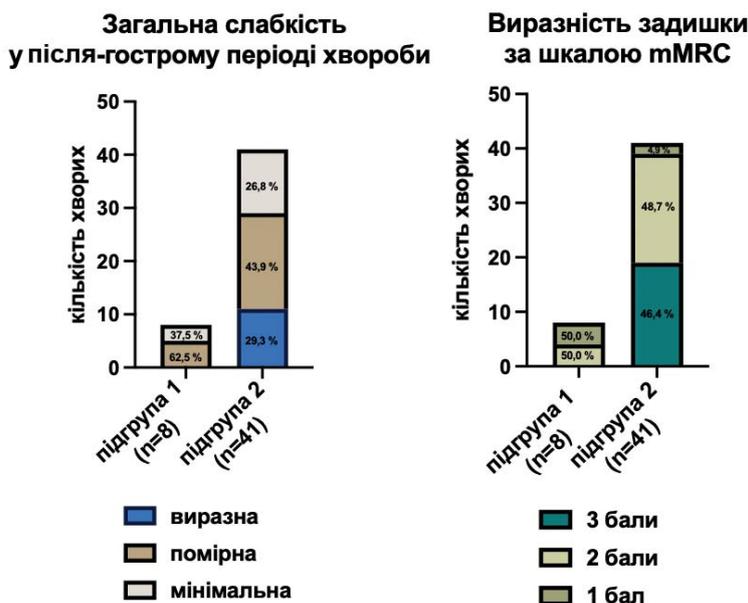


Рис. 1. Структура скарг оглянутих хворих у після-гострому періоді COVID-19.

зі стаціонару ще не були випрацьовані, тоді як серед хворих підгрупи 2 є як ті, що перенесли гострий період COVID-19 восени 2021 року, так і ті, хто хворів впродовж 2022 року, коли важливість продовження антикоагулянтної терапії вже була більш зрозумілою.

На момент первинного огляду у після-гострому періоді хвороби суб'єктивний стан пацієнтів підгрупи 2 був переважно більш тяжким порівняно з підгрупою 1. Зокрема, загальна слабкість у хворих з підгрупи 1 була виражена мінімально або помірно, тоді як більш ніж чверть хворих з підгрупи 2 скаржилися на виразну загальну слабкість. Також у хворих з підгрупи 2 достовірно більшою була задишка за шкалою mMRC ($p < 0,01$) (рис. 1).

Аналіз показників об'єктивного статусу в після-гострому періоді COVID-19 представлений в таблиці 1. Для пацієнтів підгрупи 2 характерною була більша гетерогенність клінічних показників: так, рівень SpO_2 у підгрупі 2 варіювався від 89 % до 98 % і був зниженим (< 95 %) у 16 (39,0 %) хворих,

тоді як у підгрупі 1 рівень SpO_2 знаходився в межах норми (>95 %) у всіх 8 (100,0 %) осіб.

Щодо лабораторних показників, хоча варіабельність рівнів СРП і D-димеру була більшою у підгрупі 2 порівняно з підгрупою 1, проте достовірної різниці між групами не було відмічено.

Перебіг гострого періоду COVID-19 у осіб підгруп 1 і 2 також відрізнявся. Так, у підгрупі 1 всі 8 (100,0 %) осіб перенесли гострий період хвороби тяжкого перебігу, тоді як у підгрупі 2 26 (63,4 %) пацієнтів перенесли гострий період COVID-19 тяжкого перебігу, а 15 (36,6 %) – критичного. У хворих підгрупи 2 дихальна недостатність була більш тяжкою, більш виразним був і процес запалення (за рівнем СРП). Зазначимо також, що ризики розвитку ВТЕ за шкалою Padua у гострому періоді хвороби були підвищеними (≥ 4 бали) у всіх хворих обох підгруп, за шкалою IMPROVEDD (≥ 2 бали) – у більшості хворих обох підгруп (34 (83,0 %) осіб підгрупи 1 і 6 (75,0 %) підгрупи 2). Показники представлені в табл. 2.

Таблиця 1. Показники об'єктивного статусу пацієнтів, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, у після-гострому періоді хвороби, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показник	Підгрупа 1	Підгрупа 2	p
		n = 8	n = 41	
1	ІМТ	26,4 (25,0; 28,3)	27,5 (25,8; 30,1)	0,41
2	ЧДР, за хвилину	16,0 (16,0; 16,5)	18,0 (16,0; 20,0)	0,04
3	ЧСС, за хвилину	83,0 (75,0; 86,5)	84,0 (78,0; 88,0)	0,49
4	САТ, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 140,0)	130,0 (130,0; 130,0)	0,88
5	ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 82,5)	80,0 (80,0; 80,0)	0,98
6	SpO_2 , %	95,5 (95,0; 97,0)	95,0 (94,0; 95,0)	0,02
7	Кількість тромбоцитів, Г/л	260,0 (244,0; 283,0)	236,0 (189,0; 289,0)	0,65
8	Рівень СРП, мг/мл	3,5 (2,3; 4,0)	4,0 (3,0; 7,9)	0,25
9	Рівень D-димеру, мкг/л	385,0 (380,0; 419,0)	400,0 (235,0; 805,3)	0,93
10	Рівень фібриногену, г/л	3,2 (3,1; 3,5)	3,6 (2,9; 4,2)	0,48

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

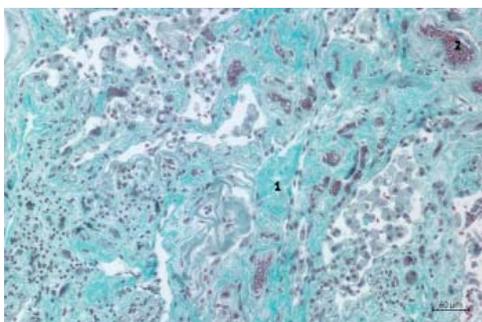
Таблиця 2. Показники анамнезу осіб основної групи, що характеризують перебіг гострого періоду COVID-19, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показник	Підгрупа 1	Підгрупа 2	p
		n = 8	n = 41	
1	SpO_2 , %	88,5 (81,5; 91,3)	77,0 (78,0; 82,0)	$< 0,01$
2	Кількість тромбоцитів, Г/л	185,5 (175,5; 369,5)	252,5 (158,5; 331,5)	0,86
3	Рівень СРП, мг/мл	13,0 (10,5; 27,0)	55,0 (24,0; 96,0)	$< 0,01$
4	Рівень D-димеру, мкг/л	707,5 (327,5; 789,2)	650,0 (400,0; 2474,0)	0,44
5	Рівень фібриногену, г/л	4,0 (3,6; 4,0)	4,0 (3,8; 4,1)	0,30
6	Індекс Padua, кількість балів	6,0 (6,0; 6,3)	6,0 (6,0; 7,0)	0,42
7	Індекс IMPROVEDD, кількість балів	2,0 (1,8; 2,5)	2,0 (2,0; 4,0)	0,14

Незважаючи на те, що перебіг гострого і після-гострого періодів COVID-19 у підгрупі 1 був більш легким порівняно з підгрупою 2, у підгрупі 2 частота ВТЕ була значно більшою: ТЕЛА були діагностовані у 5 (62,5 %) осіб підгрупи 1 і лише у 2-х (5,0 %) осіб підгрупи 2 ($p < 0,001$).

У підгрупі 1 клінічні ознаки ВТЕ виникли в період з 43-го по 60-й дні від початку COVID-19, зокрема, на 43-й, 47-й, 49-й, 53-й та 60-й дні від появи перших симптомів хвороби. Після виникнення симптомів пацієнти були госпіталізовані. У трьох випадках були діагностовані ТЕЛА дрібних гілок, у двох — ТЕЛА дрібних гілок з формуванням інфаркт-пневмонії. Згідно з поточними рекомендаціями МОЗ України [13], тромболізис цим хворим не був показаним, відповідно, вони отримували консервативне лікування низькомолекулярними гепаринами у високому дозуванні (0,8 мг еноксапарину підшкірно двічі на день). За період госпіталізації їхній стан покращився, вони були виписані з лікарні і після виписки продовжували отримувати пероральні антикоагулянти протягом тривалого часу.

Натомість, у підгрупі 2 обидва випадки ТЕЛА були діагностовані помертно, при проведенні патологоанатомічного розтину макроскопічно. Клінічні ознаки погіршення стану цих хворих виникли на 38-й і 75-й дні від появи перших симптомів COVID-19, вони були госпіталізовані внаслідок прогресуючої дихальної недостатності, проте, незважаючи на патогенетичне лікування (киснева терапія, глюкокортикоїди, низькомолекулярні гепарини у високому дозуванні (0,8 мг еноксапарину підшкірно двічі на день), їхній стан продовжував погіршуватися і на 45-й та 82-й день хвороби вони померли. При проведенні патологоанатомічного розтину хворих привернули увагу явища фіброзу легень, що формується, який був особливо вираженим у хворо-



Примітки: 1 — фіброз легеневої тканини, 2 — капілярний застій.

Рис. 2. Мікропрепарат легень померлого О. на 75-й день від початку COVID-19. Забарвлення трихромом.

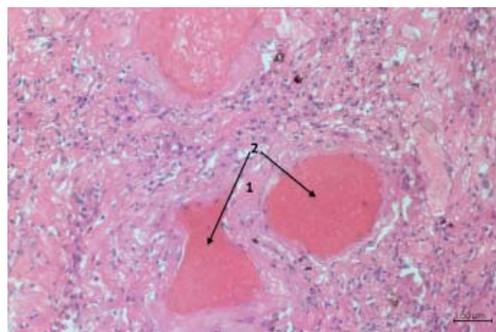
го О. (рис. 2), а також наявність гіалінових тромбів в циркуляторному руслі у хворого Г. (рис. 3).

За побудованими нами кривими Каплан-Мейера було встановлено достовірне підвищення ризику розвитку ВТЕ у осіб, що отримували антикоагулянти лише в гострому періоді COVID-19, порівняно з тими, хто продовжував отримувати антикоагулянти і в після-гострому періоді хвороби (HR=17,4 (95 % ДІ 1,9 — 62,0), log-rank test $< 0,001$). (рис. 4).

Нижче наводимо клінічний випадок, що демонструє розвиток ТЕЛА дрібних гілок у хворого, що не отримував антикоагулянтну терапію у після-гострому періоді COVID-19.

Пацієнт Т., 49 років, звернувся до приймального відділення лікарні зі скаргами на задишку при легкому фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38 °С, біль в грудній клітці, кашель з виділенням мокротиння з прожилками крові. Поточне погіршення стану 2 дні тому.

З анамнезу хвороби. За 40 днів до появи вищевказаних симптомів захворів на COVID-19; на 5-й день



Примітки: 1 – фіброз легеневої тканини, 2 – гіалінові тромби.

Рис. 3. Мікропрепарат легень померлого Г. на 45-й день від початку COVID-19. Забарвлення гематоксилином та еозином.

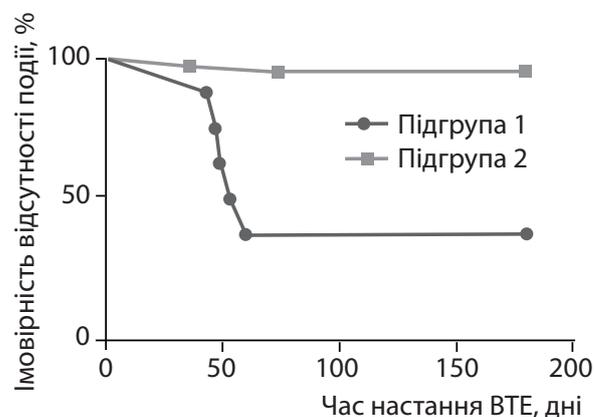


Рис. 4. Кумулятивна частота розвитку ВТЕ в після-гострому періоді у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19.



Рис. 5. Інфаркт-пневмонія верхньої частки правої легені у хворого Т., 49 років, на 47-й день від початку COVID-19.

хвороби у зв'язку з дихальною недостатністю був госпіталізований до терапевтичного відділення з діагнозом «COVID-19, тяжкий перебіг, ускладнений двобічною полісегментарною пневмонією, дихальна недостатність 2 ступеня». На фоні призначеного лікування (киснева терапія, глюкокортикоїди, антикоагулянтні препарати) його стан стабілізувався. Після завершення стаціонарного лікування хворому був рекомендований прийом клопідогреля 75 мг щоденно протягом місяця.

На 33-й день хвороби пацієнт був оглянутий в клініці кафедри медичного університету зі скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні (2 бали за шкалою mMRC), його загальний стан і результати лабораторних методів обстеження на момент огляду на 33-й день хвороби були задовільними.

Об'єктивний статус на 40-й день від початку COVID-19: ЧДР 20 за хвилину. SpO₂ 93 %. Тони серця приглушені, тахікардія. ЧСС 110 за хвилину. АТ 110/70 мм рт. ст.

Лабораторні показники на 40-й день хвороби: кількість тромбоцитів — 303 Г/л, рівень СРП — 94 мг/мл, рівень D-димеру — 1540 мг/мл, рівень фібриногену — 7,3 Г/л.

КТ-ангіографія на 47-й день хвороби: КТ-ознаки тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії правої легені з розвитком правобічної інфаркт-пневмонії верхньої частки (рис. 5).

Внаслідок проведеного лікування стан пацієнта значно покращився, пацієнт був виписаний із лікарні з рекомендацією тривалого прийому пероральних антикоагулянтів (ривароксабан 20 мг).

Висновки

У хворих, що не отримують антикоагулянти у після-гострому періоді COVID-19, ризик ВТЕ у осіб є підвищеним у 17 разів порівняно з хворими, що отримують антикоагулянти як в гострому, так і в після-гострому періоді хвороби.

Пацієнти, що перенесли гострий період COVID-19 тяжкого або критичного перебігу, мають отримувати антикоагулянти не тільки в гострому, але й у після-гострому періодах хвороби, незалежно від клініко-лабораторних показників, що характеризують перебіг гострого і після-гострого періоду COVID-19 (виразність дихальної недостатності та лабораторні показники).

RATIONALE FOR ANTICOAGULATION USE IN POST-ACUTE COVID-19

T. Pertseva¹, L. Konopkina¹, N. Habshydzhe², O. Myronenko¹, Y. Huba¹, M. Krykhtina¹, K. Rybalka¹, L. Botvinikova¹

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Abstract. Given that thrombotic inflammation is the core pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19), current clinical guidelines recommend anticoagulant therapy for all hospitalized COVID-19 patients. However, indications for continuing anticoagulant therapy after discharge remain uncertain.

The aim of the study was to determine the rationale for anticoagulant therapy in patients who survived severe or critical COVID-19, after hospitalization.

Materials and Methods. The study included 49 individuals (age: 59.0 (47.0; 66.0) years; 26 (53.1 %) males and 23 (46.9 %) females) who had recovered from severe or critical community-acquired pneumonia associated with COVID-19. The evaluation was conducted on day 45.0 (35.0; 65.0) from the onset of the first COVID-19 symptoms. The examination included medical history and symptom assessment, review of medical records, physical examination, pulse oximetry (SpO₂), and laboratory tests (C-reactive protein (CRP), D-dimer, platelet count). Patients were followed up to day 180.0 (162.5; 190.0) from the onset of symptoms. The statistical method used was the Kaplan-Meier survival analysis with the construction of survival curves.

Results. Subgroup 1 consisted of 8 (16.3 %) patients (anticoagulant intake limited to the hospitalization period), and subgroup 2 — of 41 (83.7 %) patients (anticoagulant therapy continued after hospital discharge). The clinical course during the acute and early post-acute periods in subgroup 1 was more favorable compared to subgroup 2, as assessed by SpO₂ levels in the acute and post-acute periods, CRP levels in the acute period, and the severity of dyspnea in the post-acute period (p < 0.05). Venous throm-

boembolism in the early post-acute period was diagnosed in 5 (62.5 %) patients from subgroup 1 and in only 2 (5.0 %) patients from subgroup 2. A significant increase in the risk of VTE development was established for subgroup 1 compared to subgroup 2 (HR = 17.4 (95% CI 1.9–62.0), log-rank test $p < 0.001$).

Conclusions. Patients after severe or critical COVID-19 should receive anticoagulants not only in the acute phase but also during the post-acute period of the disease, regardless of clinical and laboratory parameters characterizing the course of the acute and post-acute COVID-19 periods (severity of respiratory failure and laboratory markers).

Key words: coronavirus disease, COVID-19, pulmonary embolism, anticoagulants.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на викори стання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування респіраторних захворювань і їх ускладнень, розробка сучасних підходів до корекції та профілактики», No держреєстрації 0118U006020.

Ethics Declaration. During data collection, analysis, and publication, patient confidentiality was ensured. All patients provided voluntary written consent for the use of their data in the scientific publication.

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

Funding. This article was prepared in accordance with the research plan of the Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University: "Optimization of diagnosis and treatment of respiratory diseases and their complications, development of modern approaches to correction and prevention", State Registration No. 0118U006020.

REFERENCES

1. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > About [Dashboard]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/about>.
2. Feshchenko YI, Golubovska OA., Dziublyk AY, Gavrysyuk VK, et al. Pulmonary disease in COVID-19. Ukr. Pulmonol. J. 2021;1:5–14. DOI: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14>.
3. Pertseva TA, Bielosludtseva KO, Kirieieva TV, et al. Community-acquired pneumonia on the background of coronavirus disease (COVID-19): principles of diagnostics and determination of risk factors of pathological process aggravation. Medical perspectives. 2020;27(1):24-33. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254318>.
4. Mirsadrae S, Gorog DA, Mahon CF, et al. Prevalence of thrombotic complications in ICU-treated patients with coronavirus disease 2019 detected with systematic CT scanning. Crit Care Med 2021;49:804–815. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004890>.
5. Feshchenko YI, Opanasenko MS, Liskina IV, Bilokon SM, et al. Lung lever after COVID-19: clinical-X-ray, surgical and morphological characteristics. Infusion & Chemotherapy. 2022;1;7-15. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-1-7-15>.
6. Jennifer K, Shirley SBD, Avi P, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 infecti on. Med Rep. 2023;31:102097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.102097>.
7. Agudo M, Moura P, Santos F, Robalo C, Carvalho A, Serra S. Pulmonary Embolism of COVID-19: A Year of Reflection. Cureus. 2023;15(6):e40638. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.40638>.
8. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. J Thromb Haemost. 2022 Oct;20(10):2214-2225. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15808>.
9. Ramacciotti E, Barile Agati L., Calderaro D., et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022;399:50–59.
10. Pro zatverdzhennya protokolu «Nadannya medychnoyi dopomogy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19). Nakaz MOZ Ukrainy No 762 vid 02.04.2020 (About the approval of clinical protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)». Order of the Ministry of Health of Ukraine No 762 dated 02.04.2020). Kyiv. 2020;63.
11. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(7):1178-1191. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
12. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-277. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
13. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. Ann Intern Med. 2020;173(5):350-361. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
14. Pertseva T, Kireieieva T, Krykhtina M, et al. Diagnostic role of systemic inflammation, blood coagulation and padua prediction score in lung thrombosis risk estimation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Wiad Lek. 2019;72(2):149-53.
15. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, et al. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. Respirology. 2015;20(5):799-804. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12501>.
16. Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. J Thromb Haemost. 2021;19(4):1038-48. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15261>.
17. Jennifer K, Shirley SBD, Avi P, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. Prev Med Rep. 2023;31:102097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.102097>.
18. Agudo M, Moura P, Santos F, Robalo C, Carvalho A, Serra S. Pulmonary Embolism of COVID-19: A Year of Reflection. Cureus. 2023;15(6):e40638. Published 2023 Jun 19. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.40638>.
19. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022 Jan 1;399(10319):50-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8).
20. Wang TY, Wahed AS, Morris A, Kreuziger LB, et al. Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. Annals of internal medicine, 176(4), 515–523. DOI: <https://doi.org/10.7326/M22-3350>.
21. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010 Nov; 8(11):2450-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>.
22. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, Hull RD, et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. TH Open. 2017 Jun 28;1(1):e56-e65. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603929>.
23. Netiazhenko VZ, Lishchysyna OM, Amosova KM, et al. Tromboemboliya legenevoyoj arteriyi, klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (Adapted evidence-based clinical guideline "Pulmonary embolism"). Kyiv: State expert center of the Ministry of Health of Ukraine. 2016;103.
24. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021; 9(2):129. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X).
25. Sullivan LM. Biostatistics for Population Health: A Primer. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2021. 432 p.
26. Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. Second edition. Petrie A (ed.). Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005; 157.

Цитування: Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Габшидзе НО, Мироненко ОВ, Губа ЮВ, Крихтіна МА, Рибалка КВ, Ботвінікова ЛА. Доцільність застосування антикоагулянтної терапії в після-гострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19). Астма та алергія. 2026;25(1):26–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-1-26-34.

Cited: Pertseva TO, Konopkina LI, Habshydzhe NO, Myronenko OV, Huba YV, Krykhtina MA, Rybalka KV, Botvinkova LA. Rationale for anticoagulation use in post-acute COVID-19. Asthma and allergy (Ukraine). 2026;25(1):26–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-1-26-34. Ukrainian.

Відомості про авторів

Т. О. Перцева

Академік Національної академії медичних наук України, професор, ректор Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3473-2288>

Л. І. Конопкіна

Професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-6501>

Н. О. Габшидзе*

Асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету, доктор філософії з медицини, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404.
E-mail: nata.syromiatnikova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9119-8786>

О. В. Мироненко

доцент кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3338>

Ю. В. Губа

Асистент кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2454-9367>

М. А. Крихтіна

Асистент кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-1580>

К. В. Рибалка

Асистент кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-5630>

Л. А. Ботвінікова

Асистент кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н., В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2347-6701>

Information about authors

T. Pertseva

Academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Rector of Dnipro State Medical University, MD, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

L. Konopkina

Professor, Head of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, MD, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

N. Habshydzhe

Assistant of Department of Internal Medicine I, Donetsk National Medical University, PhD Medical Sciences, 27 Pryvoksalna street, Lyman, Donetska oblast, Ukraine, 84404.

O. Myronenko

Associate Professor of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, PhD Medical Sciences, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

Y. Huba

Assistant of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, PhD Medical Sciences, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

M. Krykhtina

Assistant of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, PhD Medical Sciences, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

K. Rybalka

Assistant of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, PhD Medical Sciences, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

L. Botvinkova

Associate Professor of Internal Medicine I Department of Dnipro State Medical University, PhD Medical Sciences, 9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 05.01.2026 р.
Після доопрацювання / Revised: 27.02.2026 р.
Прийнято до друку / Accepted: 25.03.2026 р.