

УДК 616-08-039.57

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.10

EDN: KNTIDZ

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

© Рачеева Ю.В., Плешков В.В., Авчинникова Д.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Проведение комплексной оценки клинико-эпидемиологических данных амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией и влияния получаемой ими фармакотерапии на течение и длительность заболевания, вероятность госпитализации, развитие anosmia, степень поражения легких.

Методика. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 161 пациента ОГБУЗ «Поликлиника №6» города Смоленска, получавших амбулаторное лечение подтвержденного COVID-19 в период с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. С помощью критерия Кендалла проведен корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и приемом ряда лекарственных препаратов. Проведено сравнение назначений лекарственных препаратов пациентам с легким, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, осуществлена оценка достоверности различий с заданной доверительной вероятностью 95% с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (ϕ). Оценено влияние назначения ряда лекарственных препаратов на течение заболевания, вероятность развития anosmia, вероятность обширного поражения паренхимы легких, вероятность госпитализации после начала амбулаторного лечения.

Результаты. Противовирусный препарат «Арбидол», назальный спрей «Гриппферон», препараты витаминов С и D, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды и поливитаминные препараты не влияли на продолжительность COVID-19. Anosmia с одинаковой частотой встречалась у пациентов вне зависимости от приема препаратов витамина D, препаратов цинка, препарата «Арбидол», применения назального спрея «Гриппферон». Прием прямых оральных антикоагулянтов, препарата «Арбидол» не снижал вероятность госпитализации. Среди пациентов, получавших «Арбидол» и полоскавших горло растворами антисептиков, чаще отмечалось легкое течение COVID-19. Назначение антибактериальных препаратов, противовирусных препаратов «Арбидол», «Ингавирин», «Кагоцел», «Фавипиравир» не влияло на степень поражения легких.

Заключение. Полученные данные имеют значение для оценки эффективности и целесообразности применения упомянутых в исследовании лекарственных препаратов у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения, могут быть учтены и использованы в рамках дальнейшего совершенствования тактики амбулаторного лечения больных с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, лекарственная терапия, амбулаторное лечение, поражение легких, anosmia, осложнения COVID-19

**INTEGRATED ASSESSMENT OF CLINICAL DATA AND PHARMACOTHERAPY
IN OUTPATIENTS WITH COVID-19**

Racheeva Y.V., Pleshkov V.V., Avchinnikova D.A.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. The study was conducted to assess the clinical and epidemiologic evidence in outpatients with COVID-19 and influence of received pharmacotherapy on duration, severity of COVID-19, risk of anosmia, risk of hospitalization and grade of lungs lesion.

Methods. A retrospective analysis of medical records of 161 patients underwent out-patient treatment of verified COVID-19 on the basis of "Outpatient Department №6", Smolensk since September 2020 to October 2021 was performed. Using the Kendall correlation criterion, the interdependence of COVID-19 duration and intake of certain drugs with a given 95% confidence interval. The reliability of differences in

drugs prescriptions in patients with various COVID-19 clinical course with a given confidence interval of 95% was determined using the Fisher angular transformation coefficient (ϕ). The impact of certain drugs intake on COVID-19 clinical picture, risk of anosmia, risk of hospitalization and grade of lungs lesion was assessed.

Results. The intake of "Arbidol", ascorbic acid, vitamin D, antibiotics, polyvitamins, glucocorticoids and nasal spray "Grippferon" use had no impact on COVID-19 duration. Anosmia was found in outpatients with the same rate regardless of vitamin D, zinc, "Arbidol" intake and nasal spray "Grippferon" use. Direct oral anticoagulants and "Arbidol" prescription do not decrease the risk of hospitalization. Patients who received "Arbidol" and gargled with antiseptic solutions more often had a light clinical course of COVID-19. The intake of antibiotics, "Arbidol", "Ingavirin", "Kagocel", "Favipiravir" had no impact on the grade of lungs lesion.

Conclusions. Derived results of the research may be taken into consideration estimating an efficiency and suitability of mentioned drugs prescription to outpatients with COVID-19, may be used in further improvement of COVID-19 outpatients treatment strategy.

Keywords: COVID-19, pharmacotherapy, out-patient treatment, lungs lesion, anosmia, COVID-19 complications

Введение

Известно, что в условиях пандемии наибольшая нагрузка по выявлению и ведению пациентов с COVID-19 ложится на специалистов амбулаторно-поликлинического звена, так как около 80% пациентов имеют бессимптомное или легкое течение заболевания [8]. Амбулаторное звено играет важнейшую роль в обеспечении своевременной диагностики COVID-19, ведении пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции, назначении соответствующей фармакотерапии и профилактике осложнений.

Согласно ряду недавно проведенных исследований, социально-экономическое бремя коронавирусной инфекции несет глобальные медицинские и экономические последствия. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, существенная часть средств, выделенных в 2020 г. из государственного бюджета на здравоохранение, была распределена на такие медицинские расходы, как затраты на оплату законченного случая COVID-19, составлявшие для легкой формы – 60 000 рублей, среднетяжелой – 140 000 рублей, для тяжелой – 202 000 рублей; среди немедицинских – на выплаты по временной нетрудоспособности (ВН) – около 6,28 млрд. рублей [4].

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным обеспечение специалистов поликлинического звена современными алгоритмами ведения амбулаторных больных с COVID-19, подразумевающими назначение лекарственных препаратов (ЛП) с доказанной эффективностью с целью предотвращения тяжелого течения и осложнений COVID-19, уменьшения длительности течения заболевания и утраты трудоспособности, профилактики снижения качества жизни после перенесенной коронавирусной инфекции в связи с развитием anosmia и других осложнений.

Цель: провести анализ особенностей клинического течения коронавирусной инфекции при лечении в амбулаторных условиях, оценить влияние получаемой пациентами фармакотерапии на тяжесть заболевания и его длительность, вероятность госпитализации, развитие anosmia, предотвращение обширного поражения легких.

Методика

В исследовании принял участие 161 пациент ОГБУЗ «Поликлиника №6» города Смоленска, получавший амбулаторное лечение подтвержденного COVID-19 в период с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г., из них 99 (61,49%) женщины и 62 (38,51%) мужчины. Медиана значений возраста пациентов составила 47 лет (max 81 год, min 18 лет).

Из всей выборочной совокупности у 121 (75,15%) пациента диагностирован COVID-19 легкой степени тяжести, у 27 (16,77%) пациентов – COVID-19 среднетяжелого течения, у 5 (3,11%) пациентов – COVID-19 тяжелого течения. Оставшиеся 8 (4,96%) пациентов не имели в медицинской карте амбулаторного больного результатов лабораторного подтверждения COVID-19 методом ПЦР, однако у них имелась характерная для COVID-19 клиническая картина и рентгенологическое подтверждение диагноза (компьютерная томография (КТ) или обзорная

рентгенография органов грудной клетки (ОГК)) с типичной для COVID-19 морфологией изменений в легких с разной степенью выраженности поражения легочной паренхимы.

Амбулаторное лечение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными на момент проведения исследования методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения РФ версий 8-14.

Работа с полученными данными осуществлялась в табличном редакторе Microsoft Excel 2019 с использованием программы анализа данных AtteStat 12.0.5. Все данные, имевшие отличное от нормального распределение (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке с использованием методов из области непараметрической статистики. С помощью критерия Кендалла проведен корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и назначением различных лекарственных препаратов (ЛП). В ходе сравнения назначений ЛП пациентам с легким течением COVID-19 (121 пациент) и назначений ЛП пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (35 пациентов) осуществлена оценка достоверности различий в назначениях с заданной доверительной вероятностью 95% с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (ϕ): оценено влияние назначения различных ЛП на течение заболевания, развитие аносмии, вероятность обширного поражения паренхимы легких и госпитализации после начала амбулаторного лечения.

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии показал, что 58 (36,02%) пациентов имели в медицинской карте амбулаторного больного записи о сопутствующих заболеваниях, среди которых большинство составляли заболевания сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем. У 7 (4,34%) пациентов в медицинской карте амбулаторного больного в качестве сопутствующего заболевания были указаны избыточная масса тела (ИМТ) или ожирение I и II степени, 5 (3,11%) из них были госпитализированы и продолжили лечение COVID-19 в стационарных условиях. У 100% пациентов с тяжелым течением COVID-19 имелась сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) 2-3 стадий, аритмия).

При сборе эпидемиологического анамнеза 33 (20,49%) пациента указали на продолжительный тесный контакт с людьми, имевшими лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19, чаще всего на работе и дома.

Медиана значений продолжительности заболевания составила 15 дней (max 66 дней, min 4 дня). Листок ВН открыл 101 (62,73%) пациент, медиана значений длительности временной нетрудоспособности больных составила 22 дня (max 88 дней, min 8 дней).

Таблица 1. Распределение пациентов выборочной совокупности в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатели	Пациенты с легким течением (n=121)	Пациенты со среднетяжелым течением (n=27)	Пациенты с тяжелым течением (n=5)
Медиана значений возраста, лет	42	51	61
Медиана значений продолжительности заболевания и лечения, дней	15	19	28
Доля госпитализированных	4,13%	40,74%	80%
Доля пациентов с выполненной компьютерной томографией органов грудной клетки	24,79%	66,66%	100%

Базовая лекарственная терапия амбулаторных пациентов включала противовирусные препараты («Арбидол», назальный спрей «Гриппферон», «Ингавирин», «Фавипиравир», «Кагоцел»), противовоспалительную терапию (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при подъемах температуры тела), витаминотерапию (назначение как препаратов отдельных витаминов, так и поливитаминных препаратов). В отдельных случаях пациентам с

сопутствующими хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем с первых дней амбулаторного лечения были назначены антибактериальные препараты (АБП), глюкокортикостероиды (ГКС), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Подробная структура назначений ЛП представлена на рис. 1.

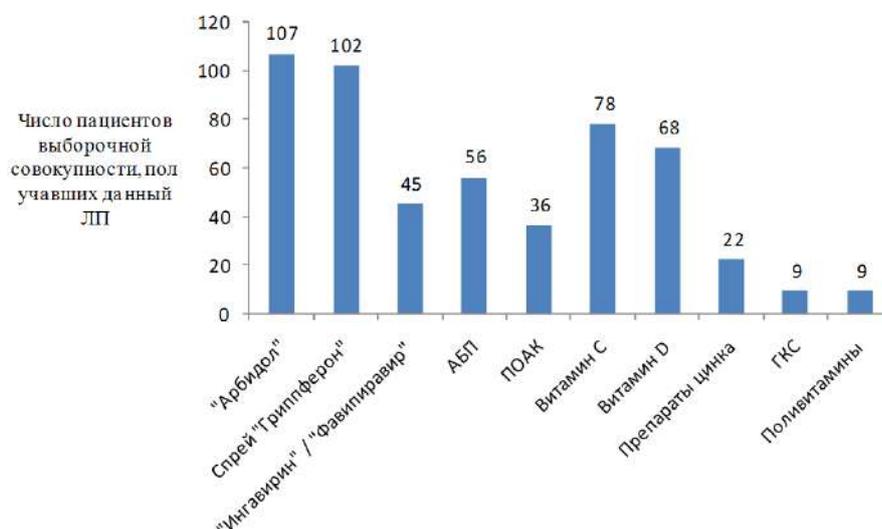


Рис. 1. Структура лекарственной терапии амбулаторных пациентов выборочной совокупности

Следует отметить, что некоторые ЛП были назначены врачами-терапевтами с несоблюдением рекомендованных дозировок, указанных в инструкции ЛП или в актуальных на момент лечения методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения РФ версий 8-14. Данные расхождения в дозах с высокой долей вероятности могли повлиять на результат лечения с приемом конкретного ЛП в указанной врачом дозировке, отразиться на фармакологическом эффекте ЛП и его переносимости пациентом. Вышесказанное было принято во внимание в ходе статистической обработки полученных данных, при анализе результатов и формулировании выводов исследования.

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа между продолжительностью заболевания и приемом препарата «Арбидол», использованием назального спрея «Гриппферон», приемом витамина С, витамина D, препаратов цинка, назначением АБП, ГКС и поливитаминовых препаратов.

Таблица 2. Корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и приемом назначенных лекарственных препаратов

Препараты	Назначенная дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
«Арбидол»	200 мг 4 раза в сутки	$\tau = -0,02; p \geq 0,05$
Назальный спрей «Гриппферон»	10000 МЕ в 1 мл	$\tau = -0,02; p \geq 0,05$
Препараты витамина С	500-1000 мг в сутки	$\tau = 0,05; p \geq 0,05$
Препараты витамина D	2000 МЕ в сутки	$\tau = 0,13; p \geq 0,05$
Препараты цинка	20-80 мг в сутки	$\tau = 0,12; p \geq 0,05$
Антибактериальные препараты	«Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки	$\tau = 0,11; p \geq 0,05$
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон 20-50 мг в сутки, преднизолон 20-50 мг в сутки	$\tau = 0,09; p \geq 0,05$
Поливитаминовые препараты	«Компливит» 1 таблетка 1-2 раза в сутки, «Витрум» 1 таблетка 1 раз в сутки	$\tau = -0,007; p \geq 0,05$

Примечание: статистически значимых взаимосвязей не выявлено

Установлено, что среди пациентов, принимавших противовирусный препарат «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 (82 пациента) больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (15 пациентов) ($\varphi=1,91$; $p<0,05$). У пациентов, полоскавших горло растворами антисептиков («Мирамистин», раствор фурациллина и др.) 3-4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 (81 пациент) больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (6 пациентов) ($\varphi=22,05$; $p<0,05$).

Жалобы на частичную или полную потерю обоняния предъявляли 38 (23,61%) пациентов, из них 4 (2,48%) пациента также отметили потерю вкусовых ощущений. Аносмия чаще отмечалась при легком течении COVID-19 (31 пациент), чем при среднетяжелом и тяжелом течении (7 пациентов) ($\varphi=13,92$; $p<0,05$).

В табл. 3 представлены результаты анализа влияния препаратов витамина D, препаратов цинка, назального спрея «Гриппферон» и препарата «Арбидол» на развитие полной или частичной потери обоняния.

Таблица 3. Влияние некоторых лекарственных препаратов на развитие аносмии

Назначенный лекарственный препарат	Общее число пациентов выборочной совокупности, получавших препарат	Число пациентов с аносмией, получавших препарат	Дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
Препараты витамина D	68 (42,23%)	19 (11,81%)	1000-2000 МЕ в сутки	$\varphi=1,29$; $p>0,05$
Препараты цинка	22 (13,66%)	5 (3,11%)	20-80 мг в сутки	$\varphi=0,04$; $p>0,05$
Назальный спрей «Гриппферон»	102 (63,35%)	25 (15,53%)	10000 МЕ в 1 мл	$\varphi=0,03$; $p>0,05$
«Арбидол»	107 (66,46%)	27 (16,77%)	200 мг 4 раза в сутки	$\varphi=0,24$; $p>0,05$

Примечание: прием данных лекарственных препаратов в указанной дозировке и кратности применения не предупреждает снижение или полную потерю обоняния

Таким образом, частичная или полная потеря обоняния с одинаковой частотой встречалась у пациентов выборочной совокупности вне зависимости от приема следующих ЛП: препаратов витамина D в дозировке 1000-2000 МЕ в сутки ($\varphi=1,29$; $p>0,05$); препаратов цинка в различных дозировках ($\varphi=0,04$; $p>0,05$); назального спрея «Гриппферон» 10000 МЕ в 1 мл ($\varphi=0,03$; $p>0,05$); противовирусного препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки ($\varphi=0,24$; $p>0,05$).

АБП различных групп – пенициллинового ряда, фторхинолоны, цефалоспорины – были назначены 56 (34,78%) пациентам с первых дней манифестации COVID-19. Чаще всего пациентам в течение первых 5 суток от начала заболевания назначались следующие АБП: ингибиторозащищенные пенициллины (ИЗП) – «Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; макролиды – азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; фторхинолоны – 3-его поколения: левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефалоспорины – 3-его поколения: цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки. Среди принимавших АБП пациентов доля больных с легким течением COVID-19 больше, чем среди не принимавших АБП ($\varphi=7,61$; $p<0,05$). Назначение АБП с первых дней заболевания в ходе амбулаторного лечения не влияло на степень поражения легких и развитие легочных осложнений COVID-19 ($\varphi=3,05$; $p>0,05$).

Прямые оральные антикоагулянты аписабан («Эликвис» в дозировке 2,5-5 мг 1-2 раза в сутки), ривароксабан («Ксарелто» в дозировке 10 мг 1-2 раза в сутки) были назначены 36 пациентам (22,36%). ПОАК с целью профилактики тромбобразования и сопутствующих осложнений существенно чаще назначались пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, чем пациентам с легким течением ($\varphi=3,98$; $p<0,05$). Назначение ПОАК чаще осуществлялось пациентам с КТ-подтвержденным поражением легких ($\varphi=8,33$; $p<0,05$). Выяснено, что начало приема ПОАК с первой недели заболевания не снижает вероятность госпитализации ($\varphi=1,54$; $p>0,05$).

КТ ОГК или обзорная рентгенография ОГК выполнены 55 (34,16%) пациентам, у 51 из них были выявлены КТ-признаки поражения бронхолегочной системы, вероятно вызванной COVID-19, с

разной степенью поражения паренхимы легких: у 37 (22,98%) пациентов были выявлены признаки незначительного поражения, соответствующие степени КТ-1, у 14 (8,69%) пациентов – признаки более массивного поражения легких, соответствующие степеням КТ-2, КТ-3 и КТ-4. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз, поражения клапанов сердца, АГ) при COVID-19 поражение легких наблюдается чаще, чем у пациентов без патологии ССС ($\varphi=6,93$; $p<0,05$).

В табл. 4 продемонстрировано влияние АБП, противовирусных препаратов «Арбидол», «Ингавирин», «Кагоцел», «Фавипиравир» на установленную рентгенологически степень поражения паренхимы легких.

Таблица 4. Оценка влияния лекарственных препаратов на степень поражения легких

Препараты	Назначенная дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
Антибактериальные препараты	«Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки	$\varphi=3,05$; $p>0,05$
«Арбидол»	200 мг 4 раза в день	$\varphi=1,12$; $p>0,05$
«Ингавирин»	90 мг 1 раз в день	
«Кагоцел»	12 мг 1-2 раза в день	
«Фавипиравир»	200 мг с приемом по схеме	

Примечание: прием упомянутых лекарственных препаратов в указанной дозировке при данной кратности применения не влияет на объем повреждения легких

В инфекционный госпиталь ОГБУЗ ГКБ №1 г. Смоленска были госпитализированы 20 (12,42%) пациентов, из них 15 женщин и 5 мужчин. Среди госпитализированных пациентов доля больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (15 пациентов) в три раза больше, чем доля пациентов с легким течением COVID-19 (5 пациентов) ($\varphi=4,05$; $p<0,05$). Доля больных с поражением легких в три раза больше (75%) среди госпитализированных пациентов, чем среди продолживших амбулаторное лечение (25,53%) пациентов ($\varphi=4,05$; $p<0,05$). Медиана значений возраста госпитализированных пациентов составила 53 года – на 6 лет больше медианы возраста пациентов всей выборочной совокупности. Назначение препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки не влияло на вероятность госпитализации ($\varphi=0,22$; $p>0,05$).

Своего рода «предиктором» госпитализации у продолживших лечение в инфекционном госпитале ОГБУЗ ГКБ №1 больных можно считать большее значение медианы возраста (53 года) в сравнении с амбулаторными пациентами выборочной совокупности (47 лет). Жалобы в начале амбулаторного лечения и данные физического обследования пациентов, в дальнейшем госпитализированных, не имели значимых особенностей. Повышение температуры тела (от 37,5°C и выше) отмечали в жалобах 12 (7,45%) пациентов, однако данный симптом не являлся патогномоничным для госпитализированных больных ($\varphi=0,26$; $p>0,05$). После стационарного лечения 4 (2,48%) пациента были взяты на диспансерный учет.

Обсуждение результатов исследования

С первых дней пандемии COVID-19 мировое медицинское сообщество начало проводить активный поиск эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции различной степени тяжести, предотвращения развития осложнений. Несмотря на огромный массив накопленных за время пандемии данных, клинических рекомендаций и гайдлайнов, ряд аспектов назначения лекарственной терапии пациентам с коронавирусной инфекцией, в особенности на амбулаторном этапе, остается неоднозначным.

Так, например, вопрос целесообразности назначения антибактериальных препаратов при коронавирусной инфекции остаётся дискуссионным. Отмечается, что несмотря на отсутствие показаний к назначению АБ терапии, более 90% амбулаторных больных получают АБП для лечения COVID-19, причем назначение основывается не на клинико-лабораторных данных, а на самом факте заболевания коронавирусной инфекцией и страхе оставить пациента без назначения; чаще всего используются препараты из группы защищенных аминопенициллинов, макролидов, респираторных фторхинолонов и цефалоспоринов [3].

Опубликованные на сегодняшний день данные не только не позволяют предполагать повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, получающих лечение в амбулаторных условиях, но и не дают основания для рутинного применения антитромботических средств в рамках стандартной терапии [5]. Между тем отдельные авторы полагают, что приём пероральных антикоагулянтов амбулаторными пациентами в соответствии с показаниями по сопутствующей патологии снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 7].

Имеется множество противоречивых данных и в отношении противовирусного препарата «Арбидол». Установлено, что в сочетании с симптоматической терапией прием «Арбидола» приводил к более быстрому регрессу лихорадки и кашля, ускорял выздоровление пациентов с COVID-19 [12]; способствовал ускорению элиминации вируса и снижению показателя летальности [23]; значительно повышал уровень сатурации периферической крови, снижал продолжительность госпитализации, улучшал КТ-картину органов грудной клетки [20]. В других работах «Арбидол» не превосходил традиционную поддерживающую терапию по результатам динамики КТ ОГК и скорости клинического выздоровления [19]; не сокращал время элиминации вируса и не снижал риск прогрессирования заболевания [16]; не оказывал существенного влияния на долю тяжелых случаев по сравнению с группой стандартного лечения, не имел преимуществ в отношении продолжительности пребывания в стационаре [18].

Представляет интерес протективное действие противовирусных препаратов на легкие в отношении потенциального снижения объема поражения легочной ткани на фоне приема данных препаратов. Благоприятное влияние фавипиравира на время элиминации вируса, а также лучшие данные КТ (91,43% по сравнению с 62,22%; $p=0,004$) и более высокие показатели улучшения при КТ ОГК были выявлено в исследовании Cai и др. [11]. Применение схемы «стандартная терапия + «Ингавирин» сокращало период достижения клинического улучшения у пациентов с верифицированным COVID-19 среднетяжелого течения, приводило к более быстрому достижению клинического улучшения, адекватного уровня сатурации и положительной интегральной клинической динамике [6]. В проведенном нами исследовании не было выявлено улучшения состояния легких на КТ ОГК на фоне приема фавипиравира и «Ингавирина».

Применение витаминов и биологически активных добавок активно обсуждается в научной литературе как для лечения COVID-19, профилактики тяжелого течения заболевания, так и в составе реабилитационной программы для пациентов с так называемым постковидным синдромом.

Иммунологические и клеточные эффекты витамина D, влияние на предотвращение развития такого жизнеугрожающего состояния как «цитокиновый шторм», возможность уменьшения риска заболеваемости, а также степень тяжести проявлений в условиях нормального уровня витамина D свидетельствуют о возможной эффективности его назначения для профилактики и лечения больных с коронавирусной инфекцией. Тем не менее, опубликованные научные материалы характеризуются крайне осторожными и неоднозначными высказываниями в отношении применения витамина D в клинической практике. Рекомендуется ежедневный пероральный прием витамина D₃ в дозе 5000 МЕ в течение 2 недель в связи с сокращением времени выздоровления при кашле и потере вкусовой чувствительности у пациентов с субоптимальным статусом витамина D и симптомами COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести. Полученные нами данные могут быть соотнесены с результатами рандомизированного контролируемого исследования Sabico et al., в котором не наблюдалось различий в продолжительности госпитализации между группами, принимавшими 5000 МЕ и 1000 МЕ витамина D₃ перорально [21]. Аналогичная картина наблюдается и в отношении витамина С. Американское исследование, включившее 214 амбулаторных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, ежедневно получавших 8000 мг аскорбиновой кислоты, было остановлено досрочно из-за неэффективности данного лечения по сравнению с плацебо [22]. Китайские исследователи напротив заявили об успешном применении высоких доз витамина С внутривенно (10 г в день при среднетяжелом течении и 20 г в день при тяжелом в течение 7-10 дней), благодаря которому продолжительность пребывания в больнице сократилась на 3-5 дней по сравнению с контрольной группой [13]. Суточная дозировка витамина С, получаемая амбулаторными пациентами изученной нами выборочной совокупности, не превышала 1 г в сутки и также не оказывала влияния на продолжительность заболевания.

Многими авторитетными зарубежными и российскими источниками рекомендуется назначение препаратов цинка пациентам с SARS-CoV-2 [22]. Сочетание сульфата цинка с ионофором цинка может повысить эффективность лечения пациентов с COVID-19 [10]; отмечается существенное улучшение объективных и симптоматических показателей уже после 1-го дня терапии высокими дозами цитрата цинка (23 мг элементарного цинка), глюконата цинка (23 мг) и ацетата цинка (15

мг) а также более быстрое выздоровление [15]. В осуществленном нами исследовании не было выявлено сокращения продолжительности заболевания у амбулаторных пациентов с диагнозом COVID-19 при применении глюконата цинка (50 мг) по сравнению со стандартным лечением.

Имеющиеся литературные данные отмечают высокую частоту развития anosмии у амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19 [24]. При развитии anosмии рекомендуется проведение у пациентов обонятельных тренингов с одорантами, отмечается положительный эффект препаратов цинка [2]. Имеются исследования, указывающие на потенциальную эффективность витамина D для восстановления обонятельной функции и вкусового восприятия, однако, сами авторы указывают на необходимость увеличения объема выборочной совокупности и проведения более масштабных испытаний [14, 17]. Данных о благоприятном влиянии препаратов «Арбидол» и «Гриппферон» на восстановление обонятельной функции не найдено.

Эффективность местного применения четвертичных аммониевых соединений, в частности, препарата «Мирамистин» при SARS-CoV-2, на которую указывают некоторые фармацевтические обзоры [9], обосновывает полученную нами большую долю случаев легкого течения COVID-19 у пациентов, полоскавших горло раствором антисептика «Мирамистин» 3-4 раза в сутки.

Выводы

1. Медиана значений продолжительности заболевания составила 15 дней; медиана значений длительности ВН больных – 22 дня.
2. На продолжительность заболевания не влиял прием препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки, препаратов витамина С в дозировке 500-1000 мг в сутки, препаратов витамина D в дозировке 2000 мг в сутки, препаратов цинка в дозировке 20-80 мг в сутки, АБП, ГКС и поливитаминных препаратов, использование назального спрея «Гриппферон».
3. Аносмия чаще отмечалась при легком течении COVID-19; частичная или полная потеря обоняния с одинаковой частотой встречалась вне зависимости от приема препаратов витамина D в дозировке 1000-2000 МЕ в сутки, препаратов цинка в различных дозировках, противовирусного препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг 4 раза в сутки и применения назального спрея «Гриппферон» 10000 МЕ в 1 мл.
4. При приеме препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг 4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 больше, чем случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19; при полоскании горла растворами антисептиков «Мирамистин», раствор фурациллина, 3-4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.
5. Начало приема ПОАК с первой недели заболевания, назначение препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки не снижало вероятность госпитализации.
6. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы при COVID-19 поражение легких наблюдается чаще, чем у пациентов без патологии ССС; назначение АБП с первых дней заболевания, противовирусных препаратов «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в день, «Ингавирин» в дозировке 90 мг с приемом 1 раз в день, «Кагоцел» в дозировке 12 мг с приемом 1-2 раза в день, «Фавипиравир» в дозировке 200 мг с приемом по схеме не влияло на степень поражения легких.
7. Результаты исследования могут быть учтены и использованы в рамках дальнейшего совершенствования тактики амбулаторного лечения больных с COVID-19.

Литература (references)

1. Ануфриева И.С. Прием антикоагулянтов с профилактической целью после лечения новой коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т.10, №2. – С. 191. [Anufrieva I.S. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. Complex problems of cardiovascular diseases. – 2021. – V.10, N.2. – P. 191. (in Russian)]
2. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Лавренова Г.В., Скрипченко Н.В., Бедова М.А., Комазов А.А. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и anosмией) (обзор литературы) // Нервно-мышечные болезни. – 2021. – Т.11, №2. – С. 12-16. [Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Lavrenova G.V., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Komazov A.A. *Nervno-myshechnyye bolezni*. Neuromuscular diseases. – 2021. – V.11, N.2. – P. 12-16. (in Russian)]

3. Канаева Т.В., Грашкина М.В., Кароли Н.А. Антибактериальная терапия у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20, №1. – С. 39-40. [Kanaeva T.V., Grishkina M.V., Karoli N.A. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2021. – V.20, N.1. – P. 39-40. (in Russian)]
4. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Иванов И.Г. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. – 2020. – №1. – С. 35-44. [Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E., Ivanov I.G. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. Qualitative clinical practice. – 2020. – N.1. – P. 35-44. (in Russian)]
5. Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19 // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т.18, №2. – С. 17-30. [Lobastov K.V., Poremskaya O.Ya., Shchastyantsev I.V. *Stacionarozameshchajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija*. Inpatient replacement technologies: Outpatient surgery. – 2021. – V.18, N.2. – P. 17-30. (in Russian)]
6. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В., Асадулин П.О., Кучер С.А., Харьковский В.А. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике // Терапия. – 2021. – №5. – С. 22-32. [Malyavin A.G., Krikheli N.I., Rogova I.V., Asadulin P.O., Kucher S.A., Kharkiv V.A. *Terapija*. Therapy. – 2021. – N.5. – P. 22-32. (in Russian)]
7. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т.66, №1. – С. 40-46. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A. *Voprosy virusologii*. Questions of virology. – 2021. – V.66, N.1. – P. 40-46. (in Russian)]
8. Сыров А.В., Стуров Н.В., Колупаев В.Е. Диагностика COVID-19 в амбулаторных условиях // Трудный пациент. – 2020. – Т.18, №5. – С. 6-9. [Syrov A.V., Sturov N.V., Kolupaev V.E. *Trudnyj pacient*. Difficult patient. – 2020. – V.18, N.5. – P. 6-9. (in Russian)]
9. Baker N., Williams A.J., Tropsha A., Ekins S. . Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19 // Pharmaceutical Research. – 2020. – V.37, N6. – P. 104.
10. Brown K.H., Hambidge K.M., Ranum P., Zinc Fortification Working Group. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs // Food and nutrition bulletin. – 2010. – N1. – P. 62-74.
11. Cai Q, Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J. et al. Experimental treatment with favipiravir for covid-19: an open-label control study // Engineering (Beijing). – 2020. – V.6, N10. – P. 1192-1198.
12. Chen Y., Yao M., Fang Z., Lv X., Deng M., Wu Z. A Study On Clinical Effect Of Arbidol Combined With Adjuvant Therapy On COVID-19 // Journal of Medical Virology. – 2020. – V.92, N11. – P. 2702-2708.
13. Cheng R. Hospital treatment of serious and critical COVID-19 infection with high-dose vitamin C. URL: <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c/>
14. Elibol E., Baran H. The relation between serum D-dimer, ferritin and vitamin D levels, and dysgeusia symptoms, in patients with coronavirus disease 2019 // The Journal of Laryngology & Otology. – V.135, N1. – P. 45-49.
15. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients // International journal of infectious diseases. – 2020. – V.99. – P. 307-309.
16. Huang D., Yu H., Wang T., Yang H., Yao R., Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and metaanalysis // Journal of medical virology. – 2021. – V.93, N1. – P. 481-490.
17. Kruse R.A., Cambron J.A. A possible correlation between vitamin D deficiency and loss of smell: 2 case reports // Journal of chiropractic medicine. – 2011. – V.10, N4. – P. 310-315.
18. Li Y, Xie Z, Lin W. et al. Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial // Med (New York, N.Y.). – 2020. – V.1, N1. – P. 105-113.
19. Lian N., Xie H., Lin S. et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study // Clinical microbiology and infection: the official publication of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2020. – V.59, N5. – P. 378-385.
20. Nojomi M., Yassin Z., Keyvani H. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial // BMC infectious diseases. – 2020. – V.20, N1. – P. 954.
21. Sabico, S., Enani, M.A., Sheshah E. et al. Effects of a 2-Week 5000 IU vs. 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial // Nutrients. – 2021. – V.13, N7. – P. 2170.
22. Thomas S., Patel D., Bittel B., Wolski K. et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial // JAMA Network Open. – V.4, N2. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.

23. Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – V.71, N15. – P. 769-777.
24. Yan C. H., Faraji F., Prajapati D. P., Ostrander B. T., DeConde A. S. Self-Reported Olfactory Loss Associates with Outpatient Clinical Course in COVID-19 // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2020. – V.10, N7. – P. 821-831.

Информация об авторах

Рачеева Юлия Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: juliav11@mail.ru

Плешков Владимир Владимирович – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pleshkoff_2.0@mail.ru

Авчинникова Дарья Андреевна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avch13D@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.