

УДК 616.98–036–07–08:578.834

DOI: 10.24884/2072-6716-2022-23-4-48-53

© Куликов А.Н., Теплов В.М., Коршунова А.А., Ковальчук Ю.П.,
Кадинская М.И., Лапин С.В., Архангельский Н.Д., 2022 г.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЭКСТРЕННО ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. Н. Куликов, В. М. Теплов, А. А. Коршунова, Ю. П. Ковальчук,
М. И. Кадинская, С. В. Лапин, Н. Д. Архангельский*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия*

Целью данной работы было изучить особенности развития геморрагических осложнений у больных двусторонней вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 тяжелого течения, доставленных в стационар по экстренным показаниям. В исследование был включен 561 пациент с двусторонней вирусной пневмонией. Различные варианты кровотечений отмечены в 45 случаях, все они встречались у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (39 больных, или 6,95% всех больных с тяжелым течением НКИ и 4,11% всех обследованных пациентов). У 4 пациентов отмечены случаи сочетанных геморрагических событий. Кроме возраста, пола, ожирения и коморбидности ключевую роль в развитии кровотечений сыграло применение антиагрегантной терапии, что свидетельствует о необходимости уменьшения суточных доз таких препаратов на поздних сроках лечения.

Ключевые слова: кровотечение, новая коронавирусная инфекция.

Контакт: Куликов Александр Николаевич, ankulikov2005@yandex.ru

Для цитирования: Куликов А.Н., Теплов В.М., Коршунова А.А., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Лапин С.В., Архангельский Н.Д. Геморрагические осложнения у экстренно госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией // Скорая медицинская помощь. 2022. Т. 23, № 4. С. 48–53.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

© Kulikov A.N., Teplov V.M., Korshunova A.A., Kovalchuk Yu.P., Kadinskaya M.I.,
Ginsburg A.M., Lapin S.V., Archangelsky N.D., 2022

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN URGENTLY HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Aleksander N. Kulikov, Vadim M. Teplov, Aleksandra A. Korshunova, Yuri P. Kovalchuk,
Margarita I. Kadinskaya, Sergey V. Lapin, Nikita D. Archangelsky*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

The purpose of this work was to study the features of the development of hemorrhagic complications in patients with bilateral viral pneumonia associated with COVID-19 of severe course, delivered to the hospital for emergency indications. The study included 561 patients with bilateral viral pneumonia. Various variants of bleeding were noted in 45 cases, all of them occurred in patients with severe new coronavirus infection (39 patients or 6.95% of all patients with severe NCI and 4.11% among all examined patients). Cases of combined hemorrhagic events were noted in 4 patients. In addition to age, gender, obesity and comorbidity, the use of antiplatelet therapy played a key role in the development of bleeding, which indicates the need to reduce the daily doses of such drugs at the later stages of treatment.

Keywords: bleeding, novel coronavirus infection, COVID-19, emergency hospitalization.

Contact: Kulikov Alexander Nikolaevich, ankulikov2005@yandex.ru

For citation: Kulikov A.N., Teplov V.M., Korshunova A.A., Kovalchuk Yu.P., Kadinskaya M.I., Lapin S.V., Archangelsky N.D. Hemorrhagic complications in urgently hospitalized patients with severe novel coronavirus infection COVID-19 // Emergency medical care. 2022. Vol. 23, No. 4. P. 48–53.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 является достаточно новым инфекционным заболеванием, появившимся впервые в Китае в провинции Ухань в 2019 г. и приобретшим характер пандемии к 2020 г. Клиническая картина заболевания крайне вариабельна и может как иметь характер острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) или даже бессимптомного носительства вируса, так и проявляться в виде двусторонней вирусной пневмонии с последующим развитием различных грозных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром взрослых, острая дыхательная недостаточность, присоединение бактериальных осложнений, сепсис [1]. Уже в самом начале пандемии вируса SARS-COV-2 китайскими врачами и исследователями была отмечена повышенная частота развития тромботических осложнений у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19, то есть в случаях развития у больного дыхательной недостаточности на фоне двусторонней вирусной пневмонии [2]. В начале 2020 г. в представлении ученых НКИ разительно отличалась от различных видов геморрагических лихорадок (Денге, Западного Нила, Эбола, Ласса) [3], но уже к концу 2020 г. появились публикации о развитии геморрагических событий у таких пациентов [4] и было сформулировано понятие ковид-ассоциированной коагулопатии [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить развитие геморрагических осложнений у больных двусторонней вирусной пневмонией, ассоциированной с НКИ COVID-19 тяжелого течения, которые были экстренно госпитализированы в стационар по поводу данного заболевания, в том числе в зависимости от режимов применяемой антикоагулянтной терапии, выявить значимые факторы риска и попытаться выработать тактику профилактики геморрагических событий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа представляет собой ретроспективное когортное одноцентровое контролируемое обсервационное исследование, проведенное на базе Центра по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России в 2020–2021 гг.

В исследование был включен 561 пациент с НКИ COVID-19 с двусторонней вирусной пнев-

монией с дыхательной недостаточностью, то есть с тяжелой формой НКИ (хотя бы один эпизод де-сатурации $<93\%$ за госпитализацию), госпитализированные в клинику в экстренном порядке.

Диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 был установлен в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 8, 9, 10). Диагностика и лечение также проводились в соответствии с данными рекомендациями. Сатурация ниже 93% при дыхании на открытом воздухе, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст., протяженность изменений в легких КТ-3 или КТ-4 позволяли говорить о тяжелом течении НКИ.

Диагностика геморрагических осложнений проводилась дифференцировано в зависимости от конкретной клинической ситуации. Подозрение на кровотечение закономерно возникало при снижении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л, нестабильной гемодинамике, наличии геморрагического отделяемого. При подозрении на желудочно-кишечное кровотечение проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и/или фиброколоноскопия (ФКС). Для исключения образования спонтанной гематомы проводилось в первую очередь ультразвуковое исследование (УЗИ) компрометированной области, а далее — компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием. При подозрении на экстравазацию незамедлительно проводилась ангиография с попыткой эмболизации. Носовые кровотечения, макрогематурия устанавливались клинически. Исключение текущего легочного кровотечения проводилось с использованием фибробронхоскопии и компьютерной томографии легких с внутривенным контрастным усилением.

Для выполнения статических расчетов использовались методы описательной статистики: U-критерий Манна–Уитни для сравнения количественных показателей независимых выборок, F-точный критерий Фишера для сравнения качественных показателей независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Различные варианты кровотечений в изучаемой популяции отмечены в 45 случаях, все они встречались у пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19 (39 больных, или $6,95\%$ всех больных с тяжелым течением НКИ и $4,11\%$ всех обследованных пациентов). У некоторых пациентов возникали повторные кровотечения (5 па-

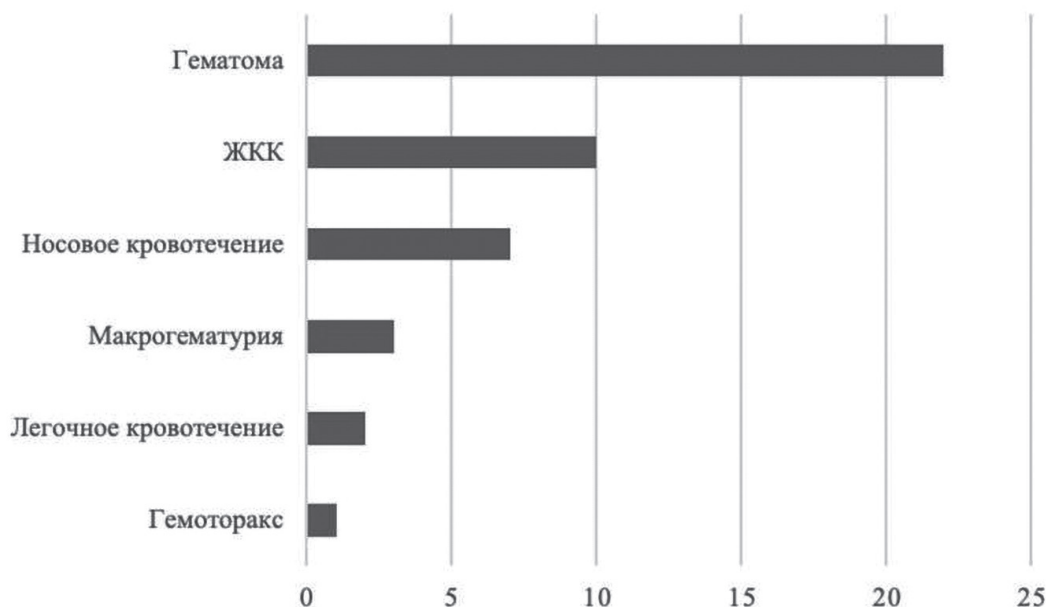


Рисунок. Типы геморрагических событий

циентов, или 1/8 всех пациентов с геморрагиями). Наиболее часто встречающимися вариантами геморрагических событий были гематомы мягких тканей различных локализаций (22 случая), желудочно-кишечные кровотечения (10 случаев) как из верхних, так и из нижних отделов ЖКТ, в том числе кровотечения из дивертикулов на фоне обострения дивертикулярной болезни. Нередко встречались с носовыми кровотечениями (7 случаев). Легочное кровотечение и гемоторакс были выявлены у 2 и 1 больного, соответственно. У 2 пациентов была зафиксирована макрогематурия (рисунок).

У 4 больных было выявлено 2 и более источников кровотечения, одним из которых чаще всего являлась гематома мягких тканей. Наиболее частыми вариантами сочетанных кровотечений были спонтанная гематома мягких тканей + носовое кровотечение (2 пациента), спонтанная гематома мягких тканей + желудочно-кишечное кровотечение (2 пациента). Также наблюдалось сочетание спонтанной гематомы мягких тканей с гемотораксом (1 пациент) и ЖКК с носовым кровотечением (1 пациент).

Практически в половине случаев геморрагических событий тип кровотечения представлял собой незначительную угрозу для жизни, у трети пациентов — кровотечение той или иной локализации было умеренным. У 23% больных (n=22) были обширные спонтанные гематомы мягких тканей, например, передней брюшной стенки. Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов со спонтанными гематомами мягких тканей получали по разным причинам

полнодозовую терапию низкомолекулярными гепаринами или НОАК (15 больных из 22), в основном это были женщины (18 больных из 22). В соответствии со шкалой тяжести геморрагических событий ТИМІ в 46% (n=18) случаев составили кровотечения легкой степени тяжести (не требующие переливания крови или без нарушения гемодинамики), в 30,7% (n=12) — умеренные (кровотечения, требующие переливания крови, но без нарушения гемодинамики), а в 23% (n=9) — тяжелые кровотечения, сопровождающиеся гемодинамической нестабильностью и потребовавшие хирургического вмешательства, в том числе выполнения селективной ангиографии и последующей эмболизации того или иного сосуда.

Частота выявленных геморрагических событий у пациентов с тяжелым течением НКИ несколько превышала частоту тромботических осложнений (6,95% против 5,35%). Хотя большинство кровотечений не создавали непосредственной угрозы жизни больному, но в трети случаев потребовали экстренных хирургических вмешательств. У выборки больных с COVID-19 «второй волны» стали преобладать спонтанные гематомы мягких тканей. Важно подчеркнуть, что как тромботические, так и геморрагические события встречались только у пациентов с тяжелым течением НКИ.

Было выявлено, что кровотечения гораздо чаще встречались у пациентов женского пола, более пожилого возраста, достоверно более высоким индексом массы тела (ИМТ). Геморрагические события чаще встречались у пациентов,

Таблица 1

Сравнение демографических показателей в исследуемых группах пациентов

| Показатель | Пациенты с кровотечениями, n=39 | Пациенты без кровотечений, n=522 |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] |
| Степень протяженности поражения легких по КТ органов грудной клетки | 44,82% [44,82%; 7,89%] | 30,76%* [28,20%; 38,46%] |
| Возраст | 73,5 [66; 83,25] | 63* [54; 72] |
| Индекс массы тела | 29,72 [26,25; 35,43] | 29,3* [25,71; 32,43] |
| Пол, распределение, % | Мужской | 34,1 |
| | Женский | 65,9 |
| День болезни на момент госпитализации | 7 [5,75; 9] | 8 [6; 10] |
| Длительность госпитализации | 20 [13; 25] | 10* [8; 14,25] |
| Переведенные в ОРИТ | 26 | 81* |
| Умерли | 16 | 20* |

* Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

находящихся в стационаре более 2–3 недель. Данная когорта больных чаще госпитализировалась в отделения реанимации и интенсивной терапии, а также в ней наблюдался более высокий уровень летальности. Степень поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у больных с геморрагическими событиями также была значительно больше, по сравнению с больными без осложнений (табл. 1).

По сопутствующей патологии между больными с кровотечениями и без наблюдались также значимые различия: больные с геморрагиями чаще страдали от сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца в той или иной ее форме (табл. 2).

Любопытно, что не было выявлено взаимосвязи между частотой развития геморрагических событий и применением как профилактических, так и лечебных доз низкомолекулярных гепаринов. В то же время обращала на себя внимание связь антиагрегантной и антицитокриновой терапии с развитием спонтанных гематом и других форм геморрагических событий (табл. 3).

Логично, что сочетанное применение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии значительно повышает вероятность развития геморрагии.

В случае назначения антицитокриновой терапии требуется дальнейшее исследование с целью поиска ковариат, так как данный вид терапии получала наиболее тяжелая группа пациентов, у которой в целом с большей вероятностью развивалась ковид-ассоциированная коагулопатия.

В рамках изучения факторов риска развития геморрагических событий у больных с тяжелыми формами COVID-19 были выявлены ряд закономерностей. Во-первых, любые виды геморрагических событий (спонтанные гематомы, ЖКК и проч.) возникали чаще в конце 2-й — в начале 3-й недели заболевания (средний день наступления события $17,9 \pm 8,2$ дней), что несколько позже по сравнению со сроками развития тромботических событий у таких больных (конец 1-й — начало 2-й недели, $13,6 \pm 7,7$ дня). Данная находка может свидетельствовать об определенной этапности течения ковид-ассоциированной коагулопатии наподобие стадийности у ДВС-синдрома, и, в свою очередь, диктовать необходимость уменьшения дозы антикоагулянтной терапии на поздних сроках заболевания, более внимательном мониторинге скрининговых коагулологических тестов у таких пациентов. При этом в исследовании не было выявлено значимой разницы в развитии геморрагических инцидентов

Таблица 2

Сопутствующая патология в исследуемых группах пациентов

| Сопутствующая патология | Пациенты с кровотечениями (n=39) | Пациенты без кровотечений (n=522) |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Сахарный диабет | 13 | 82* |
| Гипертоническая болезнь | 32 | 303* |
| Ишемическая болезнь сердца | 15 | 85* |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 2 | 75 |
| Онкологические заболевания | 4 | 41 |
| Бронхиальная астма | 0 | 21 |

*Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Особенности медикаментозной терапии в исследуемых группах пациентов

| Терапия | Пациенты с кровотечениями (n=39) | Пациенты без кровотечений (n=522) |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Лечебные дозы антикоагулянтов | 14 | 161 |
| Профилактические дозы антикоагулянтов | 25 | 361 |
| Антиагрегантная | 9 | 16* |
| Антицитотикиновая | 15 | 167* |

*Различия статистически достоверны (p<0,05).

при применении лечебных и профилактических доз антикоагулянтной терапии. Во-вторых, особенностью развития геморрагий, а конкретно спонтанных гематом мягких тканей, явилась их большая частота развития у больных НКИ COVID-19 женского пола, имеющих в анамнезе указания на сахарный диабет, гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Можно сделать предположение, что уже имевшаяся эндотелиальная дисфункция в рамках описанных выше заболеваний на фоне инфицирования вирусом SARS-COV-2 и развития двусторонней вирусной пневмонии, осложненной ковид-ассоциированной коагулопатией, приобрела более выраженные черты и выражалась в развитии геморрагических событий [7].

Закономерно, что больные ИБС чаще по сравнению с обычной популяцией получали антиагрегантную терапию (одинарную либо двойную) [8], что в сочетании с применением антикоагулянтной терапии вне зависимости от используемой дозы значимо повышало вероятность возникновения геморрагического события [9]. Возможным способом профилактики таких осложнений у больных с ИБС может быть снижение дозы применяемых антикоагулянтов, коррекция проводимой антиагрегантной терапии вплоть до перехода на монотерапию пероральным антикоагулянтом на время болезни с использованием тииопиридиновых препаратов, а также более внимательный контроль основных анализов, характеризующих состояние гемостаза [10].

Пациенты с НКИ COVID-19 и сопутствующими ей геморрагическими событиями гораздо чаще получали антицитотикиновую терапию, оказывались в реанимации и погибали, что представляется закономерным вследствие принципа взаимного усугубления геморрагического события и течения коронавирусной инфекции [11].

ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами риска возникновения геморрагических событий в изученной группе пациентов стали пожилой возраст, ожирение, женский пол, коморбидные состояния, протекающие с развитием эндотелиальной дисфункции (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ИБС), а также применение антиагрегантной и антицитотикиновой терапии.
2. Развития геморрагических событий у больных с тяжелой НКИ COVID-19 не ассоциировано с эскалацией дозы антикоагулянтной терапии до лечебной. Вероятность развития кровотечения у больных как на профилактической, так и на лечебной дозе гепаринов одинаковая.
3. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в поздние (3-я неделя) сроки заболевания необходимо рассматривать вопрос об изменении режима антикоагулянтной терапии в пользу уменьшения суточных доз, так как вероятность развития геморрагического события в данные сроки болезни повышается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yang L. et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics // *Signal transduction and targeted therapy*. 2020. Vol. 5, No. 1. P. 1–8.
2. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 13. P. 1239–1242.
3. Iba T. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy // *Critical Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 1–8.
4. Conti C.B. et al. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: the other side of abnormal coagulation pattern? // *Europ. J. Int. Med*. 2020. Vol. 77. P. 147–149.
5. Iba T. et al. Proposal of the definition for COVID-19-associated coagulopathy // *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, No. 2. P. 191.

6. Kuo H.C. et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis // *Clinical cardiology*. 2020. Vol. 43, No. 5. P. 441–449.
7. Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. 2021. Vol. 21, No. 5. P. 319–329.
8. McDonagh T.A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, No. 36. P. 3599–3726.
9. Lam D.H., Bell S.M., Hira R.S. Concomitant use of antiplatelets and anticoagulants in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: what do recent clinical trials teach us? // *Current atherosclerosis reports*. 2018. Vol. 20, No. 1. P. 1–10.
10. Verheugt F.W.A. et al. Antithrombotics: from aspirin to DOACs in coronary artery disease and atrial fibrillation (Part 3/5) // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74, No. 5. P. 699–711.
11. Dorgalaleh A. Bleeding and bleeding risk in COVID-19 // *Seminars in thrombosis and hemostasis* // *Thieme Medical Publishers*, 2020. Vol. 46, No. 07. P. 815–818.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 01.07.2022 г.

Сведения об авторах:

Куликов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заместитель главного врача клиники по медицинской части (терапии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Теплов Вадим Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, руководитель отдела скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vadteplov@mail.ru.

Коршунова Александра Александровна — заместитель главного врача клиники по клинико-экспертной работе — врач-терапевт управления клиники, врач-терапевт стационарного отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины, врач-методист отдела медицинской экспертизы, статистики и организационно-методической работы ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: 792.133.82308@yandex.ru.

Ковальчук Юрий Павлович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лабораторной диагностике клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kjp@1spbgmu.ru.

Кадинская Маргарита Ивановна — заведующий лабораторией клинической гемостазиологии, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Лапин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: svlapin@mail.ru.

Архангельский Никита Дмитриевич — старший врач стационарного отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: arhanikmd@yandex.ru.