

РАЗВИТИЕ СПОНТАННЫХ МЕЖМЫШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ИНФЕКЦИОННОМ СТАЦИОНАРЕ

Е.М. Несвит¹, К.В. Медведев^{1,2}, А.А. Ерофеев³, М.А. Протченков^{2,4}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городская многопрофильная больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

The development of spontaneous intermuscular bleeding in patients with a new coronavirus infection in an infectious disease hospital

Е.М. Nesvit¹, К.В. Medvedev^{1,2}, А.А. Erofeev³, М.А. Protchenkov^{2,4}

¹ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ City Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Hospital № 26, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На сегодняшний день новая коронавирусная инфекция остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. У пациентов, требующих стационарного лечения, достаточно часто имеет место развитие различных внелегочных осложнений.

Работа посвящена исследованию спонтанных гематом различной локализации на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара в период 2020–2021 гг. За этот период у 17 пациентов отмечались появление спонтанных гематом различных локализаций (передняя брюшная стенка, забрюшинное пространство, шея, бедро, грудная клетка).

Исследована эффективность инструментальной диагностики, в качестве оптимального метода признана компьютерная томография в сосудистом режиме, помогающая идентифицировать не только расположение гематомы, но и в ряде случаев ее источник. Описаны основные принципы тактики выбора методов гемостаза (медикаментозный, механический, хирургический) для достижения его стойкой эффективности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, спонтанные гематомы, гемостаз, коагулопатия.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) является инфекционным заболеванием, вызванным коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), которое привело к развитию пандемии с конца 2019 г. по настоящее время. Его клинические проявления варьируют в широких пределах: от бессимптомного или малосимптомного тече-

Abstract

Today the new coronavirus infection remains one of the most important problems of modern medicine. Among patients requiring hospital treatment, the development of various extrapulmonary complications is quite common.

The work is devoted to the study of spontaneous hematomas of various localization against the background of a severe course of a new coronavirus infection treated in an infectious hospital in the period from 2020 to 2021. During the selected time, 17 patients had spontaneous hematomas of various localizations (anterior abdominal wall, retroperitoneal space, neck, hip, chest).

The paper investigates the effectiveness of instrumental diagnostics – computed tomography in vascular mode is recognized as the optimal method, which helps to identify not only the location of the hematoma, but also in some cases its source. The basic principles of the tactics of choosing methods of hemostasis (medical, mechanical, surgical) to achieve its sustained effectiveness are described.

Key words: new coronavirus infection, spontaneous hematomas, hemostasis, coagulopathy.

ния до тяжелого течения с развитием пневмонии и множества системных внелегочных проявлений, требующих стационарного лечения, иногда и в условиях реанимационных отделений [1–3].

К основным факторам риска развития тяжелого течения НКВИ относят мужской пол, пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые

и почечные заболевания, а также различные сочетания данных патологий [4].

Кроме того, достаточно часто, особенно среди больных с тяжелыми формами НКВИ и реанимационных пациентов, наблюдаются нарушения свертывающей системы крови, которые, с одной стороны, могут приводить к тромбозам, а с другой стороны — к развитию спонтанных гематом различных локализаций [4]. Изменения показателей свертывающей системы крови, такие как повышение уровня D-димера, удлинение протромбинового времени (ПВ) и тромбоцитопения, напрямую связаны с развитием неблагоприятного исхода у данной категории больных [5–8]. Некоторые авторы предполагают, что тяжелые формы НКВИ представляют собой особую форму вирусного сепсиса, в составе которого патогенез коагулопатии может наслаиваться на коагулопатию, развивающиеся вследствие присоединения бактериальной инфекции [1].

В то время как дыхательная недостаточность является одним из ведущих признаков тяжести НКВИ, повышение уровня циркулирующего в крови D-димера как одного из предикторов развития внутрисосудистого свертывания связано с повышением риска развития неблагоприятного исхода у пациентов [9, 10]. В поддержку данной гипотезы говорят и аутопсийные данные больных НКВИ, демонстрирующие наличие фибриновых тромбов в расширенных мелких сосудах и капиллярах и обширные внеклеточные включения фибриновых депозитов [11]. Стоит отметить, что лабораторно маркеры развития ДВС-синдрома регистрировались у 70,0% пациентов, переносящих НКВИ [12].

Среди больных с тяжелой формой НКВИ достаточно часто развиваются как артериальные (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острые тромбозы артерий нижних конечностей), так и венозные (тромбоз эмболия легочных артерий и тромбозы глубоких и поверхностных вен) сосудистые катастрофы, описано много случаев развития ДВС-синдрома [5].

Внутрисосудистые тромботические изменения считаются одним из классических проявления НКВИ, тогда как частота развития и причины кровотечений остаются до конца неизвестными. По данным мировой статистики, у пациентов с НКВИ частота тромботических осложнений достигает порядка 21% с летальностью до 71% [13]. Другие ретроспективные исследования сообщают о частоте развития тромбозов на уровне от 20 до 30% [14]. Однако стоит отметить, что в данных научных трудах детально не рассматривались эффект от антикоагулянтной терапии и его возможная роль в развитии кровотечений.

Такие вопросы, как дозировка, режим введения и продолжительность курса, а также препараты выбора антикоагулянтной терапии остаются предметом многочисленных дискуссий из-за отсутствия на сегодняшний день четких рекомендаций. Более

того, необходимо понимать, что само применение антикоагулянтов несет в себе определенные риски.

Одной из теорий развития тромбоза при НКВИ является триггерное воздействие вируса на эндотелиоциты при его присоединении к рецепторам ангиотензиногена-2, что, в свою очередь, ведет к высвобождению провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункции и системному воспалению. Однако, несмотря на то, что применение антикоагулянтов необходимо в лечении среднетяжелых и тяжелых форм НКВИ, оно неизбежно связано с риском развития кровотечений. В своем исследовании Al-Samkari et al. показали, что частота развития кровотечений у пациентов с НКВИ достигала 4,8% среди стабильных стационарных больных и 7,6% у пациентов в критических состояниях, среди которых частота «тяжелых» жизнеугрожающих кровотечений оказалась равной 2,3% [15]. Таким образом, в настоящее время существует множество разногласий относительно назначения профилактических доз антикоагулянтов больным НКВИ, осложненной развитием пневмонии. При этом Британское общество торакальных хирургов и Шотландская межвузовская сеть по разработке руководств по клинической практике предлагают использовать низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах для больных, нуждающихся просто в стационарном лечении, и средние дозы низкомолекулярных гепаринов (стандартная профилактическая доза, вводимая 2 раза в день) для больных, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии [16]. Кроме того, опубликованные рекомендации Международного общества тромбозов и гемостаза также декларируют, что госпитализированные по поводу НКВИ больные с пневмонией должны получать фармакологическую тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами или нефракционированными гепаринами в соответствии со стратификационной шкалой риска тромбозов и функцией почек, в случае если у них нет других противопоказаний.

Согласно последним публикациям и руководствам, всем больным, госпитализированным в стационар, необходимо эмпирически при поступлении назначать противотромботическую терапию, если нет соответствующих противопоказаний к ней, даже если анамнестические данные о наиболее подходящей форме антикоагулянтной терапии еще находятся на стадии сбора [17].

Случаи развития кровотечений у больных НКВИ фиксируются реже, и в качестве их причин описаны нарушение баланса образования и разрушения тромбоцитов, развитие коагулопатии или передозировка антикоагулянтами [15]. Как и тромботические осложнения, кровотечения могут быть причиной значимого ухудшения состояния пациентов и повышения риска развития летального исхода при НКВИ [15].

Среди данных больных могут развиваться различные виды геморрагии: гастроинтестинальные кровотечения, кровохарканье, носовые и из полости рта, кровотечения из различных мест канюляции, внутричерепные, внутрибрюшные, внутриплевральные, легочные и почечные кровотечения [15].

Спонтанные межмышечные гематомы являются не самым частым осложнением НКВИ, однако они несут в себе особую опасность в связи с трудностями их ранней диагностики и правильным и своевременным определением типа гемостаза [18]. Спонтанные межмышечные гематомы различных локализаций — нередкая находка среди госпитализированных пациентов, в особенности если говорить о больных отделения реанимации и интенсивной терапии. Их развитие значительно отягощает течение основного заболевания и часто неблагоприятно влияет на его исход заболевания.

Цель исследования — изучить основные характеристики спонтанных межмышечных гематом, развивающихся в качестве осложнений средне-тяжелых и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на основании сплошной ретроспективной выборки больных со средне-тяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара — Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург) в период с 2020 по 2021 гг. За данный период времени у 17 пациентов течение болезни осложнилось развитием спонтанных гематом различных локализаций. Средний возраст больных был $56,6 \pm 21,4$ лет. Среди пациентов отмечался гендерный дисбаланс — 13 из больных были женского пола (76,5%), причем средний возраст женщин оказался меньше и составил $54,1 \pm 22,4$ лет, в то время как мужчины со спонтанными гематомами были старше — $68,4 \pm 18,0$ лет. Среди пациентов данной группы отмечался высокий уровень летальности — 64,7%.

Результаты исследования и обсуждение

Первоначально при поступлении в стационар состояние большинства больных (14 пациентов (82,3%)) расценивалось как среднетяжелое, однако в последующем у 11 (64,7%) больных с прогрессированием основного заболевания и его осложнений оно усугублялось до тяжелого, что потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. У всех больных, проходивших лечение в реанимационных отделениях, имело место развитие субтотальной внебольничной полисегментарной вирусной интерстициальной пневмонии (КТ4

по объему поражения). У 3 (17,5%) пациентов, проходивших лечение в условиях инфекционного отделения, степень поражения легочной паренхимы не превышала 75% (КТЗ). У всех пациентов развивалась дыхательная недостаточность (ДН) разной степени, требовавшая различных форм кислородной поддержки: если у пациентов, проходивших лечение в условиях инфекционного или хирургического отделения, ДН не прогрессировала дальше I степени и компенсировалась посредством дотации увлажненного кислорода через респираторную маску со скоростью потока до 15 л/мин, то среди реанимационных больных ДН достигала II и III степени, лишь 4 пациентов не нуждались в интубации, и коррекция сатурации проводилась при помощи высокопоточной оксигенации. Большинство больных (10 пациентов, 58,8%) на фоне декомпенсации ДН получали кислородную поддержку посредством ИВЛ. В случае 3 пациентов (17,5%) применялось ЭКМО. Особо стоит отметить высокую частоту развития сепсиса на фоне прогрессирования основного заболевания с присоединением нозокомиальной флоры (12 пациентов, 70,6%).

Всем больным при поступлении в стационар назначалась фармакологическая тромбопрофилактика, основанная на определении факторов риска развития тромбозов. Стратификация по факторам риска тромбоэмболических осложнений проводилась на основании определения клинической тяжести заболевания, объема легочного поражения, наличия отягощенного коморбидного фона и лабораторных маркеров (Д-димер, протромбиновое время, АЧТВ, МНО). Таким образом, всем больным назначались различные дозы низкомолекулярных гепаринов под контролем коагулограммы для достижения показателей нормокоагуляции.

Однако, несмотря на регулярный клиничко-лабораторный мониторинг с коррекцией доз антикоагулянтов, на 5–11-е сутки пребывания больных в стационаре у выбранной группы пациентов развивались спонтанные гематомы различных локализаций (табл.).

Стоит отметить, что наиболее часто спонтанные межмышечные гематомы встречались на передней брюшной стенке — 35,3%, реже выявлялись гематомы забрюшинного пространства — 23,6% и гематомы бедра — 17,5%, с одинаковой частотой кровоизлияние происходило в межмышечные пространства шеи и грудной клетки — по 11,8% случаев.

Всем пациентам с подозрением на развитие межмышечной гематомы выполнялась компьютерная томография в сосудистом режиме. Данный метод исследования зарекомендовал себя как наиболее информативный для определения точной топографии и объема гематомы. И что наиболее важно — исключительно данный метод инструментальной диагностики позволял точно охарактеризовать

Распределение спонтанных межмышечных гематом по локализации (n=17)

Локализация	Количество случаев	Средний возраст	Мужчины	Женщины
Гематома передней брюшной стенки	6 (35,3%)	58,2±22,2	0 (0,0%)	6 (100,0%)
Гематома забрюшинного пространства	4 (23,6%)	50,0±24,7	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Гематома бедра	3 (17,5%)	41,7±19,9	2 (66,6%)	1 (33,4%)
Гематома шеи	2 (11,8%)	81,0±11,3	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Гематома грудной клетки	2 (11,8%)	63,0±2,8	1 (50,0%)	1 (50,0%)

состояние гемостаза. Определение экстравазации контрастного вещества в полость гематомы при активном кровотечении с высокой точностью позволяло определить источник кровотечения.

При выявлении по данным компьютерной томографии спонтанной гематомы без признаков экстравазации и компрессии окружающих тканей проводилась коррекция антикоагулянтной терапии с применением медикаментозного (гемостатическая терапия, гемотрансфузия свежезамороженной плазмы), механического и физического методов гемостаза (наружная компрессия гематомы и приложение холодных компрессов на ее область) с контролем активности кровотечения посредством клиничко-лабораторного мониторинга показателей красной крови и гемодинамики. Такая же тактика применялась при выявлении спонтанной гематомы с признаками экстравазации в венозную или отсроченную фазу. В случае неэффективности консервативных методов гемостаза, о чем свидетельствовало нарастание объема гематомы, прогрессирования анемии или присоединения нестабильной гемодинамики, выполнялось контрольная компьютерная томография для исключения продолжающегося кровотечения. Подтверждение экстравазации являлось показанием к хирургическому вмешательству по жизненным показаниям. В случае выявления гематомы с экстравазацией контраста в артериальную фазу с определением источника кровотечения сроки наблюдения эффективности нехирургического гемостаза сокращались, и показания к интервенционному лечению принимались на основании клиничко-лабораторных данных без повторных инструментальных исследований.

В случае 9 больных (52,9%) консервативные методы гемостаза оказались эффективными и кровотечение было остановлено, рецидивов отмечено не было.

Однако у 8 больных (47,1%) с признаками венозного кровотечения для остановки кровотечения потребовалось выполнение хирургических вмешательств. В 2 случаях (11,8%) по данным компьютерной томографии определялась экстраваза-

ция из артерий: у больной с забрюшинной гематомой из терминальной ветви *a. Ileoocolica* и у пациентки с гематомой передней брюшной стенки из *a.epigastrica inferior*, что потребовало выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства с эмболизацией вышеописанных артерий.

У 6 больных (35,3%) хирургический гемостаз выполнялся открытым методом: у 2 больных (11,8%) с гематомой забрюшинного пространства, у 2 (11,8%) – с гематомой передней брюшной стенки, у 1 (5,9%) – с гематомой бедра и 1 пациента (5,9%) – с гематомой шеи. Проводились хирургические операции по эвакуации гематом с применением комбинации методов окончательного гемостаза. Во всех случаях хирургического лечения гемостаз был эффективен, рецидивов кровотечения не отмечалось.

К сожалению, у данной группы больных отмечалась высокая летальность (64,7%). Причиной смерти являлось нарастание полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования НКВИ.

Выводы

1. Диагностика гематом, особенно ретроперитонеальных, достаточно трудна и требует высокой клинической настороженности, что связано с отсутствием очевидных клинических проявлений до тех пор, пока гематома не достигнет значимых размеров.

2. Единственным методом инструментальной диагностики, достоверно определяющим непосредственное наличие, объем и расположение гематомы, помогающим выявить источник кровотечения и дифференцировать артериальную экстравазацию от венозной, является компьютерная томография в сосудистом режиме, что, в свою очередь, делает данный метод незаменимым как в диагностических целях, так и при определении тактики лечения данной категории пациентов.

3. Комплексный подход к диагностике и лечению данной категории больных способствовал достижению эффективного окончательного гемостаза, что обеспечило отсутствие рецидивов кровотечения. Очевидно, что в случае наличия продолжающегося кровотечения, особенно артери-

ального генеза, резистентного к медикаментозному и механическому (в том числе самостоятельному) гемостазу, больным показано хирургическое вмешательство.

4. Предпочтительным методом является рентгенхирургическая эндоваскулярная абляция кровоточащего сосуда. В случае неэффективности данной методики показано открытое вмешательство с перевязкой сосуда и эвакуацией гематомы для сокращения компрессии окружающих тканей и снижения риска ее инфицирования.

5. Учитывая продолжающуюся пандемию, сохраняется необходимость детального понимания частоты развития кровотечений и тромбозов, связанных с развитием коагулопатий на фоне НКВИ, принципов их ранней диагностики и лечения для предотвращения неблагоприятных исходов.

Литература

- Iba, T. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi [et al.] // J. Thromb. Haemost. / — 2020. — V. 18. — №9. — P. 2103–2109.
- Hadid, T. Coagulation and anticoagulation in COVID-19 / T. Hadid, Z. Kafri, A. Al-Katib. // Blood Rev. — 2021. — V. 47. — P. 100761
- Levi, M. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba [et al.] // Lancet Haematol. — 2020. — V. 7. — №6. — P. 438–440.
- Marietta, M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. / M. Marietta, V. Coluccio, M. Luppi. // Intern. Emerg. Med. — 2020. — V.15. — №8. — P. 1375–1387.
- Lippi, G. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, E.J. Favaloro [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2021/ — V. 96. — №1. — P. 203–217.
- Henry, B.M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. / B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit [et al.]. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2020. — V. 58. — №7. — P. 1021–1028.
- Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry. // Clin. Chim. Acta. — 2020. — №506. — P. 145–148.
- Lippi, G. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. / G. Lippi, E.J. Favaloro. // Thromb. Haemost. — 2020. — V. 120. — №5. — P. 876–878.
- Guan, W.J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y/ Hu [et al.]. — N. Engl. J. Med. — 2020. — V. 382. — №18. — P. 1708-1720. [Doi: 10.1056/NEJMoa2002032].
- Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]/ — Lancet. — 2020. — V. 395. — №10229. — P. 1054-1062.
- Fox, S.E. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.]. // Preprint. — 2020. — V. 8. — №7. — P. 681-686. [Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5].
- Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. // N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.]. // J. Thromb. Haemost. — 2020. — V. 18. — №4. — P. 844-847.
- Malas, M.B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. / M.B. Malas, I.N. Naazie, N. Elsayed [et al.]. // E. Clinical. Medicine. — V. 2020. — V. 9. — P. 100639.
- Cui, S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. / S. Cui, S. Chen, X. Li, // J. Thromb. Haemost. // 2020. — V. 18. — №6. — P. 1421-1424. [Doi: 10.1111/jth.14830].
- Al-Samkari, H. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. / H. Al-Samkari, R.S. Karp Leaf, W.H. Dzik [et al.]. // Blood. — 2020. — V. 136. — P. 489–500.
- Gomez, K. Debate: should the dose or duration of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis be increased in patients with COVID-19 while we are awaiting the results of clinical trials? / K. Gomez, M. Laffan, C. Bradburry [et al.]. // Br. J. Haematol. — 2021. — V. 192. — P. 459–66.
- Spyropoulos, A.C. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. / A.C. Spyropoulos, J.H. Levy, W. Ageno [et al.]. // J. Thromb. Haemost. — 2020. — V. 18. — №8. — P. 1859–1865.
- Rogani, S. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. / S. Rogani, V. Calsolaro, R. Franchi [et al.]. — BMC Geriatr. — 2020. — V. 20. — №1. — P.539

Авторский коллектив:

Несвит Евгения Михайловна — врач-хирург хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: +7-911-709-16-49, e-mail: evgenianesvit@gmail.com

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-993-92-58, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Ерофеев Александр Алексеевич — заместитель главного врача по хирургии Городской многопрофильной больницы № 2, к.м.н.; тел.: +7-921-955-04-58, e-mail: arofeev1963@gmail.com

Протченков Михаил Александрович — доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской больницы № 26, д.м.н.; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru