

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л., Григорьева Е.В., Семенякин И.В., Левченко О.В., Янушевич О.О.

СПОНТАННЫЕ ГЕМАТОМЫ ПРИ COVID-19: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, Москва, Россия

Цель исследования. Определить частоту, факторы риска развития внутренних спонтанных кровотечений и клинические проявления у пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении. **Материал и методы.** Проведен анализ 28 случаев развития внутреннего спонтанного кровотечения у больных с подтвержденным COVID-19, осложненным двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией, которые проходили лечение в период с октября 2020 по июнь 2021 г. в Клиническом центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова г. Москвы. Анализировались анамнез, возраст, пол, данные объективного обследования, сопутствующие заболевания, лабораторные показатели крови, результаты компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей, результаты проводимой терапии, характеристики гематом (объем, локализация) и исходы госпитализации. **Результаты.** Обобщение результатов собственных наблюдений показало низкое количество (не более 1%) геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией. У большей части больных спонтанные внутренние кровоизлияния выявлялись на 2–3-й неделе стационарного лечения, в среднем на $17,4 \pm 2,7$ дня. Основными факторами риска развития внутренних спонтанных кровотечений с формированием гематом у пациентов с COVID-19 следует считать пожилой возраст, женский пол, наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, проведение антикоагулянтной терапии. Кровотечение любой локализации и интенсивности, как изолированное, так и сочетанное, может развиться вне зависимости от степени тяжести поражения легких и дыхательной недостаточности. В случае снижения уровня гемоглобина в динамике лечения, фибриногена, гипотонии, появления болевого синдрома различной локализации на фоне снижения С-реактивного белка (СРБ) и повышения лейкоцитов в крови показана экстренная КТ для своевременной диагностики кровотечений и формирования гематом. Гемодинамически стабильным пациентам с гематомами мягких тканей большого объема (более 500 см³) с признаками нагноения по данным УЗИ или КТ показано хирургическое лечение. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов вне зависимости от дозировки может привести к геморрагическим осложнениям, что требует постоянного мониторинга показателей коагулограммы для коррекции дозы.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; вирусная пневмония; спонтанная гематома; эндотелиальная дисфункция; коморбидные заболевания; гипокоагуляция; антикоагулянты.

Для цитирования: Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л., Григорьева Е.В., Семенякин И.В., Левченко О.В., Янушевич О.О. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):540–547.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>

Для корреспонденции: Сычева Александра Сергеевна — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи; e-mail: docsycheva@gmail.com

Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigorieva E.V., Semeniakin I.V., Levchenko O.V., Yanushevich O.O.

SPONTANEOUS HEMATOMAS IN COVID-19: CAUSES, CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

Purpose. To determine the frequency and risk factors for the development of internal spontaneous internal hemorrhage and clinical manifestations in patients with COVID-19 undergoing inpatient treatment. **Material and methods.** In the period from 10.20 till 06.2021, 28 cases of spontaneous internal hemorrhage in patients with confirmed COVID-19 complicated by bilateral interstitial polysegmental pneumonia were analyzed at the COVID-19 Clinical Center of Moscow State Medical University named after Evdokimov. Anamnesis, age, gender, objective examination data, concomitant diseases, laboratory blood counts, CT results, soft tissue ultrasound, treatment regimens, characteristics of hematomas (volume, localization) and hospitalization outcomes were analyzed. **Results.** Summarizing the results of our own observations, a low number (no more than 1%) of hemorrhagic complications in patients with coronavirus infection were noted. In more than half of the patients, spontaneous internal hemorrhages were detected during the 2nd–3rd weeks of treatment, for 17.4 ± 2.7 days on average. The main risk factors for the development of internal spontaneous hemorrhage with the formation of hematomas in patients with COVID-19 should be considered old age, female sex, and the presence of hypertension, diabetes mellitus, and anticoagulant therapy. Hemorrhages of any localization and intensity, both isolated and combined, can develop regardless of the severity of lung damage and respiratory failure. In case of a decrease in the level of hemoglobin in the dynamics of treatment, fibrinogen, hypotension, the appearance of pain syndromes of various localization (against the background of a decrease in C-reactive protein (CRP), and an increase in leukocytes in the blood), emergency computed tomography (CT) is indicated for timely diagnosis of hemorrhage and the formation of hematomas. Surgical treatment is indicated for hemodynamically stable patients with large-volume soft tissue hematomas (more than 500 ml) with signs of suppuration according to ultrasound or CT. The prescription of anticoagulants and antiplatelet agents, regardless of the dosage, can lead to hemorrhagic complications, which requires constant monitoring of coagulogram parameters in order to correct the dose.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; viral pneumonia; spontaneous hematoma; endothelial dysfunction; comorbid diseases; hypocoagulation; anticoagulants.

For citation: Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigorieva E.V., Semenkin I.V., Levchenko O.V., Yanushevich O.O. Spontaneous hematomas in COVID-19: causes, clinic, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):540–547. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>

For correspondence: Sycheva Alexandra Sergeevna — Assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine; e-mail: docsycheva@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.07.2021

В Китае в конце 2019 г. был отмечен подъем заболеваемости ранее неизвестной коронавирусной инфекции (COVID-19), которая быстро распространилась по всему миру. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2, а в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила этой вспышке статус пандемии [1, 2].

Появление и широкомасштабное распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачу быстрой диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи больным. Для разработки эффективных методов лечения и профилактики осложнений приоритетным направлением в исследовании является изучение патогенеза болезни.

Согласно имеющимся данным, тяжелое течение инфекции обусловлено SARS-CoV-2-индуцированным цитокиновым штормом. Активизированные цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, повреждение эндотелия и активацию процесса коагуляции [2, 3]. Повреждение эндотелиальных клеток, вызванное SARS-CoV-2, инициирует избыточное образование тромбина, вызывая гиперкоагуляцию и подавление фибринолиза [4–6]. Имеются данные о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при тяжелом течении болезни как наиболее серьезной форме септической коагулопатии, что значительно повышает риск летального исхода [5–7]. Оценка эффективности лечения пациентов антикоагулянтами при повышенном уровне D-димера фибрина (D-дф) выявила, что в случаях, когда уровень D-дф превышал 3,0 мк/мл (в 6 раз выше верхней границы нормы), летальность больных COVID-19, получавших гепарин, была ниже, чем в группе не получающих препарат (32,8% и 52,4% соответственно; $p = 0,017$) [8, 9]. Это, по мнению авторов, указывает на более тяжелое воспаление и больший риск развития гиперкоагуляции. Предполагается, что при COVID-19 в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности лежит тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [4, 6, 8, 9]. Следовательно, проведение гепаринотерапии с целью профилактики тромботических осложнений обосновано при лечении больных COVID-19 с признаками коагулопатии, значительно повышенном уровне D-дф, поскольку позволяет понизить вероятность тромбозов, ассоциированных с гиперфибриногенемией, о чем свидетельствует снижение риска тромботических осложнений у этой категории пациентов [1, 10]. В медицинской литературе

имеется достаточно сообщений о клиническом течении COVID-19, в т.ч. поражении легких, однако внелегочные осложнения представлены единично, а изложенные данные носят описательный характер и часто противоречивы [4, 8, 10, 11]. Профилактика тромбозов на всех этапах терапии COVID-19 в свою очередь повышает риск развития спонтанных кровотечений, связанных с гипокоагуляцией. Имеются сообщения о возникновении спонтанных гематом мягких тканей у 1,4% больных с тяжелым течением COVID-19. Их появление объясняется гипофибриногенемией за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления, что превышало риск развития геморрагических проявлений (отношение вероятности составило 9,913 95% ДИ (1,613–60,931)) на фоне применения антикоагулянтов при лечении COVID-ассоциированной коагулопатии [4, 5, 12]. Установлено, что снижение уровня фибриногена менее 2,0 г/л сопровождается 9-кратным возрастанием риска развития геморрагических осложнений и является одним из предикторов неблагоприятного исхода у больных COVID-19 [4, 13, 14]. Риск геморрагических осложнений, связанный с нарушением синтеза фибриногена при быстром регрессе системного воспалительного ответа и быстро развивающейся гипофибриногенемией, требует обязательной ранней диагностики, лабораторной оценки проводимой антикоагулянтной терапии с возможной коррекцией дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или же временной отменой препарата.

Спонтанная гематома может быть причиной острой боли в месте локализации, возникшей в результате повреждения артерии и самопроизвольного кровоизлияния в мышцу. При отсутствии травмы в анамнезе такое явление может наблюдаться у пожилых людей при некоторых инфекционных заболеваниях, гипертонической болезни и сахарном диабете, применении стероидных гормонов, гепаринотерапии [4, 15–17]. Рассматривается и комбинированное повреждение непосредственно эндотелия сосудов за счет сочетанного воздействия экзогенных и эндогенных факторов в качестве одного из центральных звеньев в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и развитии других тяжелых осложнений COVID-19 [18].

Клинические проявления спонтанных кровотечений при COVID-19 с формированием гематом практически не отражены в литературе, а причина их возникновения требует уточнения.

Цель исследования: определить частоту, факторы риска развития внутренних спонтанных кровотечений

и их клинические проявления у пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении.

Материал и методы

В клиническом медицинском центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова с октября 2020 г. по июль 2021 г. было пролечено 11 988 больных COVID-19, осложненном двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией, из них у 28 пациентов были диагностированы внутренние спонтанные кровотечения. Диагноз ставился на основании обнаружения SARS-CoV-2 в мазках из носо-/ротоглотки методом ПЦР и/или данных компьютерной томографии легких (КТ), где описывались характерные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» разной степени интенсивности.

Нами проведен анализ характеристик пациентов с геморрагическими осложнениями. Исследовали данные анамнеза (сроки заболевания, сопутствующие болезни), демографические показатели (возраст, пол), данные объективного обследования, результаты клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка (СРБ), коагулограммы (протромбиновое время, МНО, АЧТВ, фибриноген, D-дф), результаты КТ легких при поступлении и в динамике, УЗИ мягких тканей, режимы проводимой противовоспалительной и антикоагулянтной терапии, характеристики гематом (объем, локализация), режимы кислородной поддержки, а также исход лечения. Лечение всем больным проводилось согласно клиническим рекомендациям [1].

Мультирезцовую компьютерную томографию (МСКТ, КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства выполняли на компьютерном томографе Somatom Definition AS, 128 срезов (Siemens). Задачи МСКТ при внутренних спонтанных кровотечениях: выявление участков патологической плотности, определение локализации, размера (объем) и характера поражения.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Excel (Microsoft) и StatTech v. 1.2.0.

Результаты

Внутренние спонтанные гематомы не относятся к часто встречаемым осложнениям: по нашим данным, их

частота составляет 0,23% от общего числа госпитализированных больных COVID-19 за наблюдаемый период (28 из 11 988 больных).

В категорию обследованных вошли больные старшего поколения в возрасте от 65 до 86 лет ($75,00 \pm 8,67$ года). Чаще внутренние спонтанные кровотечения наблюдались у женщин ($n = 21$) — 77,8%, чем у мужчин ($n = 7$) — 22,2%. У всех пациентов был отягощенный преморбидный фон. Среди коморбидной патологии преобладали гипертоническая болезнь (100%), ожирение (53,5%), сахарный диабет (43,8%), ишемическая болезнь сердца (39,3%).

Внутренние спонтанные кровотечения развивались в отдаленные сроки от начала лечения — на 7–26-е сутки с момента госпитализации (на 8–37-е сутки с момента заболевания). У большей части больных ($n = 16$) спонтанные внутренние кровоизлияния были выявлены на 2–3-й неделе стационарного лечения, в среднем на $17,4 \pm 2,7$ дня (на 21–37-е сутки с момента начала болезни).

Оценка влияния массы тела (степень ожирения) госпитализированных больных COVID-19, получающих терапию НМГ, на вероятность возникновения спонтанных внутренних кровотечений показала, что в большинстве случаев (96,4%) данное осложнение выявлялось при нормальном весе или ожирении до 2-й степени ($n = 27$), а при ожирении 3-й и 4-й степени практически не встречалось (4%) (рис. 1).

Развитие спонтанного внутреннего кровотечения на фоне лечения COVID-19 не зависело от тяжести поражения легких (по данным КТ органов грудной клетки). У половины больных как при поступлении, так и на момент выявления спонтанной гематомы поражение легочной паренхимы было средней степени тяжести — 15 (53,5%) и 14 (50%) соответственно, тяжелое течение болезни с поражением легких более 50% (КТ-3 и КТ-4) было у 12 (42,8%) и 14 (50,0%) больных соответственно (табл. 1).

Внутренняя спонтанная гематома — ограниченное скопление крови в мышечной ткани, образующееся вследствие кровотечения, которое возникает из-за нарушения целостности сосудистой стенки по разным причинам, в том числе вследствие лечения гепаринами [15, 16, 19]. Клиническими проявлениями спонтанной

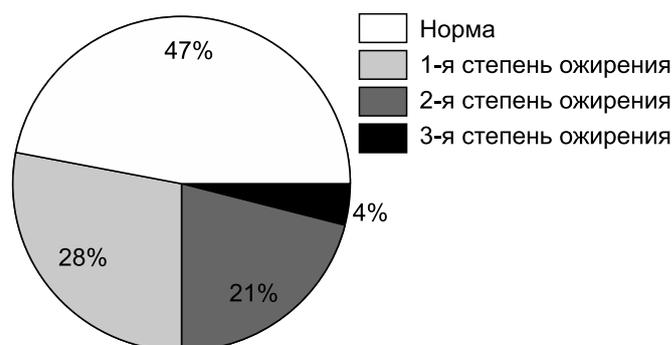


Рис. 1. Зависимость развития внутреннего спонтанного кровотечения у стационарных больных COVID-19 от массы тела (%)

Таблица 1

Внутренние спонтанные кровотечения у стационарных больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легких по данным КТ

Степень поражения легких по данным КТ	Поражение легких при поступлении		Поражение легких при выявлении спонтанной гематомы	
	абс.	%	абс.	%
0	1	3,6	0	0
1	8	28,6	4	14,3
2	7	25,0	10	35,8
3	9	32,1	8	28,5
4	3	10,7	6	21,4
Итого	28	100	28	100

гематомы у больных была острая боль в области ее локализации и местный отек. При осмотре выявлялось ограниченное плотное выпухание в зоне того или иного сегмента мышцы, появление кровоподтека на коже в проекции гематомы. У 3 больных наблюдались симптомы геморрагического шока. Озноб, слабость, тахикардия, повышение температуры в пределах 37,3–37,8 °С были у 15 (53%) больных. При ультразвуковом исследовании мягких тканей выявляли неоднородное отграниченное изо-, гипозоногенное жидкостное скопление без признаков кровотока в режиме доплерографии, с признаками лимфостаза и расширением межтканевых пространств. У большинства больных (82%) спонтанная гематома диагностирована по данным КТ, минимальный объем гематомы составил 10 см³, максимальный — 2000 см³ (табл. 2).

Отличием спонтанных гематом в нашем исследовании было преобладание внутримышечных кровоизли-

зний по типу пропитывания без выраженного перифокального отека. При прорыве гематомы в полость малого таза на нативных изображениях в первые 2 сут после кровоизлияния определяли отграниченное жидкостное скопление неоднородно повышенной плотности (до +80 HU), иногда с признаками седиментации, в зависимости от сроков образования гематомы и стадии эволюции гемоглобина. Вследствие распада гемоглобина в сроки от нескольких дней до 2 нед. плотность гематомы уменьшается (рис. 2).

В 57,14% спонтанная гематома выявлялась в области передней брюшной стенки как изолировано, так и в сочетании с другой локализацией. Гематома прямой мышцы живота у 11 больных (рис. 3), у 3 — в сочетании с гематомой малого таза и по 1 случаю — сочетание гематомы передней брюшной стенки с гематомой мышц спины и с гематомой задней поверхности бедра. Объем гематомы варьировал от 220 см³ до 910 см³.

Таблица 2

Объем выявленных гематом у стационарных больных COVID-19

	Me	Q ₁ –Q ₃	n	min	max
Объем гематомы, см ³	400,00	200,00–536,00	28	10,00	2000,00

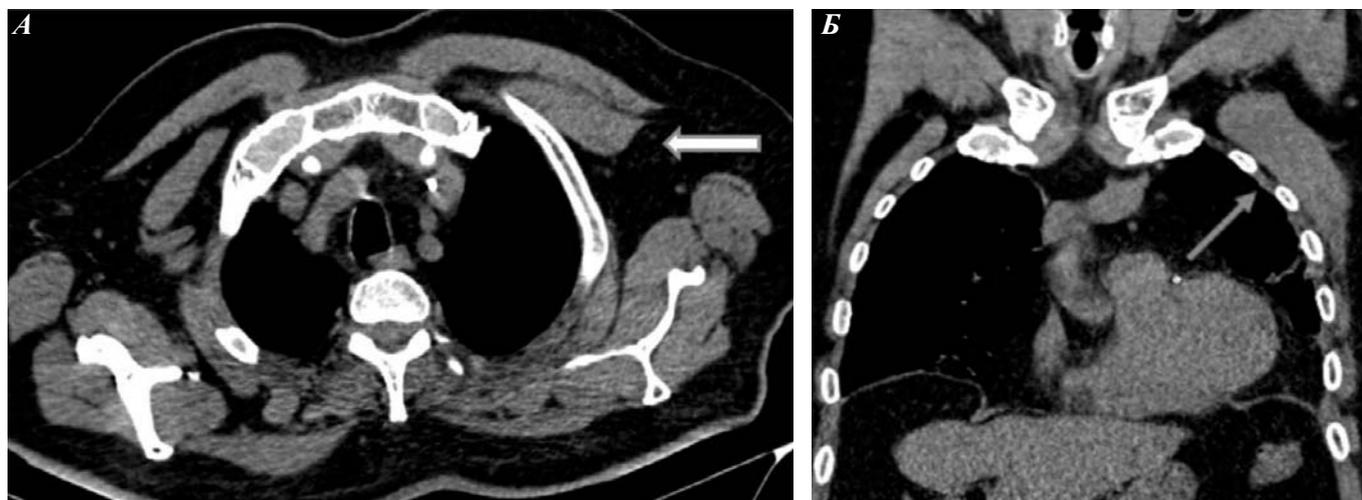


Рис. 2. Спонтанная гематома малой грудной мышцы у пациентки П., 75 лет, COVID-19 (КТ-2). На нативной КТ в аксиальной проекции (А) определяется асимметричное увеличение в объеме малой грудной мышцы слева (стрелка). В 2D-реконструкции в коронарной плоскости (Б) контуры мышцы нечеткие, с минимальным геморрагическим пропитыванием окружающей клетчатки, структура мышцы неоднородна, «расслоена» (стрелка)



Рис. 3. Двусторонние гематомы пояснично-подвздошных мышц у пациентки К., 78 лет COVID-19 (КТ-3). На нативной КТ в аксиальной плоскости (А) и на 2D-реконструкции в коронарной плоскости (Б) определяется увеличение объема обеих пояснично-подвздошных мышц (стрелки) неоднородной структуры с признаками геморрагического пропитывания окружающей клетчатки и распространением изменений забрюшинной клетчатки через паховые каналы на бедро с обеих сторон

Таблица 3

Локализация спонтанных гематом у стационарных больных COVID-19

Локализация гематомы	Абс.	%
Передняя брюшная стенка	16	57,1
Забрюшинное пространство	2	7,1
Поясничная область	3	10,7
Передняя грудная стенка	5	17,8
Другая локализация	2	7,1
Итого	28	100

У 5 (17,8%) пациентов гематома мягких тканей образовалась в области передней грудной мышцы, объемом от 50 см³ до 800 см³. В 7 (25%) случаях отмечено развитие спонтанной гематомы подвздошно-поясничной мышцы (как следствие кровоизлияния в поясничную мышцу и прорыв в забрюшинное пространство) с максимальным объемом более 2000 см³. У одного из пациентов этой группы развитие гематомы подвздошно-поясничной мышцы носило билатеральный характер (табл. 3).

Основным возможным негативным последствием гематомы мягких тканей является ее нагноение с образованием абсцесса. По данным КТ и УЗИ мягких тканей нагноение гематомы отмечалось только у 5 (17,8%) больных, геморрагическое пропитывание окружающих тканей — у 17 (60,7%) больных.

Лабораторные показатели крови у наблюдавшихся больных исследовались на момент поступления и при идентификации гематомы (табл. 4). При поступлении в общем анализе крови у 22 (78%) пациентов отмечалась лимфопения от 4,1% до 18,2% (в среднем 10,0 ± 5,6%) ($n = 19-37\%$), средние показатели гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов укладывались в пределы референсных значений. Изменения показателей гемостаза проявлялись только в незначительном повышении уровней фибриногена и D-дф. СРБ у всех пациентов был повышен более чем в 10 раз.

Как видно из табл. 4, некоторые лабораторные показатели на момент выявления спонтанной гематомы достоверно отличались от показателей при поступлении. В динамике мы можем отметить снижение гемоглобина с 128,9 ± 15,0 г/л до 90,16 ± 12,89 г/л ($p < 0,01$), увеличение числа лейкоцитов с 7,90 ± 2,4 × 10⁹/л до 12,64 ± 1,52 × 10⁹/л ($p < 0,05$) и лимфоцитов с 0,7 ± 0,30 до 2,15 ± 0,41 ($p < 0,001$), а также снижение уровня фибриногена с 4,18 ± 0,42 г/л до 3,10 ± 0,23 г/л ($p < 0,05$) и СРБ с 80,24 ± 39,7 мг/л до 8,78 ± 3,52 мг/л ($p < 0,001$).

Представленные данные указывают на то, что возникновению спонтанной внутренней гематомы способствуют локальные местные факторы, которые не связаны с динамикой основного воспалительного процесса при COVID-19, о чем свидетельствует отсутствие связи со степенью поражения легких и динамика лабораторных показателей: увеличение числа лимфоцитов и снижение уровня маркеров острого воспаления (СРБ, фибриноген).

Дополнительную кислородную поддержку до выявления гематом получали 26 больных. Неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР или Hi-Flow и инвазивная вентиляция легких проводилась 11 (39,2%) и 2 (7,1%) пациентам соответственно.

Всем больным вне зависимости от степени поражения легких проводилась антикоагулянтная терапия, наиболее часто — у 22 (78,5%) больных — использовался гепарин натрия в различной дозе и кратности введения, эноксапарин натрия применялся у 6 (21,4%) больных (табл. 5).

Дальнейшая тактика лечения при выявлении спонтанной внутренней гематомы определялась после консультации хирурга. 7 (25%) больных были переведены

Таблица 4

Лабораторные показатели стационарных больных COVID-19 при поступлении и на момент выявления гематомы (n = 28)

Лабораторные показатели	При поступлении		Выявление гематомы		p
	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃	
МНО, с	1,29 ± 0,5	1,0–3,18	1,12 ± 0,2	1,07–1,19	p > 0,05
АЧТВ, с	28,90 ± 3,52	24,60–34,00	29,80 ± 3,52	25,10–35,30	p > 0,05
Фибриноген, г/л	4,18 ± 0,42	3,73–5,57	3,10 ± 0,23	3,03–4,24	p < 0,05
D-димер, нг/мл	1,00 ± 0,3	0,57–1,39	1,00 ± 0,22	0,71–3,14	p > 0,05
Гемоглобин, г/л	128,9 ± 15,0	116–132	90,16 ± 12,89	83,91–102,02	p < 0,01
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,90 ± 2,4	5,20–11,25	12,64 ± 1,52	10,95–16,05	p < 0,01
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,7 ± 0,30	0,3–1,4	2,15 ± 0,41	0,90–3,78	p < 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	187,2 ± 42,1	121,58–230,64	207,07 ± 97,72	178,42–245,73	p > 0,05
СРБ, мг/л	80,24 ± 39,7	8,37–126,49	8,78 ± 3,52	3,10–12,45	p < 0,001

в хирургическое отделение многопрофильного стационара, 3 (10,7%) из них при нагноении гематомы было проведено оперативное лечение: вскрытие, санация и дренирование полости гематомы, и после проведенного лечения все были выписаны домой. У 13 (46,4%) больных консервативное лечение было продолжено в Клиническом центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, и также после стабилизации состояния они были выписаны на амбулаторный этап под наблюдение хирурга по месту жительства. У 8 пациентов болезнь закончилась летальным исходом, из них у 3 больных (37,5%) с поражением легких КТ-1, КТ-2 и КТ-3 к летальному исходу привело внутреннее спонтанное кровотечение с формированием гематомы объемом более 1500 см³, у остальных (62,5%) больных с КТ-4 развился ОРДС с дыхательной и полиорганной недостаточностью.

Обсуждение

Частота развития спонтанных кровотечений с развитием внутренних гематом составила 0,22% от общего числа госпитализированных (28 из 11 998 больных). При анализе имеющейся по данному вопросу литературы отмечена схожая тенденция в виде низкого уровня подобных осложнений в других клиниках [4, 15, 16, 19]. Как уже указывалось, COVID-19 характеризуется более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, нежели кровотечений. Это привело нас к гипотезе о комплексном влиянии непосредственно вируса SARS-CoV-2 на организм, что может привести к данному осложнению. В нашем исследовании большинство больных (22 (78,5%)) получали гепарин натрия в средних и высоких дозах, при этом у большинства пациентов лабораторный показатель АЧТВ был в пределах нормы, что значительно снижает возможный неблагоприятный эффект от антикоагулянтной терапии. Кроме того, у большинства пациентов на момент возникновения кровотечения уровень D-дф был выше нормы, что подтверждает, что больные, напротив, были предрасположены к тромботическим осложнениям, а не к возникновению кровотечения. Кроме того, в момент образования гематомы у всех пациентов отсутствовали признаки бакте-

Таблица 5

Режимы проводимой антикоагулянтной терапии у стационарных пациентов с COVID-19 на момент развития гематомы (n = 28)

Доза препарата	Количество пациентов, n (%)
Гепарин натрия 2500 ЕД × 4 раза в сутки	6 (21,4)
Гепарин натрия 5000 ЕД × 3 раза в сутки	3 (10,7)
Гепарин натрия 5000 ЕД × 4 раза в сутки	10 (35,7)
Гепарин натрия 7500 ЕД × 4 раза в сутки	3 (10,7)
Эноксапарин натрия 0,4 мл × 2 раза в сутки	2 (7,1)
Эноксапарин натрия 0,6 мл × 2 раза в сутки	3 (10,7)
Эноксапарин натрия 0,8 мл × 2 раза в сутки	1 (3,5)

риальной инфекции или ДВС-синдрома, которые могли бы объяснить развитие кровотечения. Ранее несколькими исследователями сообщались данные о возникновении внутренних спонтанных кровотечений, но чаще всего это связывалось с неблагоприятным эффектом антикоагулянтной терапии [4, 15]. Однако в одном из подобных исследований авторы сообщали, что больные получали низкую дозу эноксапарина натрия, что делает подобное предположение маловероятным. В других исследованиях описано два случая спонтанного кровотечения в переднюю брюшную стенку у госпитализированных с двусторонней интерстициальной пневмонией SARS-CoV-2 [20], но возникшее осложнение было связано с тромботической коагулопатией, спровоцированной COVID-19, на что указывают и другие авторы [6, 7, 9, 12]. В ряде работ сообщалось о пациентах с кровотечением (петехиями) в качестве манифестации COVID-19, в котором гематокрезия была представлена как начальный симптом заболевания [21]. Редкие случаи кровохарканья также были описаны как изолированные и начальные симптомы COVID-19 [18, 21]. S.M. Neman-Askah и соавт. описали 2 случая внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ВВ ЭКМО) при осложненном течении COVID-19, без каких-либо изменений

коагулограммы или других факторов риска, которые могли бы указать на возможность такого осложнения [22]. По-видимому, нет одной четкой причины, которая могла бы объяснить развитие спонтанного внутреннего кровотечения у больных COVID-19, а мнения исследователей достаточно противоречивы. Тромбоцитопения, снижение фибриногена, часто встречающиеся у больных COVID-19, по-видимому, связаны с повышенным риском кровотечения и летальности [4–6, 21]. Однако ни у одного из наших пациентов не было значительной тромбоцитопении или значимо низких значений фибриногена, которые могли бы объяснить возникновение спонтанного кровотечения. Помимо повышенного риска тромбозов, у пациентов, по-видимому, также повышен риск кровотечения из-за дисбаланса в производстве и разрушении тромбоцитов, а также нарушений свертывающей системы [5], вероятно, под влиянием цитокинового шторма, индуцированного COVID-19. Кроме того, ни у одного из наших пациентов не было аневризм селезеночных артерий или забрюшинных образований, которые могли бы объяснить кровотечение. Травма также не могла быть причиной возникших кровотечений, так как пациенты все время в течение госпитализации соблюдали пропозицию.

Как важная причина смерти у тяжелобольных пациентов COVID-19 было описано диффузное повреждение микрососудистого русла, которое было связано как с синдромом цитокинового шторма, так и непосредственно с влиянием SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов (эндотелиальная дисфункция). Некоторые авторы установили, что вирус может непосредственно повреждать клетки эндотелия [18, 23]. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются не только альвеолоцитами, но и широко представлены в эндотелии, что может способствовать внедрению SARS-CoV-2 в эндотелий сосудов [23]. Эндотелиит может вызывать спазм сосудов с последующей ишемией органов, воспалением и отеком тканей, что оказывает прокоагулянтное действие. Мы предполагаем, что подобное воспаление эндотелия сосудов, вызванное SARS-CoV-2, также приводит к повреждению сосудистой стенки и может способствовать развитию кровотечения, а гипокоагуляция, стероидная терапия и коморбидные состояния (сахарный диабет) в комплексе являются дополнительными факторами возникновения внутреннего спонтанного кровотечения как осложнения непосредственно COVID-19.

Заключение

Спонтанное внутреннее кровотечение является редким и потенциально опасным для жизни пациента состоянием, несмотря на низкое количество (не более 1%) геморрагических осложнений у больных коронавирусной инфекцией, поэтому важна ранняя диагностика данного осложнения. Основными факторами риска развития внутренних спонтанных кровотечений с формированием гематом у больных COVID-19 следует считать пожилой возраст, женский пол, наличие гипертонической болезни, СД, антикоагулянтной терапии. Кровотечение лю-

бой локализации и интенсивности, как изолированное, так и сочетанное, в том числе приводящее к летальному исходу, у пациентов с COVID-19 может развиваться вне зависимости от степени тяжести поражения легких и дыхательной недостаточности. Особое внимание нужно обращать на состояние пациентов на 2–3-й неделе лечения, чаще при улучшении общего клинического состояния. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов в данной группе пациентов вне зависимости от дозировки может привести к геморрагическим осложнениям, что требует постоянного мониторинга показателей коагулограммы для коррекции дозы антикоагулянтов. При снижении в динамике лечения уровня гемоглобина, фибриногена, гипотонии, появлении болевого синдрома различной локализации на фоне снижения СРБ и повышения лейкоцитов в крови показана экстренная компьютерная томография как наиболее эффективный метод своевременной диагностики кровотечений и формирования гематом. Гемодинамически стабильным пациентам с гематомами мягких тканей большого объема (более 500 см³) с признаками нагноения по данным УЗИ или КТ показано хирургическое лечение.

Представленные материалы не претендуют на исчерпывающий характер, должны уточняться, корректироваться и дополняться.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). (in Russian)]
2. Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А., Аристархова А.М. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ. *Пульмонология*. 2021;31(3):296–303. [Leshchenko I.V., Tsarkova S.A., Lapshin M.A., Aristarkhova A.M. Lung damage in COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: comparative clinical and laboratory analysis. *Pulmonology*. 2021;31(3):296–303. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303
3. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
4. Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;4:42–47. [Bulanov A.Yu., Simarova I.B., Bulanova E.L., Sinyavkin D.O., Feklistov A.Yu., Rabodinsky S.E., Katrysh S.A. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen assessment. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2020;4:42–47. (in Russian)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–847.
6. Huan H., Lan Y., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-Cov2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188
7. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J. et al. The epidemiology, diagnosis, and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;55(5):105955.

8. von Bruhl M., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 2012;209:819–835.
9. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration.* 2017;93:212–225.
10. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R., Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e362–e363.
11. Patel I., Akoluk A., Douedi S., Upadhyaya V., Mazahir U., Costanzo E., Flynn D. Life-Threatening Psoas Hematoma due to Retroperitoneal Hemorrhage in a COVID-19 Patient on Enoxaparin Treated With Arterial Embolization: A Case Report. *J. Clin. Med. Res.* 2020;12(7):458–461.
12. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020;191:9–14.
13. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. [Arutyunov G.P., Kozlova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhusubekova G.A. et al. The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathogenesis: focus on hemostasis, issues of hemotransfusion and the blood gas transport system. *Cardiology.* 2020;60(6):4–14. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132
14. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение. *Лекарственный вестник.* 2021;2(82)15:21–27. [Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S., Shatalova O.V., Amosov A.A., Gorbatenko V.S. Mechanisms of development of COVID-19 associated coagulopathy. Diagnostics. Treatment. *Medicinal Bulletin.* 2021;2(82)15:21–27. (in Russian)]
15. Шарафисламов И.Ф., Ключкин И.В., Ключкина Ю.А. и др. Спонтанная гематома передней брюшной стенки в клинике неотложной хирургии. Сонографические аспекты. *Вестник современной клинической медицины.* 2018;11(5):149–153. [Sharafislamov I.F., Klyushkin I.V., Klyushkina Yu.A. et al. Spontaneous hematoma of the anterior abdominal wall in the clinic of emergency surgery. Sonographic aspects. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2018;11(5):149–153. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).149-153
16. Давыдова Ю.В., Криворчук И.Г., Огородник А.А., Лещин И.М., Наумчик А.Н. Забрюшинные гематомы в акушерстве. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 2020;2(82):91–97. [Davydova Yu.V., Krivorchuk I.G., Ogorodnik A.A., Leshchishin I.M., Naumchik A.N. Retroperitoneal obstetric hematomas. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020;2(82):91–97. (In Russian)]. <http://med.expert.com.ua>
17. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):124–132. [Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Konradi A.O. COVID-19: what are the risks of patients with hypertension? *Arterial hypertension.* 2020;26(2):124–132. (in Russian)]
18. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Сосюкин А.Е. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2020;24(2):80–93. [Ivanov M.B., Shustov E.B., Litvintsev B.S., Reinyuk V.L., Fomichev A.V., Sosyukin A.E. Endothelial dysfunction as a link in the pathogenesis of COVID-19. *Bulletin of Education and Development of Science of the Russian Academy of Natural Sciences.* 2020;24(2):80–93. (in Russian)]. DOI: 10.26163/raen.2020.94.96.017
19. Sposato B., Croci L., Di Tomassi M., Puttini C. et al. Spontaneous abdominal bleeding associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Abdominal bleeding and SARS-CoV-2. *Acta Biomed* [Internet]. 2021;92(2):e2021199. [cited 2021 Aug. 24]
20. Conti C.B., Henchi S., Coppeta G.P., Testa S., Grassia R. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: The other side of abnormal coagulation pattern? *Eur. J. Int. Med.* 2020;77:147–149.
21. Guotao L., Xingpeng Z., Zihui D., Huirui W. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Med. Mal. Infect.* 2020;50(3):293–296.
22. Heman-Ackah S.M., Su Y.S., Spadola M., Petrov D. et al. Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Neurosurgery.* 2020;87(2):E147–E151.
23. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.

Поступила 23.07.2021

Информация об авторах

Нагибина Маргарита Васильевна (Nagibina Margarita V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>

Сычева Александра Сергеевна (Sycheva Alexandra S.) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующая 3-м терапевтическим отделением, заместитель главного врача по амбулаторно-клинической работе Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>

Кошелев Игорь Андреевич (Koshelev Igor A.) — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-специалист 3-го терапевтического отделения Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7092-3674>

Малыгина Мария Александровна (Malyavina Maria A.) — ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-стажер 3-го терапевтического отделения Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7500-110X>

Солодов Александр Анатольевич (Solodov Alexander A.) — д-р мед. наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8263-1433>

Кебина Анастасия Леонидовна (Kebina Anastasia L.) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заместитель главного врача по лечебной работе Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7570-9650>

Григорьева Елена Владимировна (Grigorieva Elena V.) — д-р мед. наук, заведующая кабинетом лучевой диагностики Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8207-7180>

Семенякин Игорь Владимирович (Semeniakin Igor V.) — д-р мед. наук, главный врач Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

Левченко Олег Валерьевич (Levchenko Oleg V.) — д-р мед. наук, профессор, проректор по лечебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>
Янушевич Олег Олегович (Yanushevich Oleg O.) — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>