

ГЕМОРРАГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ З COVID-19

Бочаров Вячеслав Михайлович,
асистент кафедри інфекційних хвороб
Одеського національного медичного університету, Україна

Чубач Марія Іванівна,
асистент кафедри інфекційних хвороб
Одеського національного медичного університету, Україна

Дзигал Раїса Петрівна
кандидат медичних наук,
завідуюча відділенням КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР

Дзигал Людмила Олександрівна
лікар інфекціоніст КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР

COVID-19 є новим інфекційним захворюванням, яке набуло характеру пандемії. Клінічна картина захворювання вкрай варіабельна і може як мати характер гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) або безсимптомного носійства, так і виявлятися у вигляді двосторонньої вірусної пневмонії з подальшим розвитком різних грізних ускладнень, таких як гострий респіраторний дистресс-синдром дорослих, гостра дихальна недостатність [1].

Вже на самому початку пандемії SARS-COV-2 було відзначено підвищену частоту розвитку тромботичних ускладнень у хворих з тяжким перебігом COVID-19, тобто у випадках розвитку у хворого на дихальну недостатність на тлі двосторонньої вірусної пневмонії [2].

Мета дослідження. Вивчити розвиток геморагічних ускладнень у хворих на двосторонню вірусну пневмонію, асоційовану з важким перебігом COVID-19, які були екстрено госпіталізовані до стаціонару з приводу даного захворювання, у тому числі залежно від режимів застосовуваної антикоагулянтної терапії, виявити значущі фактори ризику і спробувати виробити тактику профілактики геморагічних подій.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР. У дослідження було включено 82 хворих (34 чоловіки та 48 жінок) у віці $64,0 \pm 14,5$ років 561 з COVID-19 та двосторонньою вірусною пневмонією з дихальною недостатністю.

Діагноз COVID-19 був встановлений відповідно до методичних рекомендацій з профілактики, діагностики та лікування нової коронавірусної інфекції (COVID-19) міністерства охорони здоров'я України. Діагностика та лікування також проводилися відповідно до цих рекомендацій. Сатурація нижче

93% при диханні на відкритому повітрі, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст., протяжність змін у легенях КТ-3 або КТ-4 дозволяли говорити про важкий перебіг.

Результати та їх обговорення. Різні варіанти кровотеч спостерігались 45 випадках, всі вони зустрічалися у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 ускладнених двобічною пневмонією з розвитком дихальної недостатності.

Діагностика геморагічних ускладнень проводилася диференційовано залежно від конкретного клінічного випадка. Підозра на кровотечу виникала при зниженні рівня гемоглобіну більш ніж на 10 г/л, нестабільній гемодинаміці, наявності геморагічного висипу. При підозрі на шлунковокишкову кровотечу проводилася фіброгастроуденоскопія (ФГДС) та/або фіброколоноскопія (ФКС). Для виключення утворення спонтанної гематоми проводилося насамперед ультразвукове дослідження (УЗД) компрометованої області, а далі комп'ютерна томографія з внутрішньовенним болюсним контрастуванням. Носові кровотечі, макрогематурія встановлювалися клінічно. Різні варіанти кровотеч у досліджуваній популяції відзначені у 45 випадках, всі вони зустрічалися у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 (39 хворих, або 6,95% усіх хворих з тяжким перебігом та 4,11% усіх обстежених пацієнтів). У деяких пацієнтів виникали повторні кровотечі. Найбільш часто зустрічаються варіантами геморагій та гематом м'яких тканин різних локалізацій (22 випадки), шлунковокишкові кровотечі (10 випадків) як з верхніх, так і з нижніх відділів ШКТ, у тому числі кровотечі з дивертикулів на фоні загострення дивертикулярної хвороби. Нерідко зустрічалися з носовими кровотечами (7 випадків). Легенева кровотеча та гемоторакс були виявлені у двох хворих. У двох пацієнтів було зафіксовано макрогематурію.

У чотирьох хворих було виявлено одне і більше джерел кровотечі, однією з яких найчастіше була гематома м'яких тканин. Найчастішими варіантами поєднаних кровотеч були спонтанна гематома м'яких тканин з носовою кровотечею (2 пацієнти), спонтанна гематома м'яких тканин з шлунковокишковою кровотечею (2 пацієнти). Також спостерігалось поєднання спонтанної гематоми м'яких тканин з гемотораксом (1 пацієнт) та ЖКК з носовою кровотечею (1 пацієнт).

Необхідно відзначити, що переважну більшість пацієнтів зі спонтанними гематомами м'яких тканин отримували з різних причин повнодозову терапію низькомолекулярними гепаринами (15 хворих з 22), в основному це були жінки (18 хворих з 22). Частота виявлених геморагічних кровотеч у пацієнтів з тяжким перебігом дещо перевищувала частоту тромботичних ускладнень (6,95% проти 5,35%). Хоча більшість кровотеч не створювали безпосередню загрозу життю хворого, але в третині випадків вимагали екстрених хірургічних втручань. У вибірки хворих із COVID-19 «другої хвилі» стали переважати спонтанні гематоми м'яких тканин. Важливо підкреслити, що як тромботичні, так і геморагічні ускладнення зустрічалися лише у пацієнтів із тяжким перебігом.

Було виявлено, що кровотечі набагато частіше зустрічалися у пацієнтів жіночої статі, старшого віку, достовірно вищим індексом маси тіла (ІМТ). Геморагічні ускладнення частіше зустрічалися у пацієнтів, що перебувають у

стаціонарі більше 2–3 тижнів. Ця когорта хворих частіше госпіталізувалася до відділення інтенсивної терапії, а також у ній спостерігався вищий рівень летальності. Ступінь ураження легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки у хворих з геморагічними ускладненнями також був значно більшим, порівняно з хворими без ускладнень.

За супутньою патологією між хворими з кровотечами і без спостерігалися також значні відмінності: хворі з геморагіями частіше страждали від цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС) в тій чи іншій її формі. Цікаво, що не було виявлено взаємозв'язку між частотою розвитку геморагічних ускладнень та застосуванням як профілактичних, так і лікувальних доз низькомолекулярних гепаринів. У той же час звертав на себе увагу зв'язок антиагрегантної та антицитокінової терапії з розвитком спонтанних гематом та інших форм геморагічних ускладнень.

Поєднане застосування антиагрегантної та антикоагулянтної терапії значно підвищує ймовірність розвитку геморагії. У разі призначення антицитокінової терапії потрібне подальше дослідження, оскільки даний вид терапії одержувала найбільш важка група пацієнтів, у якої в цілому з більшою ймовірністю розвивалася ковідасоційована коагулопатія.

В рамках вивчення факторів ризику розвитку геморагічних ускладнень у хворих з тяжкими формами COVID-19 було виявлено низку закономірностей. По-перше, будь-які види геморагічних ускладнень (спонтанні гематоми, ШКК та ін.) виникали частіше, наприкінці 2-го — на початку 3-го тижня захворювання (середній день настання ускладнення $17,9 \pm 8,2$ днів), що трохи пізніше порівняно з термінами розвитку тромботичних ускладнень у таких хворих (кінець 1-го — початок 2-го тижня, $13,6 \pm 7,7$ дня). Дана знахідка може свідчити про певну етапність перебігу ковід-асоційованої коагулопатії на кошт стадійності у ДВС-синдромі, у свою чергу, диктувати необхідність зменшення дози антикоагулянтної терапії на пізніх термінах захворювання, більш уважному моніторингу скринінгових коагулологічних тестів у таких пацієнтів, при застосуванні лікувальних та профілактичних доз антикоагулянтної терапії. По-друге, особливостями розвитку геморагій, а саме спонтанних гематом м'яких тканин, з'явилася їх велика частота розвитку у хворих на COVID-19 жіночої статі, які мають в анамнезі вказівки на ЦД, ГХ та ІХС. Можна зробити припущення, що ендотеліальна дисфункція, що вже мала, в рамках описаних вище захворювань на тлі інфікування вірусом SARS-COV-2 і розвитку двосторонньої вірусної пневмонії, ускладненої ковід-асоційованою коагулопатією, набувала більш виражених рис і виражалася в розвитку геморагічних ускладнень [7].

Закономірно, що хворі на ЦД частіше в порівнянні зі звичайною популяцією отримували антиагрегантну терапію (одинарну або подвійну) [8], що в поєднанні із застосуванням антикоагулянтної терапії незалежно від використовуваної дози значно підвищувало ймовірність виникнення геморагічної ускладнень [9]. Можливим способом профілактики таких ускладнень у хворих на ЦД може бути зниження дози застосовуваних антикоагулянтів, корекція антиагрегантної

терапії, що проводиться, аж до переходу на монотерапію пероральним антикоагулянтном на час хвороби з використанням тієнопіридинових препаратів, а також більш уважний контроль основних аналізів стан гемостазу [10].

Пацієнти з COVID-19 і супутніми геморагічними ускладненнями набагато частіше отримували антицитокінову терапію, виявлялися в реанімації і гинули, що є закономірним внаслідок принципу взаємного посилення геморагічного ускладнення і перебігу коронавірусної інфекції [1].

Висновки.

1. Провідними факторами ризику виникнення геморагічних ускладнень у вивченій групі пацієнтів стали літній вік, ожиріння, жіноча стать, коморбідні стани, що протікають з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЦД, ГХ, ІХС), а також застосування антиагрегантної та антицитокінової терапії.

2. Розвиток геморагічних ускладнень у хворих з важким перебігом COVID-19 не асоційовано з ескалацією дози антикоагулянтної терапії до лікувальної. Імовірність розвитку кровотечі у хворих як на профілактичній, так і на лікувальній дозі гепаринів однакова.

3. У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 у пізні (3-й тиждень) терміни захворювання необхідно розглядати питання про зміну режиму антикоагулянтної терапії на користь зменшення добових доз, оскільки ймовірність розвитку геморагічної ускладнень в даний термін хвороби підвищується.

Література

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.