

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

<sup>1,3</sup>Медведев К.В., <sup>1,5</sup>Гусев Д.А., <sup>1,5</sup>Цинзерлинг В.А., <sup>2,3</sup>Протченков М.А., <sup>1</sup>Карпова Р.А., <sup>3,6</sup>Русанов Д.С., <sup>1,5</sup>Семенова Н.Ю., <sup>4</sup>Евструпов В.С., <sup>3,6</sup>Антипова М.В.

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», Санкт-Петербург, e-mail: kibbotkin@mail.ru;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, e-mail: b26@zdrav.spb.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: spb@gpmu.org;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 33», Колпино, e-mail: b33@zdrav.spb.ru;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru;

<sup>6</sup>СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, e-mail: b16@mariin.ru

В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19, с одной стороны, не исключается развитие гепарин-индуцированной коагулопатии, с другой – развитие критических состояний, сопровождающихся выбросом в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается SARS-CoV-2 ассоциированная эндотелиопатия. Цель исследования – на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19. В исследовании приняли участие 115 больных с развившимся желудочно-кишечным кровотечением и 24 пациента со спонтанными геморрагиями в мягкие ткани. Была установлена корреляционная связь геморрагических осложнений с некоторыми показателями гемостаза, а также наличием одного или нескольких критических состояний с вероятностью развития геморрагического события. Подтверждена эффективность комбинированных методов гемостаза у больных с желудочно-кишечным кровотечением. В случае выявления экстрavasации при компьютерной томографии в ангиорежиме прибегали к миниинвазивным способам остановки кровотечения из питающего сосуда. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. В заключение можно констатировать, что увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя), что определяет формирование единого патогенетического механизма развития геморрагий при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, спонтанные кровотечения в мягкие ткани, факторы риска, эндотелиопатия.

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SURGICAL HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

<sup>1,3</sup>Medvedev K.V., <sup>1,5</sup>Gusev D.A., <sup>1,5</sup>Tsinzerling V.A., <sup>2,3</sup>Protchenkov M.A., <sup>1</sup>Karpova R.A., <sup>3,6</sup>Rusanov D.S., <sup>1,5</sup>Semenova N.Yu., <sup>4</sup>Evstropov V.S., <sup>3,6</sup>Antipova M.V.

<sup>1</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin", St. Petersburg, e-mail: kibbotkin@mail.ru;

<sup>2</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 26", St. Petersburg, e-mail: b26@zdrav.spb.ru;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: spb@gpmu.org;

<sup>4</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 33", Kolpino, e-mail: b33@zdrav.spb.ru;

<sup>5</sup>FGBU National Medical Research Center named after V.A. Almazov" Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru;

<sup>6</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital", St. Petersburg, e-mail: b16@mariin.ru

---

**In the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in COVID-19, on the one hand, the development of heparin-induced coagulopathy is not excluded, on the other hand, the development of critical conditions accompanied by the release of proinflammatory factors into the bloodstream. SARS-CoV-2 associated endotheliopathy is considered as an additional link in the pathological process. The aim of the study is to determine the main risk factors for the development of surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients based on a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination. The study involved 115 patients with recurrent gastrointestinal bleeding and 24 patients with spontaneous hemorrhages in soft tissues. A correlation was established between hemorrhagic complications and certain indicators of hemostasis, as well as the presence of one or more critical conditions with the likelihood of a hemorrhagic event. The effectiveness of combined hemostasis methods in patients with gastrointestinal bleeding has been confirmed. In case of detection of extravasation during computed tomography in angiography, minimally invasive methods were resorted to to stop bleeding from the feeding vessel. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies to CD31 and CD34 receptors expressed on the surface of the endothelium revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event. In conclusion, it can be stated that an increase in the frequency of gastrointestinal bleeding and spontaneous hemorrhages in soft tissues of various anatomical locations in COVID-19 patients is directly related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 virus on endotheliocytes (destruction of the vascular wall due to degradation of the endothelial layer), which determines the formation of a single pathogenetic mechanism for the development of hemorrhages in COVID-19.**

---

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, spontaneous bleeding into soft tissues, risk factors, endotheliopathy.

COVID-19 остается глобальной проблемой мирового здравоохранения. Заболевание сопряжено с высокой летальностью, особенно у пожилых пациентов, имеющих различную сопутствующую патологию. Патогенез COVID-19 достаточно хорошо изучен. На начальном этапе заражения происходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [1, 2]. Основным звеном развития патологического процесса является панваскулит капилляров легких и желудочно-кишечного тракта с развитием системного капилляро-альвеолита и/или гастроэнтероколита [3, 4]. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиита [3, 5]. По сути, эндотелиит – это механизм альтерации кровеносных сосудов с развитием васкулопатии вследствие прямого цитопатического воздействия вируса на эндотелиоциты и иммуноопосредованного повреждения эндотелия [6, 7].

Вместе с тем остается неопределенным, действительно ли при COVID-19 происходит вовлечение эндотелиальных клеток в патологический процесс, тем самым вызывая сосудистые нарушения. Предположительно, эндотелиит, вызванный SARS-CoV-2, приводит к повреждению сосудистой стенки и способствует развитию кровотечения [8]. Особенно у пациентов с исходно скомпрометированным эндотелием вследствие других заболеваний. Так, сердечно-сосудистые заболевания приводят к эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия и апоптозом эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [9, 10]. Патогенез формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне происходит путем взаимодействия рецептор/лиганд в зависимости от типа рецептора. Специфичность антигенов рецептора определяет уникальность клеточных изменений. CD31 рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, способствуют не только ролингу

лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и инициируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [11].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелегочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [12, 13]. Частота их возникновения колеблется по данным различных исследователей от 3,0 до 31,1 % [14, 15]. Значимым осложнением COVID-19 также является развитие спонтанных гематом (СГ) мягких тканей различных локализаций с частотой возникновения от 2,7 до 3,9 % [16, 17].

Цель исследования – на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». В исследование включены случаи лечения больных COVID-19, осложненной ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и спонтанными кровотечениями (СК) в мягкие ткани различных анатомических локализаций.

В результате анализа данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований оценивались факторы, свидетельствовавшие о развитии эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, могла являться одним из триггеров развития геморрагических осложнений. При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состояния пациентов определялась по шкале NEWS, оценивалась выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) как наиболее информативный метод определения объема вирусного поражения легочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялись при помощи эндоскопических методик. При определении тактики лечения спонтанных кровотечений в мягкие ткани учитывались данные СКТ в ангиорежиме. Предпочтение отдавали консервативным способам остановки кровотечения, но в случае признаков экстравазации, выявленной при СКТ в ангиорежиме, наличия напряженной

гематомы с прорывом в брюшную полость прибегали к хирургическим методам остановки кровотечения. Микроскопические препараты из аутопсийного материала окрашивались гематоксилином-эозином и по Маллори. С помощью моноклональных сывороток в срезах выявлялись антигены CD31, CD34.

Анализ факторов, оказывающих возможное влияние на развитие ЖКК и СГ в мягкие ткани различных анатомических локализаций, проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчетом критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0.

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. в СПб ГБУЗ «Больница Боткина» проходили лечение 115 больных с COVID-19, у которых развилось ЖКК из верхних отделов ЖКТ (0,24 % от всех больных COVID-19). Эти пациенты составили I группу: 58 мужчин (50,5 %) и 57 женщин (49,5 %). Во II группу включены 24 пациента (0,05 % от всех больных COVID-19), у которых возникли СК в мягкие ткани различных локализаций. Из них было 4 мужчин (16,7 %) и 20 женщин (83,3 %).

У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден молекулярно-биологическим методом – полимеразной цепной реакцией (ПЦР) путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, а также у всех больных были выявлены соответствующие признаки вирусного повреждения легких при лучевых методах диагностики.

Согласно международной классификации возрастов ВОЗ от 2022 г. больные распределились следующим образом: в I группе в возрасте до 59 лет (зрелый и средний возраст) находились 40 (34,8 %) пациентов; в старшей возрастной группе от 60 до 89 лет – 67 (58,3 %) больных, в возрасте 90 и более лет (долгожители) были 8 (6,9 %) пациентов. Во II группе в возрасте до 59 лет было 9 (37,5 %) больных, от 60 до 89 лет – 14 (58,3 %) пациентов, в возрасте 90 и более лет – 1 (4,2 %). Средний возраст больных в I группе составил  $65,22 \pm 1,59$  года, во II группе –  $61,6 \pm 22$  года. В обеих группах в основном преобладали пациенты старшего возраста.

Пациенты обеих исследуемых групп поступали в стационар преимущественно в первую неделю болезни (табл. 1).

**Таблица 1**

Сроки госпитализации пациентов с COVID-19  
и геморрагическими осложнениями от начала заболевания

Начало заболевания	I группа, n = 115 (ЖКК)	II группа, n = 24 (СК)
До 7 суток	75 (65,2 %)	13 (54,2 %)
7–14 суток	29 (25,2 %)	10 (41,7 %)
15–22 суток	7 (6 %)	1 (25 %)
Более 23 суток	4 (3,5 %)	–

У всех больных обеих групп наблюдались сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание двух и более заболеваний. Особенно следует отметить во II группе 25 % родильниц с наиболее тяжелым течением заболевания (табл. 2).

**Таблица 2**

Структура сопутствующих заболеваний у больных  
с геморрагическими осложнениями COVID-19

Сопутствующие заболевания	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз	64 (55,7 %)	11 (48,5 %)
ИБС: Постинфарктный кардиосклероз	12 (10,4 %)	–
Артериальная гипертензия	65 (56,5 %)	9 (37,5 %)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий	22 (19,1 %)	1 (4,2 %)
Хроническая сердечная недостаточность	25 (21,7 %)	5 (20,8 %)
Сосудистая патология головного мозга	32 (27,8 %)	6 (25 %)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы	17 (14,8 %)	2 (8,3 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких	11 (9,6 %)	3 (12,5 %)
Бронхиальная астма	5 (4,3 %)	3 (12,5 %)
Туберкулез легких в анамнезе (ремиссия)	1 (0,9 %)	–
Перенесенные операции на желудке (в анамнезе)	8 (6,9 %)	–
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	11 (9,6 %)	1 (4,2 %)
Желчнокаменная болезнь	19 (16,5 %)	13 (44,6 %)
Мочекаменная болезнь	22 (19,1 %)	2 (8,3 %)
Сахарный диабет 1 типа	2 (1,7 %)	–
Сахарный диабет 2 типа	24 (20,9 %)	4 (16,7 %)
Хроническая почечная недостаточность 3–4 стадии	3 (2,6 %)	–
Хроническая почечная недостаточность 5 стадии	23 (20 %)	2 (8,3 %)
ХВГ В	3 (2,6 %)	–
ХВГ С	3 (2,6 %)	–
Цирроз печени	9 (7,8 %)	–
ВИЧ-инфекция	5 (4,3 %)	–
Ожирение	16 (13,9 %)	–
Беременность	3 (2,6 %)	6 (25 %)

## Результаты исследования и их обсуждение

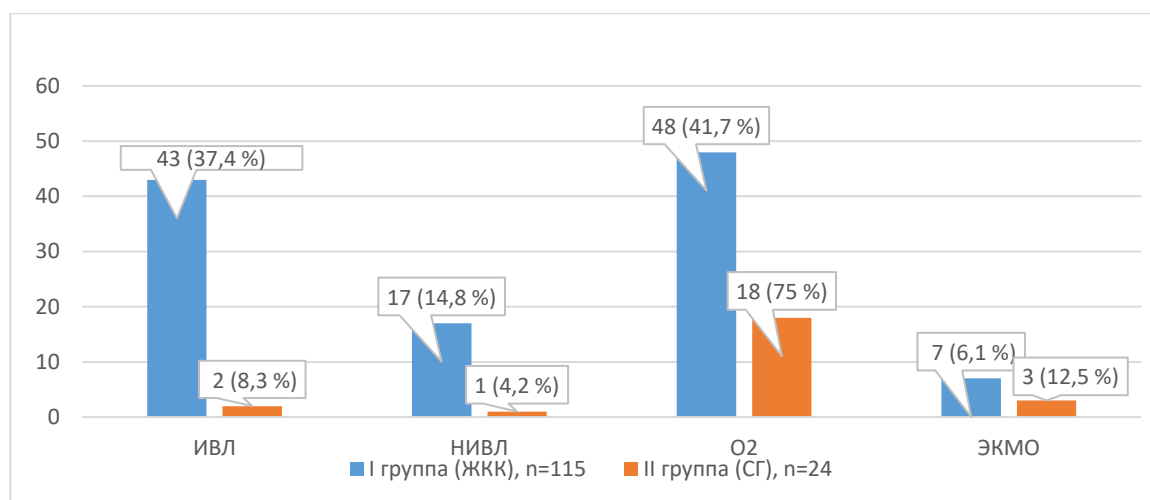
При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по балльной шкале NEWS. В I группе от 1 до 4 баллов набрали 47 (40,9 %) больных, 4–6 баллов – 14 (12,2 %) и более 7 баллов – 44 (38,3 %). Во II группе от 1 до 4 баллов – 11 (45,8 %) пациентов, 4–6 баллов – 6 (25 %) и более 7 баллов 7 (29,2 %) больных. В обеих группах в основном наблюдались пациенты, набравшие более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности состояния. Степень дыхательной недостаточности (ДН) была сопоставима с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS. В I группе ДН 0–I была выявлена у 49 (42,6 %) больных, ДН II – у 34 (29,5 %) и ДН III – у 32 (27,8 %) пациентов. Во II группе степень дыхательной недостаточности соответствовала: ДН 0–I – у 7 (29,2 %) больных, ДН II – 7 (29,2 %) и ДН III была отмечена у 10 пациентов (41,7 %). Следует отметить, что в основном наблюдалась дыхательная недостаточность III–IV степени, которая, в свою очередь, коррелировала с объемом поражения легочной паренхимы, выявленным при спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (табл. 3).

**Таблица 3**

Степень поражения легочной паренхимы по данным СКТ органов грудной клетки пациентов COVID-19 с геморрагическими осложнениями

Степень поражения легких	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
КТ 0-1	30 (26 %)	6 (25 %)
КТ 2	24 (20 %)	2 (8,3 %)
КТ 3	20 (17,3 %)	7 (29,2 %)
КТ 4	41 (35,6 %)	9 (37,5 %)

В зависимости от способа обеспечения функции внешнего дыхания больные распределились следующим образом: в I группе ИВЛ проводилась 43 пациентам, неинвазивная ИВЛ – 17, в экстракорпоральной мембранной оксигенации нуждались 7 больных. Во II группе дыхательная функция в основном обеспечивалась высокопоточной кислородной поддержкой (рис. 1).



*Рис. 1. Способ обеспечения функции внешнего дыхания у пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями*

В клиническом анализе крови у пациентов I группы в подавляющем числе случаев была выявлена тромбоцитопения – у 66 (57,4 %) больных, а у 6 (5,2 %) больных наблюдался тромбоцитоз. Во II группе также у большинства пациентов установлено наличие тромбоцитопении – 13 (54,2 %), тромбоцитоз встречался у 2 (8,3 %). Наряду с этим в коагулограмме преобладающего большинства больных в обеих группах была отмечена нормокоагуляция: в I группе – у 98, что составило (83 %), во II группе у 18 пациентов (75 %). По интенсивности гипокоагуляции в I группе пациенты распределились следующим образом: МНО (1,6–2,0) низкий уровень – у 5 (4 %), МНО (2,0–3,0) средний уровень – у 7 (6 %), МНО (более 3,0) высокий уровень – 5 (4 %) больных. Во II группе МНО (1,6–2,0) – у 2 (8,3 %), МНО (2,0–3,0) – у 2 (8,3 %), МНО (более 3,0) выявлено у 2 пациентов (8,3 %). По уровню АЧТВ в большинстве случаев наблюдалось увеличение: в I группе у 60 (52,2 %), во второй группе у 10 (41,7 %). Вариант нормы в I группе – у 47 (40,9 %), во II группе – у 10 (41,7 %). Снижение АЧТВ в I группе – у 8 (6,9 %), во II группе – у 4 (16,7 %) больных. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногемии не выявлено. Повышение уровня фибриногена в I группе выявлено у 46 (40 %) пациентов, во II группе – у 4 (16,7 %), в норме в I группе – у 42 (36,5 %), во II группе – у 7 (29,2 %). Фибриноген был снижен: в I группе – у 13 (11,3 %), во II группе – у 2 (8,3 %). Наряду с лабораторными признаками, свидетельствующими о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. Эту особенность отметили многие авторы научных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера у пациентов с геморрагическими осложнениями COVID-19: в I группе – у 86 (74,8 %), во II группе – у 16 (66,7 %). По септическим протоколам

проходили лечение в I группе 43 (37,4 %) пациента. Во II группе сепсис был выявлен у 9 (37,5 %) больных.

Источником кровотечения в I группе в преобладающем проценте случаев были острые или хронические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

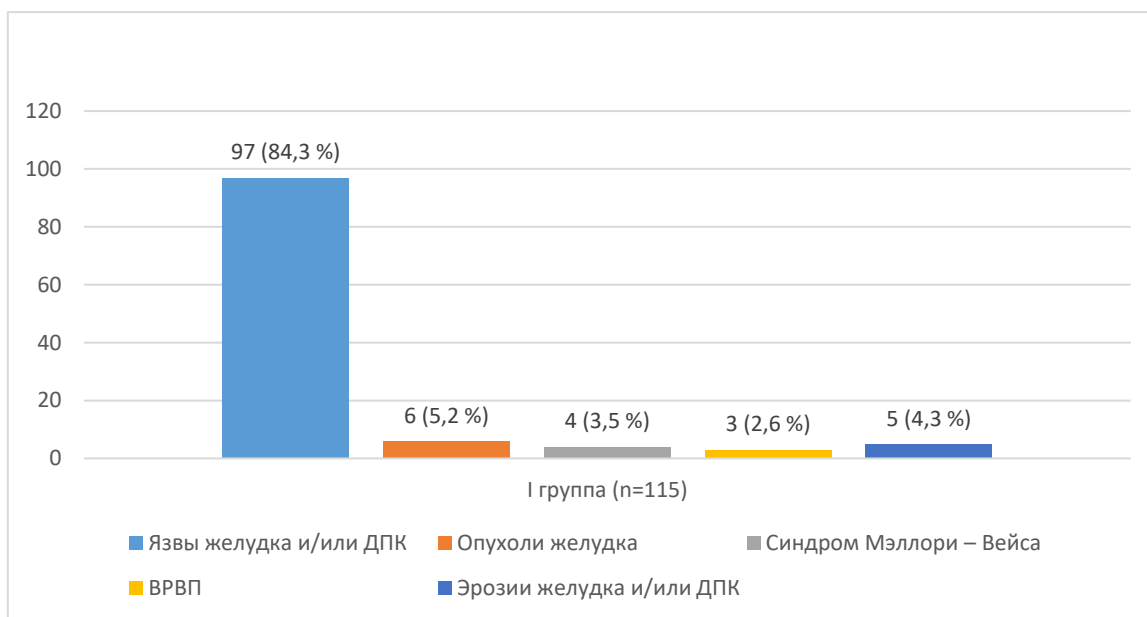


Рис. 2. Источник ЖКК у пациентов COVID-19 (I группа)

По интенсивности кровотечения у пациентов I группы в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 3).

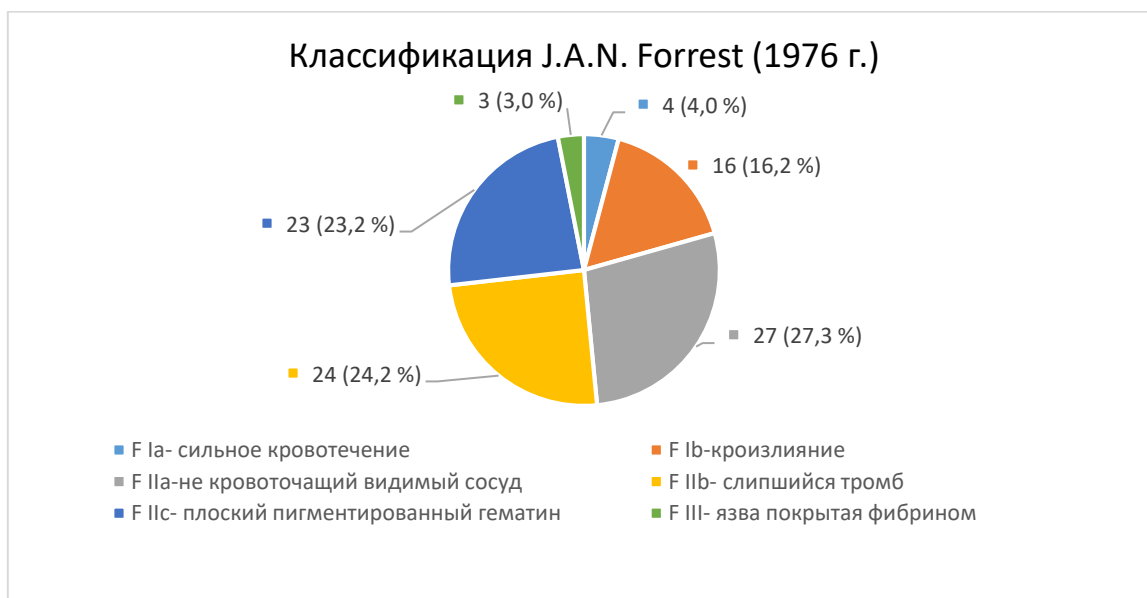


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от интенсивности ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ при COVID-19

Степень тяжести кровопотери определялась согласно классификации А.И. Горбашко (1974 г.). У пациентов I группы в основном проценте случаев наблюдалась кровопотеря



средней степени тяжести – у 51 (44,3 %), легкая кровопотеря была отмечена – у 36 (31,3 %), тяжелая кровопотеря была выявлена у 28 (24,4 %) больных.

У пациентов II группы спонтанные гематомы мягких тканей в основном локализовались в пределах передней брюшной стенки – у 11 (45,8 %), нижние конечности – у 4 (16,7 %), забрюшинное пространство – у 3 (12,5 %), верхние конечности – у 3 (12,5 %), грудная стенка – у 2 (8,3 %), в области шеи – у 1 (4,2 %) больного. По объему спонтанные гематомы мягких тканей распределились следующим образом: от 200 до 500 мл – у 12 (50 %), от 500 до 1500 мл – у 4 (16,7 %), более 1500 мл – 8 (33,3 %) пациентов. Спонтанные кровотечения в мягкие ткани являются грозным осложнением COVID-19, нередко с неблагоприятным исходом по совокупности факторов. Следует отметить, что спонтанные кровотечения в мягкие ткани, приводящие к образованию объемных гематом, до пандемии новой коронавирусной инфекции встречались крайне редко.

Эндоскопический гемостаз у пациентов I группы был достигнут в 81 % случаев, у 19 % возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был успешным у всех пациентов. Во II группе в половине случаев гемостаз обеспечен при помощи консервативных мероприятий – 12 (50 %) больных. Открытые операции проведены у 9 (37,5 %), эндоваскулярные способы остановки кровотечения – у 3 (12,5 %) больных.

Летальность в I группе составила 66,9 %, во II группе – 70,8 %. Причиной летальных исходов была нарастающая полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений был проведен корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями пациентов в I и II группах и развитием ЖКК и СГ. В матрицу параметров, которые могли влиять на риск геморрагических осложнений, было включено 27 факторов в случайном порядке. Анализ проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчетом критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0.

В структуре всех геморрагических осложнений НКВИ желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. Отмечается увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ во время пандемии COVID-19. Профилактика тромбозов у больных с НКВИ повышает риск развития кровотечений. По данным СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 возникло у 115 пациентов, что составило 0,24 %. Пациенты поступили в первую неделю от начала заболевания НКВИ, преобладали больные старшей возрастной группы с множественной сопутствующей патологией, включающей сочетание двух и более заболеваний. По гендерной принадлежности пациенты примерно были

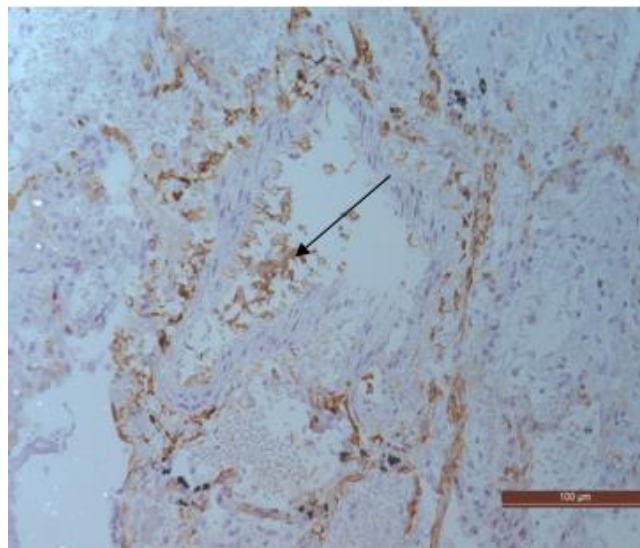
сопоставимы. При поступлении в стационар, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19, проводилась оценка состояния пациента по шкале NEWS. У подавляющего большинства пациентов при оценке общего состояния сумма баллов была более 4, что свидетельствовало о тенденции к дестабилизации состояния и требовало коррекции как дыхательной функции, так и всех звеньев гемостаза. В свою очередь, эти данные коррелировали со степенью ДН, объемом поражения легочной паренхимы (КТЗ и КТ4) и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждалась в протезировании функции дыхания (ИВЛ, НИВЛ или ЭКМО). Согласно клиническим рекомендациям по лечению НКВИ всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие, с одной стороны, о риске геморрагических событий, с другой стороны, зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (уровень D-димера, АЧТВ и ПТИ). Дисбаланс в потреблении и производстве тромбоцитов, установленный в нашем исследовании, оказался сопоставим с данными других работ [8, 14]. Предпочтительными способами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [18]. По данным исследования, комбинированные способы гемостаза подтвердили свою эффективность у больных COVID-19. Эндоскопический гемостаз был достигнут в 81 % случаев, у 19 % больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективным у всех, ни один пациент не требовал оперативного лечения.

Спонтанные геморрагии в мягкие ткани, в основном связанные с травмами, хирургическими вмешательствами, нарушением свертывания крови, гематологическими заболеваниями, до появления SARS-CoV-2 были достаточно редким явлением [19]. Многие авторы отмечают увеличение частоты развития СГ при COVID-19, указывают на триггерный механизм в их развитии и связывают с гепарин-индуцированной коагулопатией, критическими состояниями (сепсис, цитокиновый шторм). В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается непосредственное цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелий с развитием его повреждения.

У пациентов со спонтанными геморрагиями в мягкие ткани при клинико-лабораторном исследовании были выявлены те же закономерности, что и у больных с ЖКК. В этой группе женщины в значительной степени преобладали над мужчинами. Помимо известных механизмов развития ЖКК из эрозивно-язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ и спонтанных кровотечений в мягкие ткани, нельзя исключить общность патогенеза этих осложнений при COVID-19.

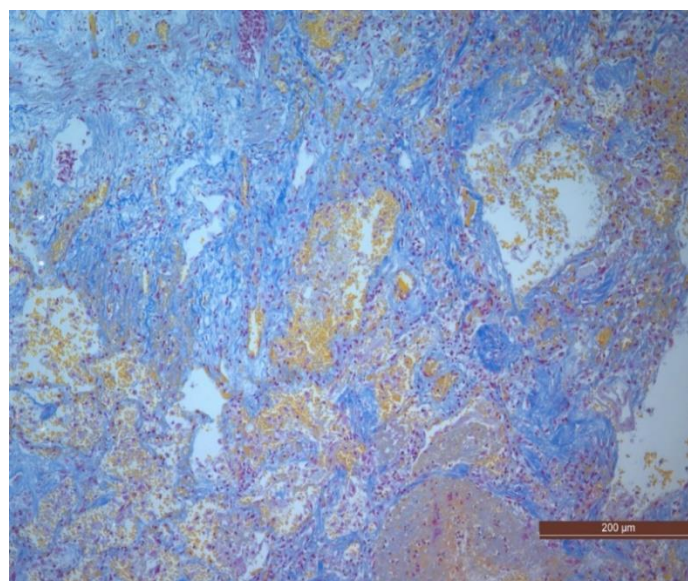
На лабораторном этапе работы получены результаты иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследований блоков тканей из устья источников геморрагий с окрашиванием моноклональными антителами с CD31, CD34 к рецепторам эндотелиоцитов. В

тканях из устья геморрагий выявлен множественный десквамированный эндотелий, представленный в виде эндотелиальных тромбов в просвете сосудов и за пределами сосудистой стенки. Местами у сосудистой стенки отсутствовал эндотелиальный слой, что могло привести к деструкции сосудистой стенки и развитию геморрагий при COVID-19 (рис. 4).



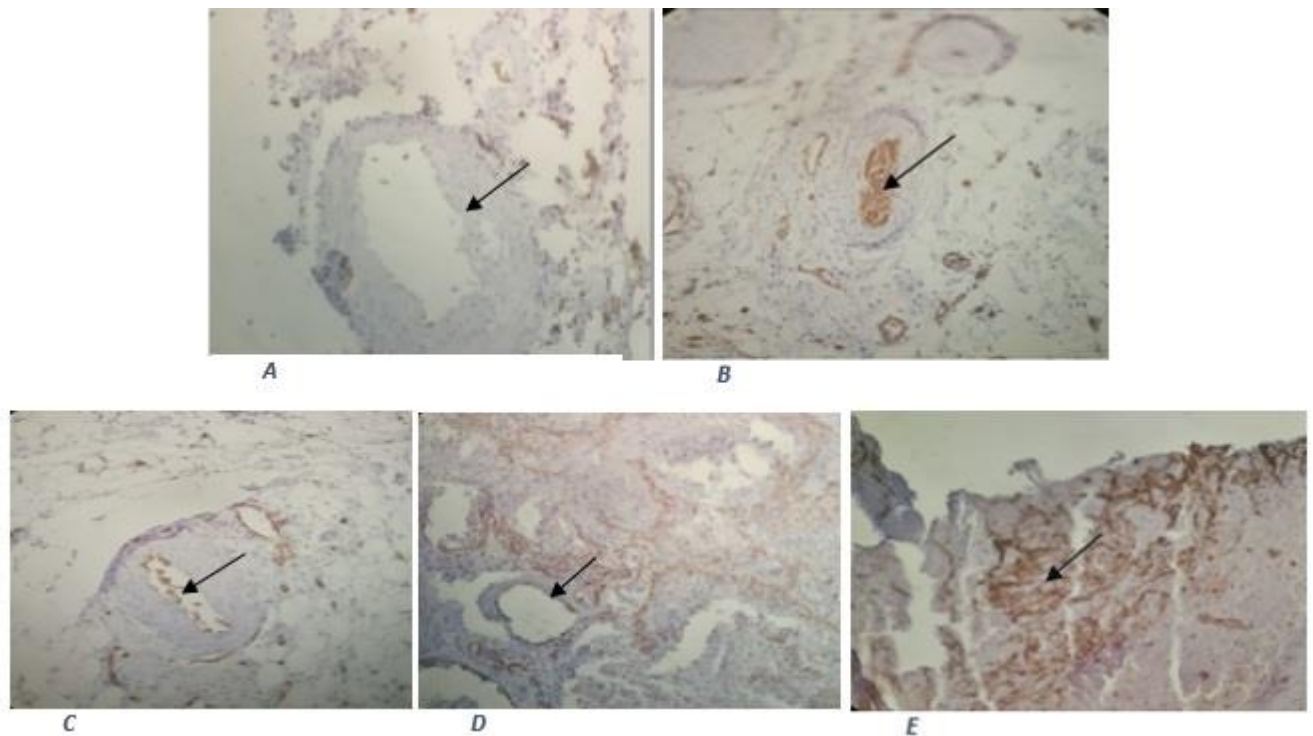
*Рис. 4. Слученный эндотелий в просвете сосудов. Увеличение числа периваскулярных (вероятно, гладкомышечных) клеток. Иммуногистохимическая реакция с CD34. Исходное увеличение 200. На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий указан стрелками*

Это может свидетельствовать об апоптозе эндотелия вследствие непосредственного цитопатического воздействия SARS-CoV-2. В ткани легкого выявлялся выраженный фиброз (рис. 5).



*Рис. 5. Выраженный фиброз легкого. Окраска по Маллори. Исходное увеличение 100*

При иммуноцитохимическом и иммуногистохимическом исследовании с окрашиванием моноклональными антителами к CD31 рецепторам эндотелиоцитов выявлен общий механизм развития геморрагий при SARS-CoV-2, приводящий к отслойке эндотелия, разрушению эндотелиального слоя, повреждению сосудистой стенки и развитию кровотечения (рис. 6).



*Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с окрашиванием моноклональными антителами к CD 31 рецепторам экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов  
На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий, указан стрелками*

Примечание: **А** – стенка сосуда, полностью лишенная монослоя эндотелия; **В** – в просвете сосуда эндотелиальный тромб; **С** – множественный десквамированный эндотелий в просвете сосуда; **Д** – внутренняя выстилка сосуда, частично лишенная эндотелия; **Е** – множественные десквамированные эндотелиальные клетки за пределами сосудистой стенки находятся в межклеточном пространстве.

### **Выводы**

1. Факторами, повышающими риск развития геморрагий, являются из лабораторных показателей – МНО и ПТИ, из сопутствующих заболеваний – ХОБЛ, а также развитие газового синдрома, сепсиса ( $p < 0,05$ ).
2. Комбинированные методы гемостаза эффективны в случаях остановки желудочно-кишечных кровотечений при COVID-19, что позволяет избежать открытых хирургических вмешательств.
3. Развитие спонтанных кровотечений в мягкие ткани у больных COVID-19 является грозным осложнением, зачастую с неблагоприятным прогнозом и требует персонализированной тактики лечения.

4. Миниинвазивные способы остановки кровотечения из питающего сосуда являются наиболее предпочтительными у пациентов с COVID-19.

5. Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя), что определяет формирование единого патогенетического механизма развития геморрагий при COVID-19.

### Список литературы

1. Мороз Е.В., Тарасова Е.С., Агафонова С.Ю., Грачева Е.Н. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. № 1 (3). С. 26–36.

2. Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Демидова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Спасский А.А., Шахнович П.Г. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 // Академия медицины и спорта. 2020. № 1. С. 28-40. 2020. DOI: 0.15829/2712-7567-2020-2-13.

3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Судебная медицина. 2020. № 6 (4). С. 10-23. DOI: 10.19048/fm340.

4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis // J. Infect. 2020. Vol. 81. P. 31–38.

5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // Cell Mol Immunol. 2020. Vol. 17, Is. 5. P. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.

6. Есауленко И.Э., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Шевченко А.А., Соколов Д.А., Ключкова С.В., Кварацхелия А.Г., Филин А.А., Тутельян В.А. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19 // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9. № 4. С. 9–18. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.

7. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 // Journal of Anatomy and Histopathology. 2020. Vol. 9, Is. 18. P. 1030. DOI: 10.7326/120-1206.

8. 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., Якушевич О.О. Спонтанные гематомы

при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение // Клиническая медицина. 2021. № 99 (9–10). С. 540–547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

9. Сергеенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца // ПатиСС. 2020. С. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.

10. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебрандта с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 7. С. 67–76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.

11. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 96. № 5. С. 85–88.

12. Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Асяев Р.В., Буторина М.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Частота эрозивно-язвенных дефектов и язвенных кровотечений гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 201 (5). С. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.

13. Huang K., Zhao X., Chen X., Gao Y., Yu J., Wu L. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 // J. Transl. Int Med. 2021. Vol. 9. P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021-0006.

14. Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Авдонин П.В., Коршунов Д.И. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 2. С. 24–32.

15. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18, Is. 9. P. 2349–2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.

16. Стрижелецкий В.В., Ядыкин А.А., Иванов И.Г., Суворов И.И., Матвеев А.В., Стребков В.В., Воробьев А.С., Булкин А.Н., Пягай В.И. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт // Эндоскопическая хирургия. 2021. № 27 (5). С. 42–47.

17. Nematihonar B., Qaderi S., Shah J., Bagherpour J.Z. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review // Int. J. Emerg. Med. 2021. Vol. 14, Is. 1. P. 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5.

18. Липницкий Е.М., Алекберзаде А.В., Гасанов М.Р. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 3. С. 4–10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

19. Каминский М.Н., Шубин Е.А., Ерофеев С.А., Тясто И.В., Хвостиков М.С. Эндоваскулярный гемостаз при спонтанном забрюшинном кровотечении // Сибирский медицинский журнал. 2019. Т. 157. № 2. С. 57–60. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.013.