



ХИРУРГИЧЕСКИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

К.В. Медведев^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}, М.А. Протченков^{2,4},
Н.Ю. Семенова^{1,3}, В.С. Евстропов⁵

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

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

³ Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Городская больница № 33, Санкт-Петербург, Россия

Surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients: risk factors and development mechanisms

K.V. Medvedev^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, V.A. Zinserling^{1,3}, M.A. Protchenkov^{2,4}, N.Yu. Semenova^{1,3}, V.S. Evstropov⁵

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

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

³ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Hospital No.26, Saint-Petersburg, Russia

⁵ City Hospital No.33, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19 ведущую роль играет триггерный механизм. 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: на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального, включая патоморфологического и иммуногистохимического, обследования определить основные факторы риска и механизмы развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены 115 больных с развившимся желудочно-кишечным кровотечением и 24 пациента со спонтанными геморрагиями в мягкие ткани.

Результаты. Установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием хронической обструктивной болезни легких, а также развитием газового синдрома и сепсиса. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что увеличение частоты развития желудочно-кишеч-

Abstract

A trigger mechanism plays a leading role in the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in COVID-19. On one hand, the development of heparin-induced coagulopathy is not excluded, on the other hand, the development of critical conditions is 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 main risk factors and mechanisms of development of surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients on the basis of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, including pathomorphological and immunohistochemical studies.

The study included 115 patients with recurrent gastrointestinal bleeding and 24 patients with spontaneous hemorrhages in soft tissues.

It was found that with high reliability ($p < 0.05$), the development of surgical hemorrhagic complications of COVID-19 correlated with an increase in INR, a decrease in PTI, the presence of COPD, as well as the development of gas syndrome and sepsis. 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.

Thus, it can be assumed that an increase in the frequency of gastrointestinal bleeding and spontaneous hemorrhages in soft tissues of various anatomical locations in COVID-19 patients may be associated with 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

ных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие дегенерации 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.

Введение

COVID-19 остаётся 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 лёгких и желудочно-кишечного тракта с развитием системного капиллярно-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, остаётся неопределённым, действительно ли при COVID-19 происходит вовлечение эндотелиальных клеток в патологический процесс, что вызывает 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, повышению проницаемости эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [9–12]. Патогенез формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне происходит путем взаимодействия рецептор/лиганд в зависимости от типа рецептора. Специфичность антигенов рецептора определяют уникальность клеточных изменений. CD31 рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, не

mechanism of development hemorrhages in COVID-19.

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

только способствуют 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 [12].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелёгочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [13, 14]. Частота их возникновения колеблется, по данным различных исследователей, от 3,0% до 31,1% [15, 16]. Значимым осложнением COVID-19 также является развитие спонтанных гематом (СГ) мягких тканей различных локализаций с частотой возникновения от 2,7% до 3,9% [17, 18].

Цель исследования — на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального, включая патоморфологического и иммуногистохимического, обследования определить основные факторы риска и механизмы развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. В исследование включены случаи лечения больных COVID-19, осложнённой ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и спонтанными кровотечениями (СК) в мягкие ткани различных анатомических локализаций.

На первом этапе исследования проведен анализ данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19. При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состоя-

ния 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, МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) как наиболее информативный метод определения объёма вирусного поражения лёгочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялся 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. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, оценивались признаки эндотелиопатии.

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 расчётом критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0.

Результаты исследования

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. 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. В I группе было 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 мужчины (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 лёгких 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 сут	75 (65,2%)	13 (54,2%)
7 – 14 сут	29 (25,2%)	10 (41,7%)
15 – 22 сут	7 (6%)	1 (25%)
Более 23 сут	4 (3,5%)	—

У всех больных обеих групп наблюдались сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание 2 и более заболеваний. Особенно следует отметить, что во II группу вошли 25% родильниц с наиболее тяжёлым 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%)

Окончание таблицы 2

Сопутствующие заболевания	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	11 (9,6%)	3 (12,5%)
Бронхиальная астма	5 (4,3%)	3 (12,5%)
Туберкулёз лёгких в анамнезе (ремиссия)	1 (0,9%)	—
Перенесённые операции на желудке (в анамнезе)	8 (6,9%)	—
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	11 (9,6%)	1 (4,2%)
Жёлчнокаменная болезнь	19 (16,5%)	13 (14,6%)
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 степени	3 (2,6%)	—
Хроническая почечная недостаточность 5 степени	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%)

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 набрали 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 объёмом поражения лёгочной паренхимы, выявленным при спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (табл. 3).

Таблица 3

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

Степень поражения лёгких	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).

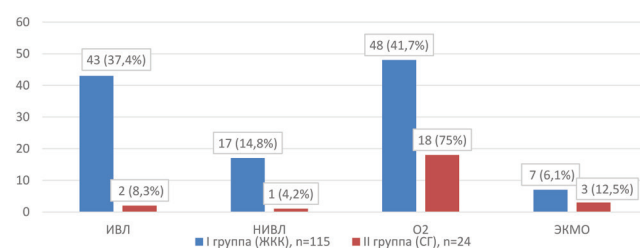


Рис. 1. Способ обеспечения функции внешнего дыхания у пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями

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 распределилась 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. 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 12-перстной кишки (рис. 2).

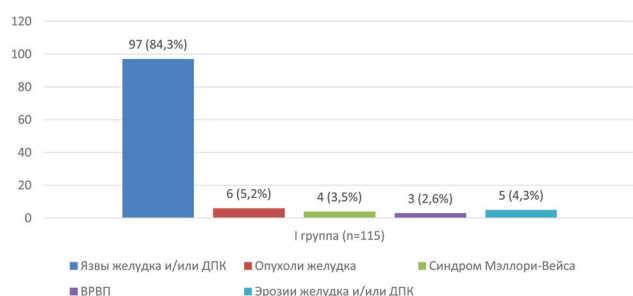


Рис. 2. Источник ЖКК у пациентов COVID-19 (I группа)

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

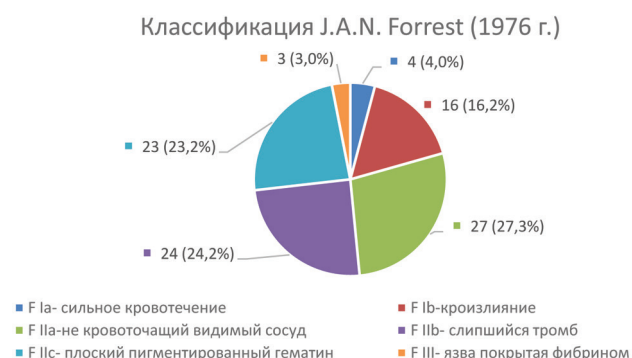


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от интенсивности ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ при COVID-19

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%), лёгкая кровопотеря была отмечена у 36 (31,3%), тяжёлая 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%), нижних конечностей — у 4 (16,7%), забрюшинного пространства — у 3 (12,5%), верхних конечностей — у 3 (12,5%), грудной стенки — у 2 (8,3%), в области шеи — у 1 (4,2%) больного. По объёму спонтанные гематомы мягких тканей распределялись следующим образом: от 200 до 500 мл — у 12 (50%), от 500 до 1500 мл — у 4 (16,7%), более 1500 мл — у 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 объёмных 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 COVID-19 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. Установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием ХОБЛ, а также развитием газового синдрома и сепсиса.

На следующем этапе работы проведено иммуногистохимическое и иммуноцитохимическое исследование блоков тканей из устья источников

геморрагий с окрашиванием моноклональными антителами к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия. CD31 представляет собой гликопротеин из семейства иммуноглобулинов, который относится к молекулам межклеточной адгезии и экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов. Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов [19]. 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, 5). Данная гистологическая картина может свидетельствовать об апоптозе эндотелия вследствие непосредственного цитопатического воздействия SARS-CoV-2.

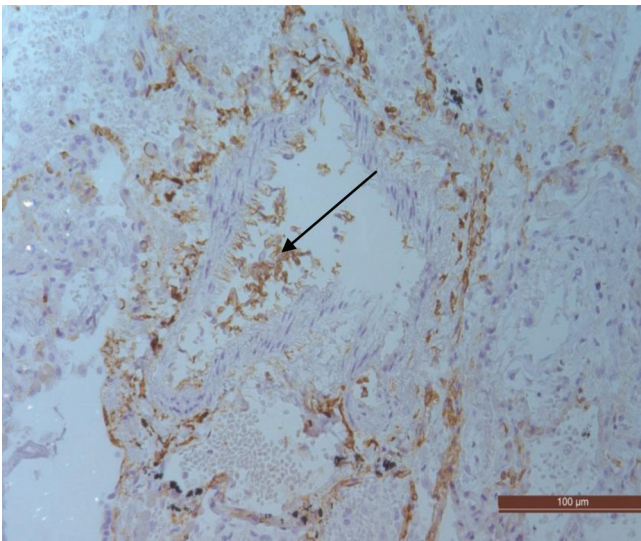


Рис. 4. Слущенный эндотелий в просвете сосудов. Увеличение числа периваскулярных (вероятно, гладкомышечных) клеток. Иммуногистохимическая реакция с CD34. Исходное ув.× 200. На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий указан стрелкой

Обсуждение

В структуре всех геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. При этом отмечалось увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ именно во время пандемии COVID-19. По данным Клинической инфекционной больницы 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 2 и более заболеваний. По гендерной принадлежности пациенты 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 лёгочной паренхимы (КТ3 и КТ4) и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждались в протезировании функции дыхания (ИВЛ, НИВЛ или ЭКМО). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19, 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 (повышенный уровень D-димера, ускорение АЧТВ и снижение 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 [20]. 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 до пандемии SARS-CoV-2 были достаточно редким явлением [21], в основном, связанным с травмами, в результате хирургических вмешательств, нарушения свертывания крови, гематологических заболеваний. 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.

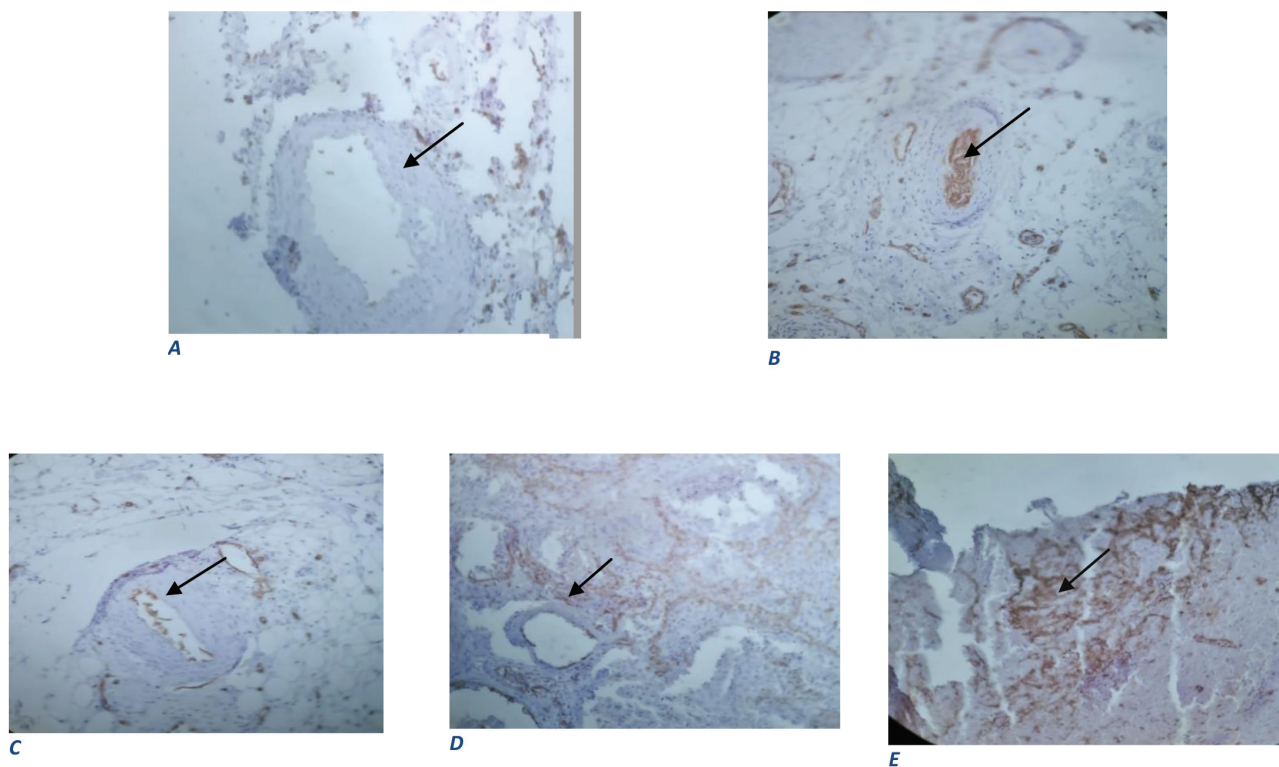


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с окрашиванием моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий указан стрелками: А — стенка сосуда, полностью лишённая монослоя эндотелия; В — в просвете сосуда эндотелиальный тромб; С — множественный десквамированный эндотелий в просвете сосуда; D — внутренняя выстилка сосуда, частично лишённая эндотелия; Е — множественные десквамированные эндотелиальные клетки за пределами сосудистой стенки, находятся в межклеточном пространстве

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием ХОБЛ, а также развитием газового синдрома и сепсиса. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Таким образом, можно предположить, что увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 может быть 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.

Литература

1. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 / Е.В. Мороз [и др.] // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. — 2021. — № 1(3). — С. 26–36.
2. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 / О.Ш. Ойроткинова [и др.] // Вестник российской академии медицинских наук. — 2020. — № 75(5). — С. 414–425. — DOI:10.15690/vramn1433.
3. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц [и др.] // Сугебная медицина. 2020. — № 6(4). — С. 10–23. — DOI: 10.19048/fm340.
4. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis / M.C. Wong [et al.] // J. Infect. 2020. — Vol. 81. — P. 31–38.
5. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // Cell MollImmunol. 2020. — Vol. 17. — N5. — P. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19 / И.Э. Есауленко [и др.] // 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. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение / М.В. Нагибина [и др.] // Клиническая медицина. 2021. — № 99 (9-10). — С. 540–547. — DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

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

10. Взаимосвязь уровней д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1) / О.О. Шахматова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 7. — С. 67–76. — DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.

11. Роль эндотелиопатии в геморрагических осложнениях при COVID-19 / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 46–49.

12. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза / А.И. Инжутова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — Т. 96, № 5. — С. 85–88.

13. Частота эрозивно-язвенных дефектов и язвенных кровотечений гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19 / Н.Н. Буторин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 201(5). — С. 5–11. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.

14. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 / K. Huang [et al.] // J. Transl. Int Med. 2021. — Vol. 9. — P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.

15. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М.В. Бычинин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2022. — № 2. — С. 24–32.

16. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2020. — Vol. 18. — Is. 9. — P. 2349–2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.

17. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт / В.В. Стрижелецкий [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2021. — № 27 (5). — С. 42–47.

18. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review / B. Nematihonar [et al.] // Int. J. Emerg. Med. 2021. — Vol. 14. — Is. 1. — P. 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5.

19. Иммуногистохимическая оценка фактора Виллебранда и CD31 в интима коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С.С. Тодоров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2024. — № 1. — С. 23.

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

21. Эндоваскулярный гемостаз при спонтанном забрюшинном кровотечении / М.Н. Каминский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2019. — Т. 157, № 2. — С. 57–60. — DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.013.

References

1. Patologiya pishchevaritel'noj sistemy, associirovannaya s infekciej SARS-CoV-2 / E.V. Moroz [i dr.] // Medicinskij vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021. — № 1(3). — S. 26-36.

2. Soglasovannaya ekspertnaya poziciya po diagnostike i lecheniyu ful'minantnogo miokardita v usloviyah pandemii COVID-19 / O.Sh. Ojnotkinova [i dr.] // Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2020. — 75(5). — S. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.

3. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsij / O.V. Zajrat'yanc [i dr.] // Sudebnaya medicina. 2020. — 6(4). — S. 10–23. DOI: 10.19048/fm340.

4. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis / M.C. Wong [et al.] // J. Infect. 2020. — Vol. 81. — P. 31 – 38.

5. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // Cell Mollimmunol. 2020. — Vol. 17. — N5. — R. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.

6. Patomorfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty povrezhdeniya krovenosnyh sosudov pri COVID-19 / I.E. Esaulenko [i dr.] // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020. — T. 9. — № 4. — S. 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. Spontannye gematomy pri COVID-19: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika i lechenie / M.V. Nagibina [i dr.] // Klinicheskaya medicina. 2021. — № 99 (9-10). — S. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

9. Sergeenko, I.V. Dislipidemiya, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezni' serdca / I.V. Sergeenko, A.A. Ansheles, V.V. Kухarchuk // PatiSS. 2020. — S. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.

10. Vzaimosvyaz' urovnej d-dimera i faktora Villebrandta s razvitiem zheludochno-kishechnykh krvotечenij u pacientov so stabil'noj ishemicheskoy bolezni'yu serdca (po dannym registra dlitel'noj antitromboticheskoy terapii REGATA-1) / O.O. Shahmatova [i dr.] // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021. — T. 20. — № 7. — S. 67-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.

11. Rol' endoteliopatii v gemorragicheskikh oslozhneniyah pri COVID-19 / Gusev D.A. [i dr.] // Zhurnal infektologii. 2023. — T. 15. — № 2. — S. 46-49.

12. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy endotelial'noj disfunkcii razlichnogo geneza / A.I. Inzhutova [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. — T. 96. — № 5. — S. 85-88.

13. Chastota erozivno-yazvennykh defektov i yazvennykh krvotечenij gastroduodenal'noj zony u bol'nykh s infekciej COVID-19 / N.N. Butorin [i dr.] // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022. — 201(5). — S. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.

14. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 / K. Huang [et al.] // J. Transl. Int Med. 2021. — Vol. 9. — P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.

15. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhneniya u pacientov s tyazhelym i krajne tyazhelym techeniem COVID-19 / M.V. Bychinin [i dr.] // Anesteziologya i reanimatologiya. 2022. — № 2. — S. 24–32.

16. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2020. — Vol. 18. — Is. 9. — P. 2349–2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.

17. Spontannaya zabryushinnaya gematoma u pacientov s COVID-19: pervyj klinicheskij opyt / V.V. Strizheleckij [i dr.] // Endoskopicheskaya hirurgiya. 2021. — № 27 (5). — S. 42–47.

18. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review / B. Nematihonar [et al.] // Int. J. Emerg. Med. 2021. — Vol. 14. — Is. 1. — P. 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5.

19. Immunogistohimicheskaya ocenka faktora Villebranda i CD31 v intime koronarnykh arterij v rannie sroki posle stentirovaniya / S.S. Todorov [i dr.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2024. — № 1. — S. 23.

20. Lipnickij, E.M. Prichiny recidiva yazvennogo gastroduodenal'nogo krvotечения / E.M. Lipnickij, A.V. Ale-

kberzade, M.R. Gasanov // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017. — № 3. — S. 4-10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

21. Endovaskulyarnyj gemostaz pri spontanном zabryushinnom krvotечenii / M.N. Kaminskij [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2019. — T. 157. — № 2. — S. 57-60. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.013.

Авторский коллектив:

Мегвегов Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-641-88-62, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий НИО патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

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

Семенова Наталья Юрьевна — биолог городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; старший научный сотрудник отдела патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.б.н.; тел.: +7-904-607-14-48, e-mail: natyciel87@gmail.com

Евстропов Виталий Сергеевич — врач-хирург Городской больницы № 33; тел.: +7-921-347-21-80, e-mail: evstrop98@mail.ru