



КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАЗОВОГО СИНДРОМА И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

К.В. Медведев^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}, М.А. Протченков^{2,4}, А.Л. Иванов^{1,2}, К.Е. Борта^{1,2}, И.А. Соловьев^{2,5}, Н.Ю. Коханенко², А.В. Глебова^{2,5}, Н.Ю. Семенова^{1,3}, В.С. Евстропов⁶

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

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

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

⁴Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

⁵Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

⁶Городская больница № 33, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and morphological characteristics of air leak and hemorrhagic complications in patients with COVID-19

K.V. Medvedev^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, V.A. Tsinkerling^{1,3}, M.A. Protchenkov^{2,4}, A.L. Ivanov^{1,2}, K.E. Borta^{1,2}, I.A. Soloviev^{2,5}, N.Yu. Kokhanenko², A.V. Glebova^{2,5}, N.Yu. Semenova^{1,3}, V.S. Evstropov⁶

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

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

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

⁴War Veterans Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁵City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁶City Hospital № 33, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

До настоящего времени COVID-19 остаётся проблемой современной медицины. Нередко прогноз заболевания связан с развитием осложнений, вызванных вирусом SARS-CoV-2. Геморрагические осложнения COVID-19 занимают первое место с частотой возникновения от 3,0 % до 31,1 %. Со стороны дыхательной системы отмечено возникновение газового синдрома. В структуре COVID-19 хирургические осложнения составляют от 1 % до 2,4 %, при этом летальность колеблется от 7,9 % до 78,5 %.

Цель: определить оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19 с учётом данных клинико-лабораторного, инструментального, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

Материалы и методы: в исследование включено 213 пациентов, у которых развился газовый синдром, 332 больных с желудочно-кишечным кровотечением и 39 пациентов со спонтанными гематомами мягких тканей.

Результаты: установлено, что наиболее часто хирургические осложнения возникали у пациентов с тяжёлым преморбидным фоном на поздних сроках течения COVID-19.

На основании корреляционного анализа клинико-лабораторных и инструментальных показателей выявлены предикторы риска развития газового синдрома и желудочно-кишечного кровотечения с достоверностью $p < 0,05$. Построение прогностической модели проводили

Abstract

To date, COVID-19 remains a challenge for modern medicine. The prognosis of the disease is often associated with the development of complications caused by SARS-CoV-2 virus. Hemorrhagic complications of COVID-19 account for the highest incidence, ranging from 3.0 % to 31.1 %. Air leak syndrome has been observed from the respiratory system side. Surgical complications in COVID-19 constitute from 1 % to 2.4 %, with mortality rates varying from 7.9 % to 78.5 %.

The aim of the study was to determine the optimal approaches to the diagnosis and treatment of patients with air leak and hemorrhagic complications of COVID-19, taking into account the data of clinical laboratory, instrumental, pathomorphological and immunohistochemical studies. clinical-laboratory, instrumental, pathomorphological, and immunohistochemical data.

Materials and methods: The study included 213 patients who developed air leak syndrome, 332 patients with gastrointestinal bleeding, and 39 patients with spontaneous soft tissue hematomas.

Results: It was established that surgical complications most frequently occurred in patients with a burdened pre-morbid background during the late stages of COVID-19 progression.

Based on correlation analysis of clinical-laboratory and instrumental indicators, predictors for the development of air leak syndrome and gastrointestinal bleeding were identified with a significance level $p < 0.05$. A prognostic model was constructed using logistic regression with Wald's criterion

лось методом логистической регрессии с расчётом критерия Вальда. Качество модели определено с помощью ROC-кривой при газовом синдроме ($AUC=0,97$), в случае желудочно-кишечного кровотечения ($AUC=0,78$).

При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к спайковому S-белку SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody) выявлены вирусные частицы SARS-CoV-2 в эндотелиоцитах. Экспрессия CD31, CD34, CD68 и рецепторов vWF отображала SARS-CoV-2-ассоциированные системные изменения эндотелия с учётом фактора коагулопатии и провоспалительного ответа. В случае развития газового синдрома одним из ключевых факторов являлось формирование эндотелиальных микротромбов, при возникновении геморрагических событий выражены альтеративные изменения эндотелия.

Заключение: цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2 приводит к деградации эндотелиального монослоя, способствуя деструкции сосудистой стенки и развитию клинически значимых геморрагических событий. Внедрение в клиническую практику способов прогнозирования риска развития газового синдрома и кровотечения у больных COVID-19 позволили у ряда больных профилировать развитие осложнений. Предпочтительным лечебным алгоритмом при развитии спонтанных гематом мягких тканей у пациентов с COVID-19 является последовательный переход от неинвазивных к минимально инвазивным методикам остановки кровотечения.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, синдром воздушной протечки, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, спонтанные гематомы мягких тканей, эндотелиопатия.

Введение

Несмотря на то, что COVID-19 занял свое место в ряду сезонных респираторных заболеваний, SARS-CoV-2-индуцированные осложнения по-прежнему остаются проблемой современной медицины. Особенно грозными являются так называемые хирургические осложнения. Со стороны дыхательной системы отмечено развитие газового синдрома (ГС), который включает в себя такие состояния, как пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум, пневмоперикард, эмфизема мягких тканей и забрюшинного пространства [1, 2]. Развитие ГС происходит как на фоне проведения инвазивной ИВЛ вследствие баротравмы лёгочной ткани, так на фоне формирующегося фиброза лёгочной паренхимы. Непосредственное цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на пневмоциты I, II порядка путём проникновения в клетку через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ₂) является одной из возможных основополагающих причин и подлежит дальнейшему изучению [3]. Оказывая прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла лёгких и желудочно-

кишечного тракта с развитием эндотелиопатии, вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие системного капиллярно-альвеолита и/или гастроэнтероколита. Частота ГС в структуре хирургических осложнений COVID-19 составляет от 1% до 2,4% [4], а летальность в этой группе больных колеблется от 3,2% до 19,4% [5]. Более высокая экспрессия АПФ₂ в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таковой в дыхательных путях (в 100 раз выше) обуславливает большее количество внелёгочных осложнений у больных COVID-19, среди которых преобладают геморрагические [6].

Иммуногистохимические исследования с моноклональными антителами против SARS-CoV-2 спайкового S-белка (COVID-19 spike antibody) выявили SARS-CoV-2 вирусные частицы в эндотелиальных клетках. Экспрессия CD31, CD34, CD68, и vWF рецепторов отражала SARS-CoV-2-ассоциированные системные эндотелиальные изменения с учётом факторов коагулопатии и провоспалительных ответов. В случаях синдрома воздушной протечки, одним из ключевых факторов была формирование эндотелиальных микротромбов; в геморрагических событиях, дегенеративные изменения в эндотелии были преобладающими.

Вывод: Цитопатический эффект SARS-CoV-2 привёл к дегенерации эндотелиального монослоя, способствуя разрушению сосудистой стенки и развитию клинически значимых геморрагических событий. Внедрение предиктивных методов для оценки риска синдрома воздушной протечки и кровотечения у пациентов в клинической практике позволило некоторым пациентам быть профилактически защищёнными от осложнений. Предпочтительный алгоритм лечения спонтанных мягкотканых гематом у пациентов с COVID-19 включает последовательный переход от неинвазивных к минимально инвазивным методам гемостаза.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, синдром воздушной протечки, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, спонтанные гематомы мягких тканей, эндотелиопатия.

желудочно-кишечного тракта с развитием эндотелиопатии, вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие системного капиллярно-альвеолита и/или гастроэнтероколита. Частота ГС в структуре хирургических осложнений COVID-19 составляет от 1% до 2,4% [4], а летальность в этой группе больных колеблется от 3,2% до 19,4% [5]. Более высокая экспрессия АПФ₂ в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таковой в дыхательных путях (в 100 раз выше) обуславливает большее количество внелёгочных осложнений у больных COVID-19, среди которых преобладают геморрагические [6].

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место в структуре геморрагических осложнений COVID-19 [7, 8]. Частота их возникновения колеблется от 3,1% до 31,1% [9, 10]. Спонтанные гематомы мягких тканей (СГемМТк) различных анатомических локализаций являются ещё одним тяжёлым геморрагическим осложнением с частотой возникновения от 2,7% до 3,9% [11, 12].

При этом до настоящего времени нет комплексного анализа причин развития газовых и геморрагических осложнений COVID-19 с учётом клинко-морфологической и иммуногистохими-

ческой (ИГХ) характеристик, в ключе развития SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии.

Цель исследования – определить оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19 с учётом данных клинико-лабораторного, инструментального, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

Материалы и методы исследования

С апреля 2020 г. по январь 2024 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больнице получали лечение 213 пациентов с COVID-19, у которых развился ГС. Они составили I группу. Во II группу были включены 332 больных с ЖКК, а в III вошли 39 больных с СГемМТк.

Всем больным осуществлялось взятие парных мазков из носоглотки и ротоглотки. Диагноз COVID-19 подтверждался посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациентам выполняли следующие инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) и/или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с целью оценки степени вирусного повреждения лёгочной ткани.

При сборе анамнеза учитывались сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Тяжесть состояния пациентов определялась по шкале NEWS, производилась оценка степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН), а также необходимости проведения поддержки функции внешнего дыхания (ФВД) и способа её обеспечения. Учитывались лабораторные маркеры коагуляционных расстройств: уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. При КТ ОГК, помимо определения объёма вирусного поражения лёгочной паренхимы, оценивалось наличие ГС, его локализация и объём свободного воздуха.

Лечебная тактика зависела от объёма свободного воздуха и динамики его накопления. В поздние сроки в случае образования респираторных фистул применяли эндоскопическую клапанную бронхоблокацию.

В случае возникновения ЖКК из верхних отделов ЖКТ выполнялось эндоскопическое исследование с целью визуализации и выбора способа воздействия на источник кровотечения.

При образовании СГемМТк у больных COVID-19 для определения объёма гематомы, локализации, экставазации контрастного вещества выполняли КТ в ангиорежиме. При формировании

неосложнённой СГемМТк и отсутствии признаков экставазации при инструментальном дообследовании проводили консервативное лечение. При наличии признаков экставазации контрастного вещества применялись рентгенохирургические методы диагностики и лечения (РХМДЛ). При напряжённой гематоме, развитии компартмент-синдрома или прорыве последней в брюшную полость с развитием гемоперитонеума прибегали к открытым хирургическим операциям с применением методов механического гемостаза.

На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, для определения факторов, влияющих на развитие ГС и ЖКК, создана модель, включающая 27 параметров. Категоризованные показатели представлены в процентах (%), непрерывные – как среднее значение ($\bar{x}$) $\pm$ стандартное отклонение (σ), дисперсия (σ^2). В дальнейшем путём машинной обработки данных, с учётом значимости критерия $p < 0,05$, проводился многофакторный анализ. Методом бинарной логистической регрессии в случае развития ГС у больных COVID-19 были отобраны 9 факторов-переменных. У пациентов с ЖКК отобраны 5 наиболее значимых факторов. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), отношение шансов (OR), стандартная ошибка отклонения шансов (S), 95% доверительный интервал (CI). Статистические расчёты выполнялись в программе IBM SPSS Statistics version 23. Расчёт CI для (λ) и (AUC) проводился при помощи нормализующего преобразования Yeo-Johnson. Анализ качества (AUC) построенных моделей выполнен с помощью ROC-кривой.

Микропрепараты из материала, полученного при аутопсии, окрашивали гематоксилином-эозином и по Маллори. При первичном осмотре производили диагностический поиск коллагеновых и эластичных волокон, фибрина, тучных клеток, гликозаминогликанов, гиалиновых мембран. При гистологическом соответствии клиническому диагнозу осуществляли дальнейшее иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклональных антител к рецепторам CD31 (JC70, Cell marque), CD34 (QBend 10, Dako), CD68 (KP-1, Cell marque), фактору фон Виллебранда (vWF, Polyclonal, Dako) и SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody, 1A9, Genetex).

Морфологические исследования проводились на микроскопе OLYMPUS CX 43 (Olympus, Япония) при ув. $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ со сканированием препаратов на сканере Kfbio MagScanner KF-PRO-400 с созданием архива изображений.

Анализ полученных данных и обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows и с помощью лицензированной программы Biostat. Статистический уро-

вень значимости (p -value) $<0,05$ рассчитывался с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Возрастная категория больных определялась согласно международной классификации ВОЗ от 2024 г. В I группе преобладали пациенты зрелого и среднего возраста (до 59 лет) – 164 (77%) больных; во II и III группах большую часть составили больные старшей возрастной группы (от 60 до 89 лет) и долгожители (от 90 лет и старше) (табл. 1).

В большинстве случаев больные поступали в стационар первую неделю с момента появления первых симптомов заболевания COVID-19 (табл. 2).

У всех больных имелись сопутствующие заболевания. При этом у большинства отмечено сочетание 2 и более заболеваний (табл. 3).

Оценку тяжести состояния пациентов проводили по балльной шкале NEWS. В основном наблюдали пациентов, набравших более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности их состояния (табл. 4).

Степень ДН коррелировала с тяжестью состояния по шкале NEWS. Следует отметить, что у больных II и III групп наблюдали ДН, соответствующую I и II степени, которая, в свою очередь, была сопоставима с объемом поражения лёгких, выявленным при КТ органов грудной клетки (табл. 5).

Из 213 больных с ГС СКТ ОГК выполнена 184 пациентам (86,4%). У 29 (13,6%) пациентов исследование не выполнено ввиду тяжести состоя-

ния и невозможности транспортировки в кабинет СКТ. Из 332 больных с ЖKK СКТ ОГК проведена у 263 (79,2%). В группе пациентов с СГемМТк СКТ ОГК выполнена 39 больным, что составило 100% случаев. Исследование проводилось на спиральном компьютерном томографе General Electric Optima CT660 с трубкой Perfomix 40, со скоростью реконструкции изображений до 55 кадр/с. Формулировка заключения КТ-исследования осуществлялась в соответствии с рекомендациями RSNA/ACR/BSTI/ESR-ESTI (табл. 6).

У пациентов I группы наблюдалась противоположная тенденция, заключающаяся в отсутствии очевидной прямопропорциональной связи между степенью ДН и объемом инфильтративных изменений в лёгких. Вероятной причиной данного несоответствия является непосредственное цитотоксическое действие вируса на пневмоциты на фоне его высокой вирулентности без развития привычной фиброзной перестройки. По всей вероятности, не исключается специфическое поражение альвеоцитов вирусом SARS-CoV-2.

Больным применяли различные способы обеспечения ФВД (табл. 7).

Далее был проведен анализ лабораторных показателей, которые в той или иной мере могли влиять на развитие ГС, ЖKK и СГемМТк у больных COVID-19. У пациентов I группы отмечались следующие изменения в анализах крови: уровень лейкоцитов не имел значимой ценности при формировании ГС, в клиническом анализе крови у пациентов данной группы отмечались как лейкопения, так и лейкоцитоз. Более значимым критерием

Таблица 1

Частота развития ГС, ЖKK и СГемМТк в зависимости от возраста больных

Осложнение	Возраст			
	До 59 лет (зрелый и средний возраст)	От 60 до 89 лет (старшая возрастная группа)	От 90 лет и более (долгожители)	Средний возраст ($\bar{x} \pm \sigma$; σ^2)
ГС, n = 213	164 (77,0%)	47 (22,0%)	2 (1,0%)	44,32 $\pm$ 18,22; 331,98
ЖKK, n = 332	112 (33,7%)	209 (62,9%)	11 (3,3%)	64,34 $\pm$ 16,74; 281,26
СГемМТк, n = 39	13 (33,3%)	25 (64,1%)	1 (2,6%)	62,8 $\pm$ 19,1; 364,2

Таблица 2

Сроки госпитализации пациентов с ГС, ЖKK и СГемМТк в зависимости от начала COVID-19

Сроки госпитализации от начала заболевания	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖKK, n = 332	СГемМТк, n = 39
До 7 сут	85 (39,9%)	179 (53,9%)	21 (53,9%)
7 – 14 сут	83 (38,9%)	105 (31,6%)	16 (41,0%)
15 – 22 сут	45 (21,1%)	23 (6,9%)	2 (5,1%)
Более 23 сут	—	25 (7,5%)	—
Среднее значение, (сутки)	$\bar{x} = 8,9 \pm 5,5$; $\sigma^2 = 30,9$	$\bar{x} = 8,3 \pm 8,8$; $\sigma^2 = 77,8$	$\bar{x} = 6,9 \pm 4,6$; $\sigma^2 = 20,9$

Таблица 3

Структура сопутствующих заболеваний у больных ГС и геморрагическими осложнениями COVID-19

Сопутствующие заболевания	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз	27 (12,7%)	189 (56,9%)	23 (58,9%)
ИБС: Постинфарктный кардиосклероз	19 (8,9%)	37 (11,1%)	1 (2,6%)
Артериальная гипертензия	102 (47,9%)	195 (58,7%)	20 (51,3%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий	18 (8,5%)	48 (14,5%)	5 (12,8%)
Хроническая сердечная недостаточность	69 (32,4%)	84 (25,3%)	11 (28,2%)
Сосудистая патология головного мозга	41 (19,3%)	125 (37,7%)	10 (25,6%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы	—	23 (6,9%)	4 (10,3%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	24 (11,3%)	19 (5,7%)	6 (15,4%)
Бронхиальная астма	6 (2,8%)	14 (4,2%)	4 (10,3%)
Туберкулёз лёгких в анамнезе (ремиссия)	—	3 (0,9%)	—
Перенесённые операции на желудке (в анамнезе)	2 (1%)	17 (5,1%)	—
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	46 (21,6%)	28 (8,4%)	1 (2,6%)
Жёлчнокаменная болезнь	24 (11,3%)	60 (18,1%)	14 (35,9%)
Мочекаменная болезнь	8 (3,8%)	42 (12,7%)	3 (7,7%)
Сахарный диабет 1 типа	4 (1,9%)	7 (2,1%)	—
Сахарный диабет 2 типа	30 (14%)	70 (21,1%)	7 (17,9%)
Хроническая почечная недостаточность 3 — 4 ст.	19 (8,9%)	32 (2,6%)	1 (2,6%)
Хроническая почечная недостаточность 5 ст.	5 (2,3%)	27 (9,6%)	2 (5,1%)
ХВГ В	7 (3,3%)	7 (2,1%)	—
ХВГ С	19 (8,9%)	7 (2,1%)	—
Цирроз печени	3 (1,4%)	28 (8,4%)	—
ВИЧ-инфекция	—	6 (1,8%)	—
Ожирение	87 (40,8%)	97 (29,2%)	6 (15,4%)
Беременность	11 (5,1%)	10 (3,0%)	6 (15,4%)

Таблица 4

Степень тяжести состояния пациентов с COVID-19-ассоциированным ГС, ЖКК и СГемМТк по балльной шкале NEWS

NEWS, баллы	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
0 — 4	60 (28,2%)	143 (43,1%)	16 (41%)
5 — 6	73 (34,3%)	111 (33,4%)	12 (30,8%)
≥7	80 (37,6%)	78 (23,5%)	11 (28,2%)

Таблица 5

Степень ДН пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19

Степень ДН	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
0 — I	70 (32,8%)	190 (57,2%)	13 (33,3%)
II	65 (30,5%)	74 (22,3%)	12 (30,8%)
III	78 (36,7%)	68 (20,5%)	14 (35,9%)

Таблица 6

Степень поражения лёгочной паренхимы по данным СКТ органов грудной клетки

Степень поражения лёгких	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
КТ 0 – 1	81 (44,0%)	104 (39,5%)	10 (25,6%)
КТ 2	43 (23,4%)	66 (25,1%)	8 (20,5%)
КТ 3	47 (25,5%)	46 (17,5%)	9 (23,1%)
КТ 4	13 (7,1%)	47 (17,9%)	12 (30,8%)
Всего	184 (100%)	263 (100%)	39 (100%)

Таблица 7

Способ обеспечения функции внешнего дыхания

Способ обеспечения ФВД	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
Без O ₂	33 (15,5%)	117 (35,2%)	7 (17,9%)
НИВЛ	86 (40,4%)	38 (11,4%)	4 (10,3%)
ВПО	53 (24,9%)	61 (18,4%)	21 (53,8%)
ИВЛ	40 (18,8%)	109 (32,8%)	4 (10,3%)
ЭКМО	1 (0,5%)	7 (2,1%)	3 (7,7%)
Всего	213 (100%)	332 (100%)	39 (100%)

являлось повышение СРБ: у 38 пациентов (17,8%) уровень СРБ находился в пределах референтных значений, у 175 (82,2%) пациентов отмечалось повышение СРБ выше 10 мг/л, а у 12 (5,6%) больных отмечалось выраженное повышение СРБ (выше 300 мг/л). Среднее СРБ составило $\bar{x} = 110,1 \pm 90,9$; $\sigma^2 = 8262,7$. Повышение ИЛ-6 свидетельствовало о запуске механизма продукции цитокинов, при этом у 73 (34,3%) пациентов ИЛ-6 находился в пределах нормальных значений, у 140 (65,7%) пациентов ИЛ-6 составил более 10 пг/мл, при этом у 30 (14%) больных был отмечен подъём ИЛ-6 выше 200 пг/мл, что являлось одновременно с повышением СРБ неблагоприятным прогностическим признаком из-за тенденции к развитию цитокинового шторма. Средний уровень ИЛ-6 составил $\bar{x} = 73,8 \pm 116$; $\sigma^2 = 13461,2$. Также важное прогностическое значение имело определение D-димера: у 52 (24%) пациентов – менее 400 нг/мл, у 162 (76%) больных – более 400 нг/мл. Средний уровень D-димера составил $\bar{x} = 1238,2 \pm 1647,8$; $\sigma^2 = 2715341,1$.

Тромбоцитопения выявлена у большинства пациентов II группы – у 153 (46,1%) больных, а у 35 (10,5%) пациентов наблюдался тромбоцитоз, тромбоциты в N – 144 (43,4%). Среднее значение тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) составило $\bar{x} = 219,1 \pm 141,4$; $\sigma^2 = 20005,5$. В III группе наличие тромбоцитопении установлено у 17 (43,7%), тромбоцитоз встречался у 6 (15,4%), нормальное содержание тромбоцитов отмечено у 16 (41,0%) пациентов. Среднее значение тромбоцитов составило $\bar{x} = 245,9 \pm 141,6$; $\sigma^2 =$

20060,5. При этом в коагулограмме у большинства больных II и III группы была отмечена нормокоагуляция: во II группе – у 283, что составило 85,2%, среднее значение МНО соответствовало $\bar{x} = 1,43 \pm 1,01$; $\sigma^2 = 1,13$; в III группе – у 31 пациента (79,5%), среднее значение МНО соответствовало $\bar{x} = 1,32 \pm 0,56$; $\sigma^2 = 0,32$. По уровню АЧТВ (с) в большинстве случаев наблюдался вариант нормы: во II группе у 201 (60,5%), $\bar{x} = 41,9 \pm 29,9$; $\sigma^2 = 899,4$; в III группе – у 20 (51,3%), $\bar{x} = 35,04 \pm 9,79$; $\sigma^2 = 95,74$. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногемии не выявлено. Среднее значение фибриногена (г/л) во II группе соответствовало $\bar{x} = 4,81 \pm 1,95$; $\sigma^2 = 3,81$, в III группе составило $\bar{x} = 4,2 \pm 1,8$; $\sigma^2 = 3,24$. Помимо лабораторных признаков, свидетельствующих о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. Эту особенность отметили многие авторы научных публикаций, посвящённых новой коронавирусной инфекции [8]. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера (нг/мл) у пациентов с геморрагическими осложнениями COVID-19: во II группе – у 187 (56,5%), $\bar{x} = 2017,8 \pm 2578,9$; $\sigma^2 = 6651153,9$; в III группе – у 26 (66,7%), $\bar{x} = 3547,6 \pm 12350,4$; $\sigma^2 = 152532889,6$. По септическим протоколам проходили лечение в I группе 51 (23,9%) пациент, во II группе – 62 (18,7%) пациента, в III группе сепсис был выявлен у 14 (35,9%) больных.

В процессе диагностики возникала необходимость в определении интегративных показателей, способствующих возникновению газовых осложнений и геморрагического события. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, была создана модель, построенная путём бинарной логистической регрессии. При ГС включены 9 предикторов ($p < 0,05$): возраст ($\lambda = 1,078$, OR-1,077, S-0,017, 95% CI 1,046 – 1,1104), индекс массы тела ($\lambda = 1,647$, OR-1,647, S-1,062, 95% CI 0,466 – 5,823), преморбидный фон ($\lambda = 2,945$, OR-1,688, S-0,072, 95% CI 1,633 – 2,085), состояние иммунитета ($\lambda = 0,867$, OR-0,864, S-0,609, 95% CI 0,217 – 3,439), объём поражения лёгких по СКТ ($\lambda = 1,128$, OR-0,689, S-0,175, 95% CI 0,420 – 1,132), уровень СРБ ($\lambda = 0,994$, OR-0,993, S-0,003, 95% CI 0,987 – 1,000), ИЛ-6 ($\lambda = 1,005$, OR-1,005, S-0,003, 95% CI 0,999 – 1,011), D-димера ($\lambda = 1,000$, OR-0,999, S-0,001, 95% CI 0,999 – 1,000), проведение респираторной поддержки ($\lambda = 0,948$, OR-0,822, S-0,594, 95% CI 0,199 – 3,391). AUC = 0,97 (OR-1,001, S-0,0003, 95% CI 0,951 – 0,987), что указывает на хорошую прогностическую способность модели. Разработанная модель прогнозирования риска развития газового синдрома у больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 044501 от 30.08.2023) [13] имела чувствительность 69,8%, специфичность – 73,6% и точность – 69,3%. В случае развития ЖКК предикторами с уровнем значимости ($p < 0,05$) являлись: ИВЛ ($\lambda = 0,457$, OR-1,525, S-0,108, 95% CI 0,227 – 0,926), объём поражения лёгких по СКТ ($\lambda = 1,427$, OR-1,401, S-0,124, 95% CI 1,253 – 2,589), нарушение сердечного ритма ($\lambda = 2,567$, OR-2,567, S-0,431, 95% CI 1,100 – 5,995), (χ^2) значение D-димера ($\lambda = 1,525$, OR-1,525, S-0,108, 95% CI 1,236 – 1,882), (χ^2) значение АЧТВ ($\lambda = 1,02$, OR-1,021, S-0,006, 95% CI 1,009 – 1,033). AUC = 0,78 (OR-3,55, S-0,62, 95% CI 0,714 – 0,840), что указывает на хорошую прогностическую способность модели. Разработанная модель прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024) [14] имела чувствительность 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. Эти модели могут быть использованы для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и не только способствуют прогнозированию, но и позволяют путём проведения своевременной коррективной лечебно-диагностических мероприятий предотвратить развитие осложнений, что делает их перспективными для применения в клинической практике.

Среди пациентов I группы у 189 (88,7%) больных были зарегистрированы изолированные формы газовых осложнений, у 24 – сочетание нескольких патологических состояний (рис. 1).

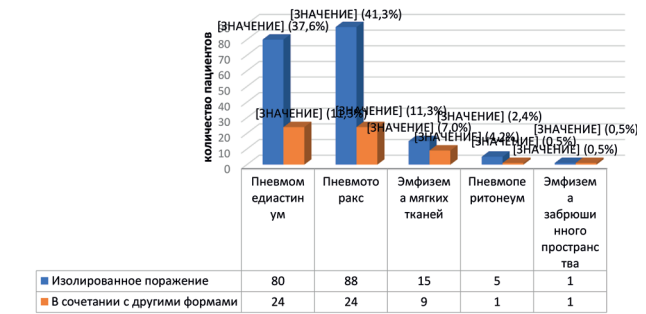


Рис. 1. Структура изолированных и сочетанных форм ГС у больных COVID-19 (n = 213)

В наибольшем проценте случаев был выявлен пневмоторакс и синдром Хаммана в сочетании с другими проявлениями ГС.

Что касается пациентов II группы с ЖКК из верхних отделов ЖКТ, то в качестве источника в абсолютном большинстве случаев были острые или хронические язвы желудка и/или 12-перстной кишки – 173 (52,1%) больных (рис. 2).

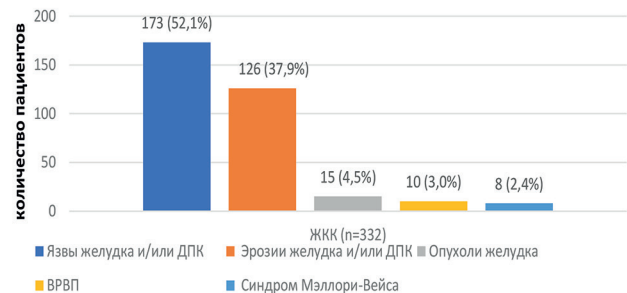


Рис. 2. Источник ЖКК у пациентов COVID-19

По интенсивности кровотечения в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 3).

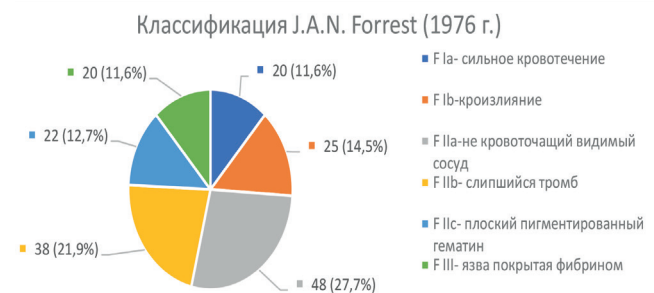


Рис. 3. Распределение больных COVID-19 в зависимости от интенсивности ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ

У большинства больных III группы СГемМТк локализовались в пределах передней брюшной стенки (рис. 4).

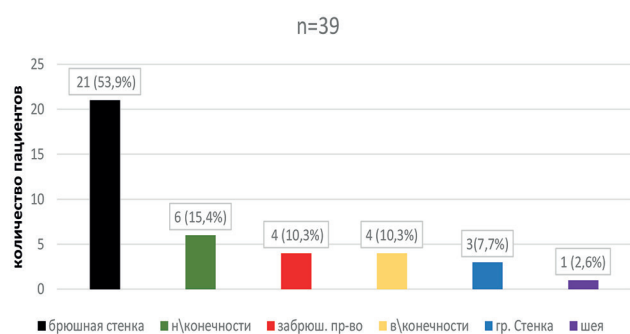


Рис. 4. Локализация СГемМТк у больных COVID-19

По данным СКТ с контрастированием, объём СГемМТк варьировал в больших пределах: от 200 до 500 мл — у 20 (51,3%), от 500 до 1500 мл — у 10 (25,6%), более 1500 мл — у 9 (23,1%) пациентов.

По степени тяжести кровопотери больные распределены следующим образом (табл. 8).

Таблица 8

Степень тяжести кровопотери у пациентов с ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ и СГемМТк

Степень тяжести кровопотери	Осложнение	
	ЖКК, n = 173 (А.И. Горбашко, 1974)	СГемМТк, n = 39 (индекс Альговера)
Лёгкая	57 (32,9%)	6 (15,4%)
Средняя	67 (38,7%)	12 (30,8%)
Тяжёлая	49 (28,3%)	21 (53,8%)

В I группе у 46,5% больных выполнено дренирование плевральной полости по Бюлау с активной аспирацией. Дренирование переднего средостения было выполнено в 19,2% случаев, заднего средостения у 4,2% пациентов. В связи с образованием бронхоплеврального свища у 5,6% больных проведена клапанная бронхоблокация.

Во II группе эндоскопический гемостаз выполнен у 141 (42,5%) пациента. При эндоскопических методах остановки гастродуоденального кровотечения в основном применяли комбинированные методики. В зависимости от способа гемостаза и его эффективности больные распределились следующим образом (табл. 9).

Гемостаз был достигнут в 91,1% случаев. У 9,9% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был успешным у всех больных. Необходимо отметить, что у 188 (56,6%) больных применялись консервативные способы остановки кровотечения, рецидив возник только у 2 (0,6%) пациентов.

Следует отметить, что спонтанные кровотечения в мягкие ткани, приводящие к образованию объёмных гематом, до пандемии новой коронавирусной инфекции встречались крайне редко. Что касается тактики лечения данной категории больных, то эта проблема остаётся предметом дискуссий. В исследовании при формировании неосложнённой СГемМТк и отсутствии признаков экстравазации при СКТ в ангиорежиме прибегали к консервативному лечению. В случае осложнённого течения СГемМТк, а именно при напряжённой гематоме, компартмент-синдроме или прорыве

Таблица 9

Способы гемостаза у больных COVID-19 с ЖКК, n=332

Способ гемостаза	Число больных		Рецидив ЖКК	
	абс. число	% к итогу	абс. число	% к итогу
Эндоскопическое лигирование	2	0,6	—	—
Эндоскопическое клипирование	45	13,6	9	2,7
Инъекционный гемостаз	14	4,2	4	1,2
Комбинированный (инъекцирование, клипирование)	70	21,1	15	4,5
Комбинированный (инъекцирование, обработка гемоблоком)	4	1,2	—	—
Комбинированный (аргоноплазменная коагуляция, обработка гемоблоком)	1	0,3	1	0,3
Обработка гемоблоком	2	0,6	—	—
Комбинированный (инъекцирование, аргонплазменная коагуляция, обработка гемоблоком)	3	0,9	1	0,3
Рентгено-хирургические методы диагностики и лечения	2	0,6	—	—
Лапаротомия, прошивание кровоточащего сосуда	1	0,3	1	0,3
Консервативные мероприятия	188	56,6	2	0,6
Итого:	332	100	33	9,9

последней в брюшную полость прибегали к открытым хирургическим операциям с применением методов механического гемостаза. При наличии признаков экстравазации контрастного вещества проводили рентгенохирургические методы диагностики и лечения (РХМДЛ) (рис. 5).



Рис. 5. Способы обеспечения гемостаза у больных COVID-19, осложненной СГемМТк

Летальность в I группе составила 20,2% (43 пациента). Синдром полиорганной недостаточности (СПОН), развившийся вследствие тяжёлого течения COVID-19, был зафиксирован у 25 больных (11,7%), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) как осложнение течения COVID-19 — у 8 (3,8%), ОНМК — тоже у 8 (3,8%), ОИМ — у 2 (0,9%). Во II и III группах летальность составила 37,9% и 48,7% соответственно. Причиной летальных исходов был СПОН, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Особый интерес представляют результаты ИГХ-исследования тканей лёгких и из устья источников геморрагий с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF). Во всех группах наблюдались выраженные аль-

тернативные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза, определялся васкулит, десквамация эндотелия. В большинстве случаев периваскулярно отмечалась неравномерная лимфоцитарная (CD3+, CD8+) инфильтрация, определялись скопления CD68+ макрофагов. Повышенная экспрессия vWF свидетельствовала об активации эндотелиоцитов, что способствовало повреждению/дисфункции и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою эндотелия с последующей агрегацией. Выраженные клеточные деструктивные изменения могли способствовать развитию ЖКК и СГемМТк при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2, определяющим ремоделирование сосудистой стенки. При ИГХ-исследовании эндотелия сосудов, в том числе десквамированного, с антителами к спайковому S-белку SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) установлена положительная реакция, что свидетельствовало о прямом поражении SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток (рис. 6).

Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к CD31 рецепторам эндотелиоцитов в просвете сосудов лёгочной ткани и 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. 7).

CD34 белок экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов, отвечает за межклеточную адгезию и способствует проницаемости стенки сосуда. ИГХ-исследование с моноклональными антителами

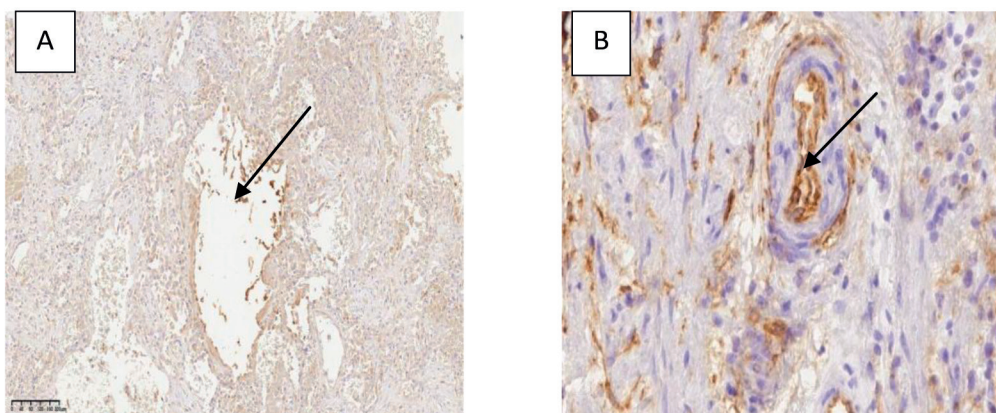


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody). Выявлен эндотелий, поврежденный вирусом, в том числе десквамированный в просвет сосудов (указан стрелкой): А — эндотелий, повреждённый вирусом, сосуд лёгочной ткани, ув. $\times 200$; В — эндотелий, повреждённый вирусом, сосуда в стенке кишечника, ув. $\times 200$

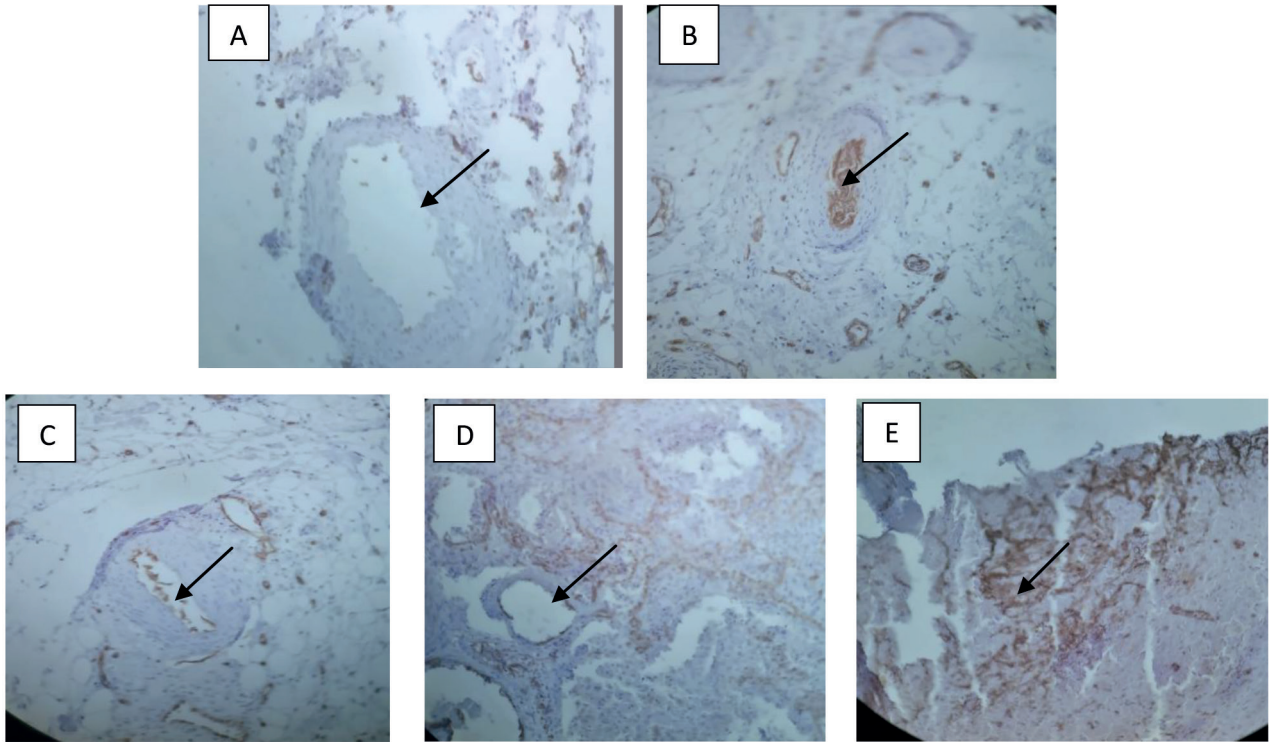


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Окрашенный в коричневый цвет эндотелий (указан стрелкой): А — стенка сосуда (мягкие ткани) с деструкцией монослоя эндотелия, ув. $\times 200$; В — эндотелиальный тромб в просвете сосуда (мягкие ткани), ув. $\times 100$; С — альтерация эндотелия (мягкие ткани), ув. $\times 100$; D — частично лишённая эндотелия внутренняя выстилка сосуда (лёгочная ткань), ув. $\times 100$; E — множественные десквамированные эндотелиальные клетки находятся в интерстициальном пространстве (стенка кишки), ув. $\times 100$

к CD34 рецепторам показывает слущенный эндотелий, что сопровождается увеличением числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов (рис. 8).

Повышенная экспрессия фактора Виллебранда (vWF) в просвете сосудов является маркером активации и повреждения эндотелия. Вызванное цитокинами или другими медиаторами воспаления повреждение клеточной стенки приводит к выраженным изменениям функции эндотелия и усилению экспрессии молекул адгезии. В норме vWF депонирован в специальных цитоплазматических

включениях эндотелиальных клеток — тельцах Вейбеля — Паладе и представляет собой адгезивный протеин, который опосредует начальную адгезию тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда. vWF связывается с тромбоцитами и обеспечивает их агрегацию. Сверхкрупные мультимеры vWF, фиксированные к поверхности эндотелиальных клеток и/или субэндотелиальных структур, переходят из глобулярной в нитевидную конформацию и приобретают высокую степень тромбогенности за счёт открытия активных

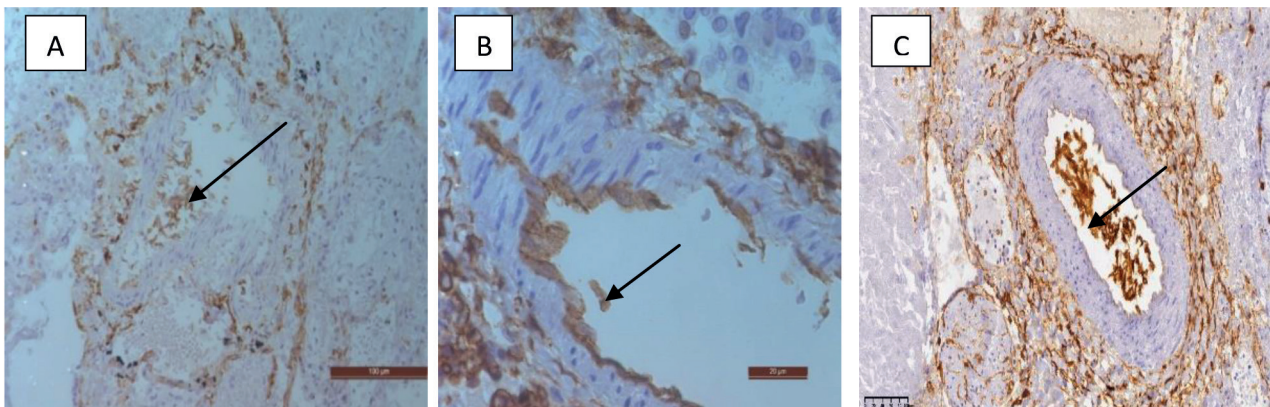


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам. Слущенный эндотелий в просвете сосудов (указан стрелкой). Увеличение числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов: А, С — ув. $\times 100$, В — ув. $\times 200$

адгезивных эпитопов [11]. Данный феномен был отмечен при ИГХ-исследовании, на микропрепаратах определяется vWF, окрашенный в коричневый цвет, и тромбоциты, которые, в свою очередь, располагаются на эндотелиальной основе вместо монослоя эндотелия, местами с формированием микротромбов в просвете сосудов (рис. 9).

CD 68 рецепторы экспрессируются на поверхности моноцитов, которые, в свою очередь, отвечают за врожденный иммунитет. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к CD68 рецепторам выявлены скопления CD68+ моноцитов периваскулярно, что указывает на провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии при COVID-19 (рис. 10).

Окрашивание по Маллори позволило заметить начальные явления формирующегося фиброза в виде скоплений коллагеновых волокон. Обращали на себя внимание повышенное скопление эритроцитов и нейтрофильная инфильтрация ткани (рис. 11А, 11В). При окраске гематоксилин-эозином определялись васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 11С).

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2

ассоциированных хирургических осложнений, таких как: ГС, ЖКК и СГемМТк. На препаратах повсеместно как в тканях лёгких, так и в тканях ЖКТ определяется периваскулярный фиброз разной степени зрелости и умеренный васкулит, который, в свою очередь, возникает из-за прогрессирующей эндотелипатии. Данный факт подтверждается результатами ИГХ-исследований с моноклональными антителами к CD31, CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов.

На провоспалительный фактор в развитии эндотелипатии указывают скопления периваскулярно CD68+ моноцитов, выявленных при ИГХ-исследовании. Косвенно перенесенный периваскулярный воспалительный процесс также подтверждается при окраске препаратов по Маллори, при которой выявляются множественные коллагеновые волокна различной степени зрелости. Повышенная внутрисосудистая экспрессия vWF, выявленная при ИГХ-исследовании, подтверждает факт десквамации эндотелия сосудов при COVID-19. В случае развития ГС при COVID-19 выявляется множественный микротромбоз, который подтверждается повышенной экспрессией vWF.

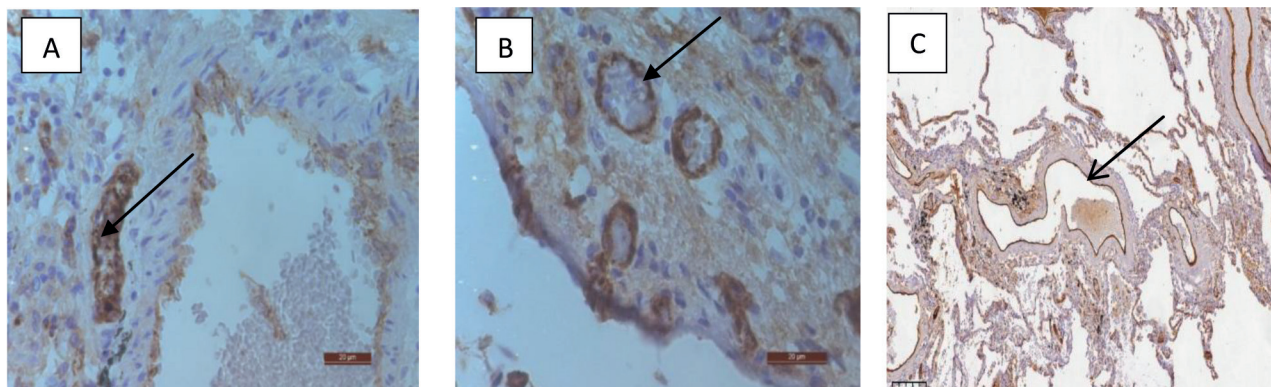


Рис. 9. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к vWF (фактор Виллебранда). Гиперэкспрессия vWF в стенках кровеносных сосудов при COVID-19 (указана стрелками): А, В — ув. $\times 200$, С — ув. $\times 100$

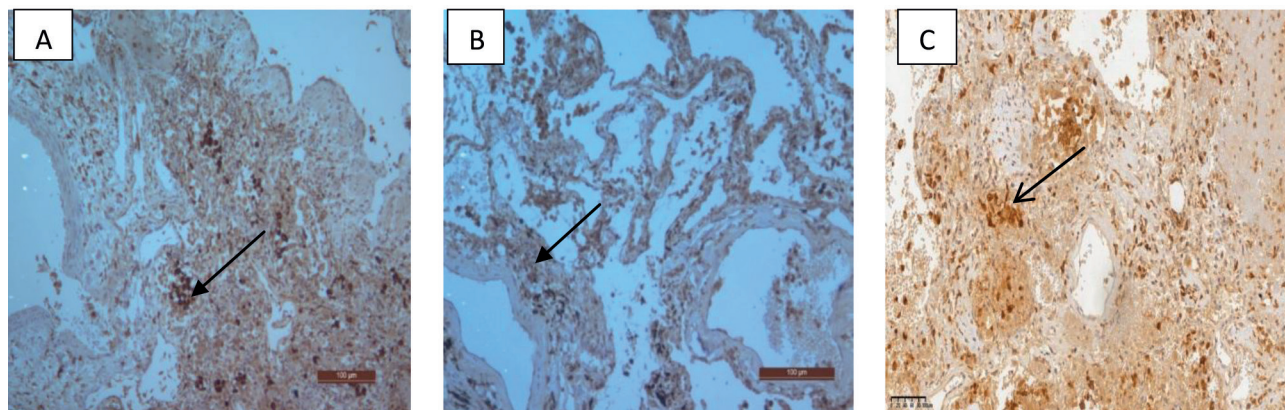


Рис. 10. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD68. Скопления моноцитов указаны стрелками, ув. $\times 200$

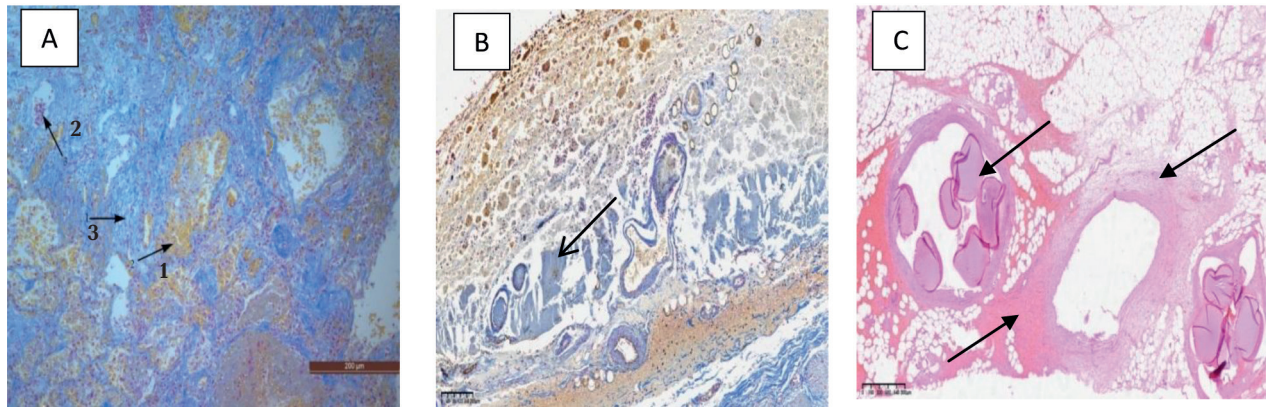


Рис. 11. Стандартные методы окраски препаратов по Маллори и гематоксилин-эозином: А — окрашивание препарата лёгочной ткани по Маллори. Исходное $\times 40$. Обнаруженные изменения указаны стрелками; 1 — разрастание коллагеновых волокон, 2 — скопление агрегатов эритроцитов, 3 — полиморфноядерные нейтрофилы; В — окрашивание препарата стенки 12-перстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное ув. $\times 100$. Стрелкой указаны коллагеновые волокна. Интенсивность окраски синим цветом определяется степень зрелости соединительной ткани. Большое количество слабо окрашенной соединительной ткани говорит о наличии неоформленной соединительной ткани в стенке кишки; С — препарат мягких тканей забрюшинной клетчатки больной COVID-19 со спонтанным ретроперитонеальным кровотечением из веточки *arteria ileocolica*, остановленным при помощи метода РХМДЛ, окрашивание гематоксилин-эозином. Исходное ув. $\times 40$. Стрелками указаны: «эндосферы» в просвете сосудов, локально с пристеночными тромбами. Умеренный васкулит. Периваскулярные диапедезные кровоизлияния

Обсуждение

COVID-19 даже после завершения пандемии продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. Разнонаправленность механизмов и точек приложения вируса SARS-CoV-2 обуславливает вариабельность тяжёлых хирургических осложнений: ГС, ЖКК, СГемМТк. Они возникали на поздних сроках заболевания.

Подавляющему большинству пациентов требовалось проведение кислородной поддержки, начиная с НИВЛ вплоть до ИВЛ с подключением ЭКМО. Наличие отягощённого преморбидного фона, поздние сроки обращения за медицинской помощью, явления иммунодефицита являлись предикторами более тяжёлого течения заболевания и большего риска развития осложнений.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимания факторы повышенного тромбообразования (повышение D-димера), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), острофазовых белков (СРБ).

Внедрение в клиническую практику оригинальных способов прогнозирования риска развития газового синдрома у больных COVID-19 с чувствительностью 70% и способов прогнозирования риска развития кровотечения с чувствительностью 64% позволили успешно профилактировать развитие ГС, ЖКК.

Внедрение алгоритмов лечения пациентов позволило снизить летальность до 17% от общего числа пациентов с развившимся ГС.

Повышенная экспрессия рецепторов CD31 и CD34 у пациентов с COVID-19, которые являются

механосенсорами, отвечающими за стабилизацию эндотелия, служат маркером, подтверждающим случившееся последнее с образованием дефектов в эндотелиальном монослое. В свою очередь, повышенная экспрессия vWF свидетельствует об адгезии тромбоцитов на субэндотелиальной основе с образованием микротромбов, что подтверждается повышением уровня D-димера у большинства больных без явных клинических признаков сосудистого тромбоза. При коррекции лечебной тактики с учётом клинических рекомендаций, доза низкомолекулярных гепаринов может быть увеличена, что, в свою очередь, может приводить к деградации сосудистых пристеночных микротромбов и способствовать разрушению стенки сосуда с развитием СГемМТк. Повышенное количество CD68+ моноцитов периваскулярно указывает на провоспалительный триггерный механизм в развитии эндотелиопатии.

ИГХ-исследования к CD31, CD34, CD68 и vWF отображают альтерацию монослоя эндотелия. В случае развития газового синдрома одним из ключевых факторов является формирование эндотелиальных микротромбов. Действие вируса SARS-CoV-2 приводит к деградации эндотелиального монослоя, способствуя деструкции сосудистой стенки и развитию клинически значимых геморрагических событий.

Выводы:

1. Прямой цитопатический эффект действия вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты у больных

COVID-19 является одним из универсальных механизмов развития ГС, ЖКК и СГемМТк, приводя к деструкции сосудистой стенки вследствие дегенерации эндотелиального слоя.

2. Шкалы риска развития газового синдрома и гастроудоденальных кровотечений у больных COVID-19, обладая высокой чувствительностью, позволяли прогнозировать газовые и геморрагические осложнения, своевременно назначать (усиливать) патогенетически обоснованную медикаментозную терапию и тем самым снижать риски развития тяжёлых осложнений.

3. Выбор стратегии лечения и метода гемостаза при гастроудоденальных кровотечениях у больных COVID-19, несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции, не отличается от общепринятых способов остановки ЖКК.

4. Предпочтительным лечебным алгоритмом при SARS-CoV-2-ассоциированных СГемМТк является последовательный переход от неинвазивных к минимально инвазивным методикам остановки кровотечений в мягкие ткани. Открытые хирургические вмешательства, направленные на механическую остановку кровотечения, проводятся в случаях осложненного течения СГемМТк.

Литература

1. Сазонов, К.Н. «Газовый синдром» при закрытой травме груди / К.Н. Сазонов, А.А. Васильев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 1985 Февраль. — Т. 134, № 2. — С. 64—70. PMID: 4002498.

2. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. *Respirology*. 2004; 9(2):157—164. PMID: 15182264. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00577.x>

3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*. 2020; 11(1):1620. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22614-1>

4. Полянцева, А.А. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) / А.А. Полянцева, С.И. Панин, В.В. Котрунов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2021. — № 5. — С. 20—24.

5. Brown WA, Moore EM, Watters DA. Mortality of patients with COVID-19 who undergo an elective or emergency surgical procedure: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2021 Jan; 91(1-2):33-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.16500>

6. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of aviral infection? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 Oct; 50(3): 567-579. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02210-8>

7. Мусукаева, А.Б. Развитие острых пептических язв, осложненных желудочно-кишечным кровотечением, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / А.Б. Мусукаева, И.А. Мизиев, З.О. Иванова, Р.А. Ахкубеков, А.Б. Ачабаева, М.М. Жилова // Хирург. — 2023. — № 1—2. — С. 13—18.

8. Jimenez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bickdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodriguez C, J. Hunt B, Monreal M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized pa-

tients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021; 159(3): 1182—1196. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>

9. Мороз, Е.В. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 / Е.В. Мороз, Е.С. Тарасова, С.Ю. Агафонова, Е.Н. Грачева // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. — 2021. — № 1(3). — С. 26—36. — <https://elibrary.ru/item.asp?id=46188530>

10. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanto L, Ricciardiello L, Lino AS. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Feb; 8(1). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000578>

11. Scialpi M, Russo P, Piane E, Gallo E, Scalera GB. First case of retroperitoneal hematoma in COVID-19. *Turk. J. Urol*. 2020 Sep; 46(5): 407—409. Available from: <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20302>

12. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, Vita S, Pinnetti C, Donno DR, Marini MC, Nicastri E, Ianniello S, Antinori A; ReCOVeRI Study Group. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID19 inpatients. *Ann. Med*. 2021 Dec; 53 (1): 295—301. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1875498>

13. Пат. № 044501 Российская Федерация, G01N 33/49, A61B 6/00, A61B 5/00, A61P 11/00, A61P 31/14. Способ прогнозирования риска развития газового синдрома у больных с коронавирусной инфекцией / Медведев К.В., Борта К.Е., Протченко М.А., Несвит Е.М.; опубл. 08.28.2023, БИ. № 2023-08.

14. Пат. № 047178 Российская Федерация, A61B5/00, G16H 50/30. Способ прогнозирования риска развития кровотечений у больных с новой коронавирусной инфекцией / Медведев К.В., Александрова Ю.А., Карпова Р.А., Русанов Д.С., Протченко М.А., Гусев Д.А.; опубл. 06.11.2024, БИ. № 2024-06.

References

1. Sazonov K.N., Vasil'ev A.A. «Gazovyi sindrom» pri zakrytoi travme grudi. // Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 1985 Fevral'. T. 134, №2. S. 64-70. PMID: 4002498.

2. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. *Respirology*. 2004; 9(2):157—164. PMID: 15182264. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00577.x>

3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*. 2020; 11(1):1620. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22614-1>

4. Polyantsev, A.A. Pnevnomediastinum u bol'nykh s koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) / A.A. Polyantsev, S.I. Panin, V.V. Kotrunov // Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. — 2021. — № 5. — S. 20—24.

5. Brown WA, Moore EM, Watters DA. Mortality of patients with COVID-19 who undergo an elective or emergency surgical procedure: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2021 Jan; 91(1-2):33-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.16500>

6. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of aviral infection? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 Oct; 50(3): 567-579. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02210-8>

7. Musukaeva, A.B. Razvitiye ostrykh pepticheskikh yazv, oslozhnennykh zheludochno-kishechnym krvotocheniem, u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei / A.B. Musukaeva,

I.A. Miziev, Z.O. Ivanova, R.A. Akhkubekov, A.B. Achabaeva, M.M. Zhilova. // Khirurg. — 2023. — № 1-2. — S. 13 — 18.

8. Jimenez D, Garcia- Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodriguez C, J. Hunt B, Monreal M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2021; 159(3): 1182–1196. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>

9. Moroz EV., Tarasova ES., Agafonova SYU., Gracheva EN. Patologiya pishchevaritel'noi sistemy, assotsirovannaya s infektsiei SARS-CoV-2. Meditsinskii vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021; 1(3): 26-36.

10. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanto L, Ricciardiello L, Lino AS. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Feb; 8(1). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000578>

11. Scialpi M, Russo P, Piane E, Gallo E, Scalera GB. First case of retroperitoneal hematoma in COVID-19. Turk. J. Urol. 2020 Sep; 46(5): 407–409. Available from: <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20302>

Urol. 2020 Sep; 46(5): 407–409. Available from: <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20302>

12. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, Vita S, Pinnetti C, Donno DR, Marini MC, Nicastrì E, Ianniello S, Antinori A; ReCOVeRI Study Group. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID19 inpatients. Ann. Med. 2021 Dec; 53 (1): 295–301. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1875498>

13. Pat. № 044501 Rossiiskaya Federatsiya, G01N 33/49, A61B 6/00, A61B 5/00, A61P 11/00, A61P 31/14. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya gazovogo sindroma u bol'nykh s koronavirusnoi infektsiei / Medvedev K.V., Borta K.E., Protchenkov M.A., Nesvit E.M.; opubl. 08.28.2023, BI. № 2023-08.

14. Pat. № 047178 Rossiiskaya Federatsiya, A61B5/00, G16H 50/30. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya krvotochenii u bol'nykh s novoi koronavirusnoi infektsiei / Medvedev K.V., Aleksandrova YU.A., Karpova R.A., Rusanov D.S., Protchenkov M.A., Gusev D.A.; opubl.06.11.2024, BI. № 2024-06.

Авторский коллектив:

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-641-88-62, 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 им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Госпиталя для ветеранов войн, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

Иванов Артём Леонидович — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-375-28-42, e-mail: temaivanov160872@gmail.com

Борта Карина Ериковна — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Соловьев Иван Анатольевич — профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской Мариинской больницы, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-241-12-77, e-mail: iv_solov1977@mail.ru

Коханенко Николай Юрьевич — заведующий кафедрой факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-955-39-71, e-mail: kohanenko@list.ru

Глебова Анна Валерьевна — доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-хирург Городской Мариинской больницы, к.м.н.; тел.: +7-906-260-45-41, e-mail: glebova.anna@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