



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

К.В. Медведев^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}, М.А. Протченков^{3,4}, А.Л. Иванов^{1,2}, И.А. Соловьев^{2,5},
Н.Ю. Коханенко², Р.Г. Аванесян^{2,5}, К.Е. Борта^{1,2}, Н.Ю. Семенова^{1,3}

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

Prognostic model of the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with morphometric assessment of factors contributing to vascular wall remodeling

K.V. Medvedev^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,3}, M.A. Protchenkov^{3,4}, A.L. Ivanov^{1,2}, I.A. Solovyov^{2,5}, N.Yu. Kohanenko²,
R.G. Avanesyan^{2,5}, K.E. Borta^{1,2}, N.Yu. Semenova^{1,3}

¹Clinical Infectious Diseases 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

⁴Hospital for Veterans of War, Saint-Petersburg, Russia

⁵City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19, с одной стороны, не исключается развитие гепарин-индуцированной коагулопатии, с другой — развитие критических состояний, сопровождающихся выбросом в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиопатия. В то же время в процессе диагностики возникает необходимость в определении маркеров, способствующих развитию желудочно-кишечного кровотечения.

Цель: на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития желудочно-кишечного кровотечения у больных COVID-19, а также проанализировать эффективность методов гемостаза у больных с гастродуоденальным кровотечением. В исследовании приняли участие 332 пациента с COVID-19 и развившимся желудочно-кишечным кровотечением.

При создании прогностической модели методом логистической регрессии с построением ROC-кривой установлена корреляционная связь между развитием желудочно-кишечного кровотечения и уровнем активированного частичного тромбопластинового времени, D-димера, степенью поражения лёгочной паренхимы по данным компьютерной томографии, нарушениями ритма сердца в анамнезе и способом обеспечения функции внешнего дыхания ($p < 0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34,

Abstract

In the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in COVID-19, on the one hand, the development of heparin-induced coagulopathy cannot be excluded, on the other hand, the development of critical conditions accompanied by the release of proinflammatory factors into the bloodstream may occur. SARS-CoV-2 – associated endotheliopathy is considered as an additional link in the pathological process. At the same time, during the diagnostic process, it becomes necessary to identify markers that contribute to the development of gastrointestinal bleeding.

The aim of the study was to determine the main risk factors for gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients based on a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, as well as to analyze the effectiveness of hemostasis methods in patients with gastroduodenal bleeding. The study involved 332 patients with COVID-19 and developed gastrointestinal bleeding.

When creating a prognostic model using logistic regression with the ROC-curve construction, a correlation was established between the development of gastrointestinal bleeding and the level of APTT, D-dimer, the degree of lung parenchymal involvement according to CT, history of cardiac rhythm disorders, and the method of providing respiratory support ($p < 0,05$).

An immunohistochemical investigation using monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68 and vWF receptors expressed on the endothelial surface revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event. Thus, an increase in the frequency of

CD68 и рецепторам фактора vWF, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Таким образом, увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (геструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя).

На основании модели, построенной путем бинарной логистической регрессии, создана прогностическая шкала риска развития гастроудуоденального кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024). Чувствительность метода составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. Шкала риска развития гастроудуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных с COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события.

Также подтверждена эффективность комбинированных методов гемостаза у больных с желудочно-кишечным кровотечением.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, факторы риска, эндотелиопатия.

Введение

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 официально завершена и COVID-19 занял своё место в ряду сезонных респираторных инфекций, SARS-CoV-2-индуцированные осложнения по-прежнему остаются проблемой современной медицины. Заболевание сопряжено с высокой летальностью, особенно у пожилых пациентов, имеющих комплексную 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 капилляро-альвеолита и/или гастроэнтероколита [3, 4]. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиита [3, 5].

Предположительно, эндотелиит, вызванный SARS-CoV-2, приводит к повреждению сосудистой стенки и способствует развитию кровотечения [6], особенно у пациентов с исходно скомпрометированным эндотелием вследствие других заболеваний. Так, сердечно-сосудистые заболевания приводят к эндотелиальной дисфункции, которая

gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients is directly related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 on endotheliocytes (destruction of the vascular wall due to degradation of the endothelial layer).

Based on a model constructed by binary logistic regression, a prognostic risk scale for the development of gastroduodenal bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with COVID-19 was created (Eurasian Patent for Invention No. 047178 dated 06.17.2024). The sensitivity of the method was 64.3%, specificity 72.1%, accuracy 68%. The risk scale for the development of gastroduodenal bleeding from erosive and ulcerative mucosal defects in patients with COVID-19 is a highly informative method that allows to predict hemorrhagic events in a timely manner.

Also, the effectiveness of combined hemostasis methods in patients with gastrointestinal bleeding has been confirmed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, risk factors, endotheliopathy.

сопровождается нарушением целостности гликокаликса, повышению проницаемости эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [7, 8]. 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 только способствуют ролингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и иницируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [9].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелёгочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [10, 11]. 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 [12]. Частота их возникновения колеблется, по данным различных

исследователей, от 3,0% до 31,1% [13, 14]. Особую группу составляют пациенты, у которых на фоне ранее выполненного эндоскопического гемостаза и проводимой терапии ингибиторами протонной помпы возник рецидив кровотечения. По данным литературы, частота рецидивов ЖКК у больных COVID-19 составляет от 11,3 до 14,0% [15,16].

Повышенная летальность наблюдается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с клиническими проявлениями желудочно-кишечного кровотечения и составляет от 3,1 до 63,2% [17 – 20].

Однако до настоящего времени нет комплексного патогенетического анализа причин развития ЖКК у больных COVID-19 с учётом клинико-морфологической и иммуногистохимической (ИГХ) характеристик, в ключе развития SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии.

Цель исследования – определить основные факторы риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой эффективности методов гемостаза. Установить роль фактора SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии в развитии ЖКК при помощи ИГХ-исследования с детекцией эндотелиальных клеток и морфометрической оценкой.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больницы. Были включены случаи лечения больных COVID-19, осложнённой ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (ЖКК_{COV}).

Всем больным осуществлялся забор парных мазков из носоглотки и ротоглотки. Диагноз COVID-19 подтверждался посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В результате анализа данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований оценивались факторы, которые могли являться предикторами риска развития ЖКК. При аналитическом этапе исследования, в ключе развития ЖКК_{COV}, проводилось морфологическое и ИГХ исследование с моноклональными антителами в свете триггерного механизма развития эндотелиопатии с последующей детекцией эндотелиальных клеток с количественной и качественной оценкой при морфометрии.

При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состояния пациентов определялась по шкале NEWS, оценивалась выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов

оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, 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 осуществлялись при помощи эндоскопических методик. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, был разработан и применен способ прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024) [21].

Числовые характеристики количественных переменных предусматривали расчёт средних значений (\bar{x}), стандартного отклонения (σ) и дисперсии (σ^2). Анализ факторов, оказывающих возможное влияние на развитие ЖКК, проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчётом критерия Вальда (W), с учётом значимости критерия $p < 0,05$. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), выражающаяся в числе Эйлера. Связь категоризованных переменных изучали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистические расчёты выполнялись в программе IBM SPSS Statistics version 23. Анализ качества (AUC) построенных моделей выполнен с помощью ROC-кривой.

Микроскопические препараты из аутопсийного материала окрашивались гематоксилином-эозином и по Маллори. Проводилось ИГХ-исследование с моноклональными антителами, у больных ЖКК_{COV}, 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). Для оценки клеточной инфильтрации и альтеративных изменений с детекцией клеток и компьютерной морфометрической оценкой в зоне деструкции сосудистой стенки проведён сравнительный анализ с контрольными группами больных с гастродуоденальными кровотечениями – гриппом А/Н1N1 (*swine influenza*) (ЖКК_{INF}) и без инфекционной патологии (*without infection*) (ЖКК_w).

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 обработка результатов аналитического этапа исследова-

ния проводились с помощью пакета программ Statistica for Windows и с лицензированной программы Biostat. Статистический уровень значимости $p < 0,05$ рассчитывался с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Морфометрия проведена с использованием автоматизированного программного обеспечения K-Viewer.

Результаты исследования

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. проходили лечение 332 пациента с COVID-19, у которых развилось ЖКК: из них 115 больных в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и 217 пациентов в Городской Мариинской больнице, что составило 0,24% от всех больных COVID-19. По гендерному признаку пациенты разделились следующим образом: 166 мужчин (50%) и 166 женщин (50%).

Возрастная категория больных определялась согласно международной классификации ВОЗ от 2024 г. Средний возраст составил $\bar{x} = 64,34 \pm 16,74$ года; $\sigma^2 = 281,26$. В основном преобладали

пациенты старшего возраста. Больные поступали в стационар преимущественно в 1-ю неделю болезни ($\bar{x} = 8,3 \pm 8,8$; $\sigma^2 = 77,8$).

У всех больных наблюдались сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание 2 и более заболеваний (табл. 1).

При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по балльной шкале NEWS. 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, которая, в свою очередь, коррелировала с объёмом поражения лёгочной паренхимы, выявленной при спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки. Клинико-инструментальные показатели респираторных расстройств отразились в соответствующих режимах респираторной поддержки. В основном пациенты ЖКК_{COV} нуждались в протезировании функции внешнего дыхания (табл. 2).

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных ЖКК_{COV}

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

Таблица 2

Клинико-инструментальные показатели тяжести состояния и респираторных расстройств больных ЖКК_{COV}; (n=332)

Шкала NEWS	Баллы	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%)
	1–3	143 (43,1%)
4–6	101 (30,4%)	
>7	78 (23,5%)	
Степень ДН по Анохину А.Н., 1974 г.		
Степень ДН	0–I	190 (57,2%)
	II	74 (22,3%)
	III	68 (20,5%)
Объём поражения лёгочной паренхимы по КТ ОГК (ВМР по лечению COVID-19 Версии 1 (29.01.2020) – Версия 17 (14.12.2022))		
Объём поражения лёгких по КТ	КТ 0–1	132 (39,8%)
	КТ 2	83 (25%)
	КТ 3	58 (17,5%)
	КТ 4	59 (17,8%)
Способ обеспечения функции внешнего дыхания		
Самостоятельное дыхание		117 (35,2%)
ВПО		61 (18,4%)
НИВЛ		38 (11,5%)
ИВЛ		109 (32,8%)
ЭКМО		7 (2,1%)

В клиническом анализе крови в подавляющем числе случаев была выявлена тромбоцитопения – у 153 (46,1%) больных, а у 35 (10,5%) больных наблюдался тромбоцитоз, тромбоциты в N – 144 (43,4%). Наряду с этим, в коагулограмме преобладающего большинства больных была отмечена нормокоагуляция – у 283, что составило 85,2%. По уровню АЧТВ в большинстве случаев наблюдался вариант нормы – у 201 (60,5%), увеличение – у 116 (34,9%), снижение – у 15 (4,5%) пациентов. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногенемии не выявлено. 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. По септическим протоколам проходили лечение 62 (18,7%) пациента. Результаты средних величин и частоты встречаемости возможных клинико-лабораторных факторов риска ЖКК_{COV} представлены в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели больных ЖКК_{COV}; (n=332)

Характеристики	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%), непрерывные – как $\bar{x} \pm \sigma; \sigma^2$
PLT (N = 180 – 400 × 10 ⁹)	219,1 ± 141,4; 20005,5
MHO (N = 0,8 – 1,2)	1,43 ± 1,01; 1,13
AЧТВ (N = 24 – 35 с)	41,9 ± 29,9; 899,4
Фибриноген (N = 2 – 4 гр)	4,81 ± 1,95; 3,81
D-димер (N = 0 – 810 нг/мл)	2017,8 ± 2578,9; 6651153,9
Наличие сепсиса	62 (18,7%)

Визуализацию источника ЖКК и его интенсивность осуществляли при помощи ФГДС. В преобладающем проценте случаев были острые или хронические язвы желудка и/или 12-перстной кишки (рис. 1).

В дальнейшем для анализа клинической характеристики, эффективности методов гемостаза и исследования патогенетического механизма на молекулярно-клеточном уровне была выделена



Рис. 1. Источник кровотечения по данным ФГДС у пациентов ЖКК_{COV}

группа, состоящая из 173 (52,1%) больных с гастро-дуоденальным кровотечением из язв желудка и/или 12-перстной кишки.

По интенсивности кровотечения в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 2).

При эндоскопических методах остановки гастро-дуоденального кровотечения в основном применяли комбинированные методики. В зависимости от способа гемостаза и его эффективности больные распределены следующим образом (рис. 3).

При гастро-дуоденальных язвенных кровотечениях у больных COVID-19 рецидив ЖКК возник в 16,8% случаев (рис. 4).

Степень тяжести кровопотери определялась согласно классификации А.И. Горбашко (1974): кровопотеря средней степени тяжести наблюдалась у 67 (38,7%), лёгкая кровопотеря была отмечена у 57 (32,9%), тяжёлая кровопотеря была выявлена у 49 (28,3%) больных.

Летальность составила 37,9%. Наибольший процент летальных исходов наблюдался в старшей возрастной группе и соответствовал 62,7%.

Средний возраст умерших пациентов составил $x = 68,2 \pm 17,6$; $\sigma^2 = 311,1$.

Причинами летальных исходов были нарастающая полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений был проведен корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями пациентов с ЖКК. В матрицу параметров, которые могли влиять на риск геморрагических осложнений, было включено 27 факторов в случайном порядке. Выяснилось, что с достоверностью $p < 0,05$ показателями, влияющими на развитие ЖКК у пациентов COVID-19, являются: уровень АЧТВ ($\lambda = 1,02$) и D-димера ($\lambda = 1,525$), степень поражения лёгочной паренхимы по данным КТ ($\lambda = 1,427$), нарушение ритма сердца в анамнезе ($\lambda = 2,567$), способ обеспечения функции внешнего дыхания ($\lambda = 0,457$) (табл. 4).

Классификация J.A.N. Forrest (1976 г.)

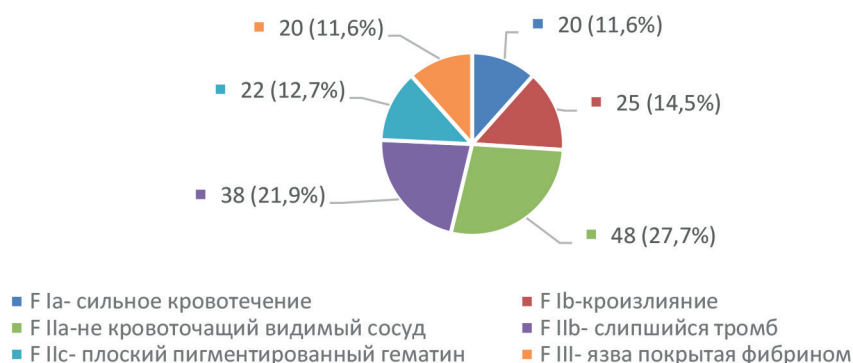


Рис. 2. Распределение больных ЖКК_{COV} в зависимости от интенсивности кровотечения из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ

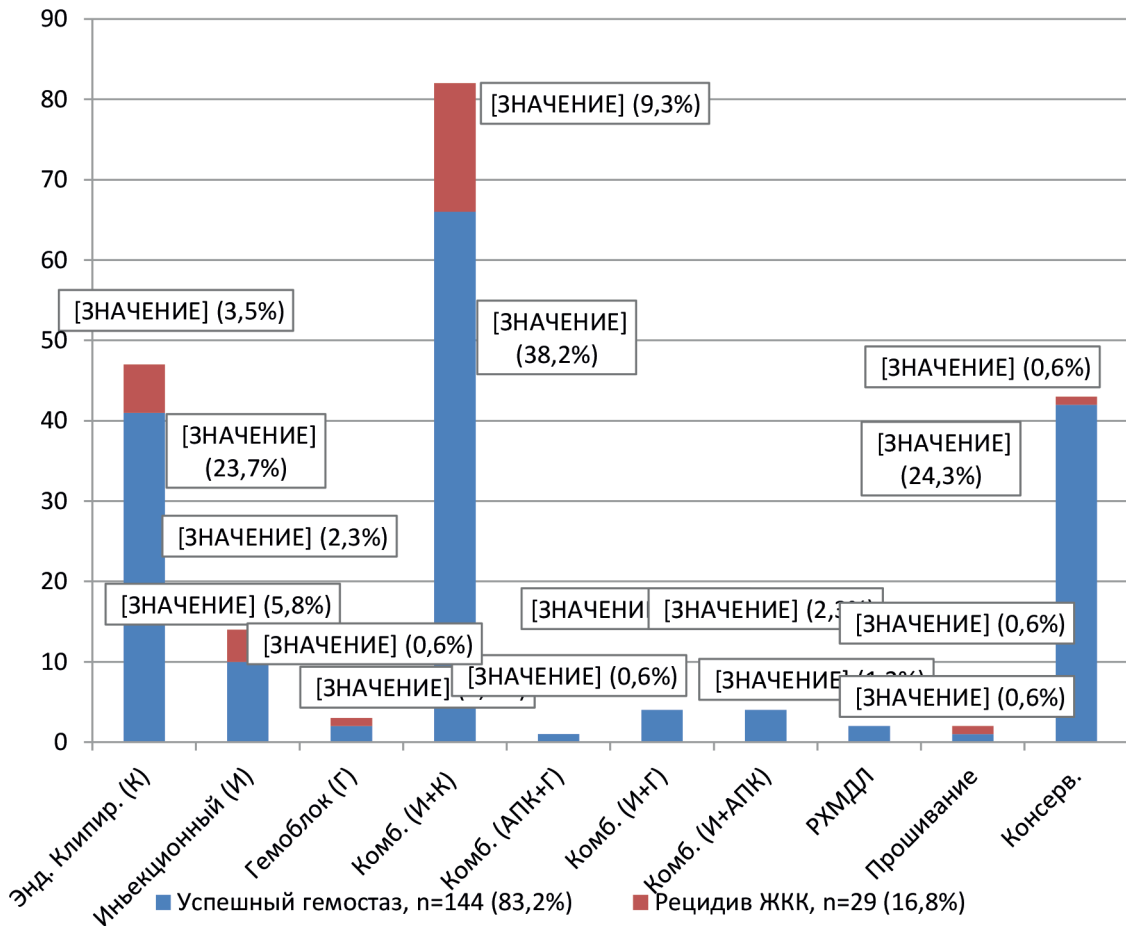


Рис. 3. Распределение больных ЖКК_{COVID} в зависимости от способа гемостаза и его эффективности, n = 173

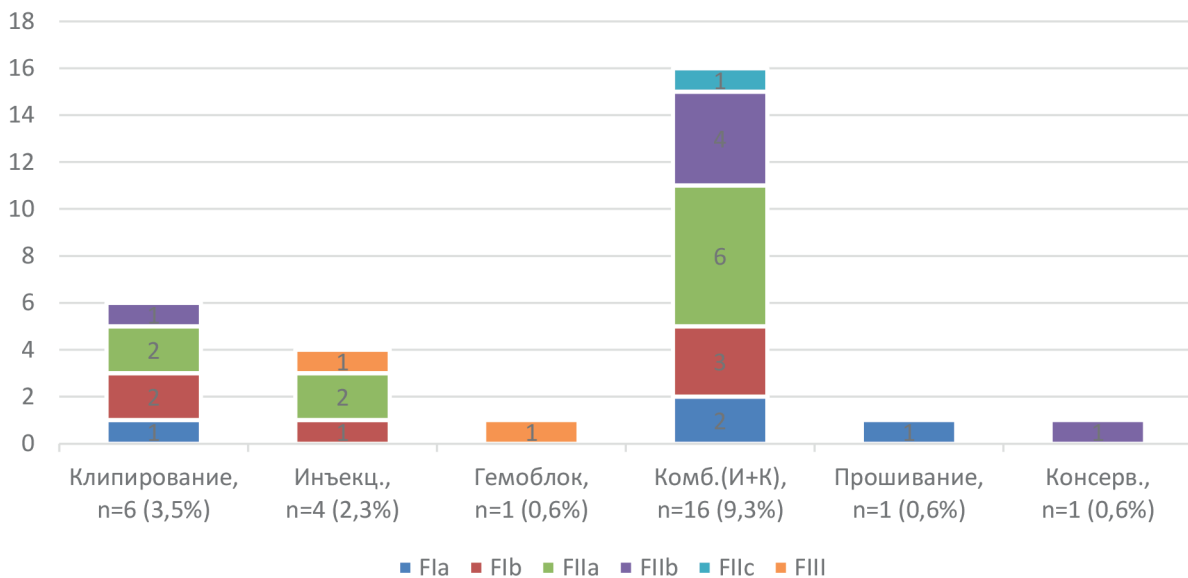


Рис. 4. Случаи рецидива ЖКК у больных COVID-19 с язвенным поражением гастродуоденальной зоны в зависимости от вида гемостаза и интенсивности кровотечения, n = 29

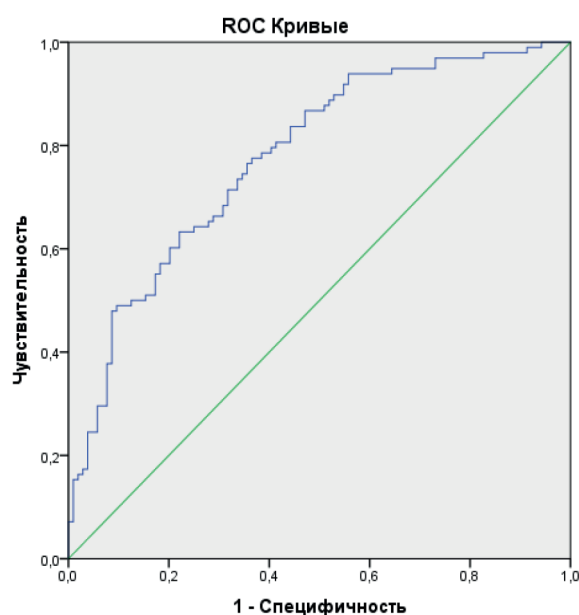
Предикторы развития ЖКК у больных COVID-19, включённые в окончательную логистическую регрессию модели, и их характеристики

Предикторы	Значение $\chi^2 W$	Число степеней свободы (d.f.)	Коэффициенты модели	Уровень значимости p
АЧТВ	11,08	1	0,02	0,001
D-димер	15,31	1	0,42	0,0001
ИВЛ	4,70	1	-0,78	0,030
КТ	7,72	1	0,36	0,005
Аритмия	4,79	1	0,94	0,029
Константа	26,65	5	-2,53	0,000

Согласно таблице 4, общая статистическая значимость модели составила 95% ($p < 0,05$).

На основании 5 выявленных регрессов проведён анализ путём построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчетом

критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0. При анализе качества модели, выполненного с помощью ROC-кривой, выяснилось, что $AUC = 0,78$. Данный факт говорит о хорошей способности представленной модели прогнозировать наступление ЖКК (рис. 5).



Площадь под кривой

Переменные результата проверки: Предсказанная вероятность

Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,777	,032	,000	,714	,840

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели риска развития ЖКК у больных COVID-19

Чувствительность составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%.

На основании полученных данных создана прогностическая шкала риска развития гастроудуоденального кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024).

Подсчёт результатов протокола основывается на сумме баллов каждого из значений предикторов. При сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития ЖКК, при сумме баллов от 5 до 7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более – высокий риск развития ЖКК (табл. 5).

Заявляемый способ позволяет оценить риск развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. Он может быть использован для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и не только способствует прогнозированию, но и позволяет предупредить развитие кровотечения путем своевременной корректировки лечебно-диагностических мероприятий. Предлагаемый способ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его перспективным для применения в клинической практике.

Аналитический этап исследования проводился для оценки патоморфологии COVID-19 в ключе развития ЖКК, схема представлена на рисунке 6.

На начальном этапе морфологическое исследование осуществлялось с применением стандартных методик. Материалом для исследования являлись участки ткани желудка и/или 12-перстной кишки в месте предполагаемого источника кровотечения. Окрашивание по Маллори позволило заметить начальные явления формирующегося фиброза в виде скоплений коллагеновых волокон. Обращали на себя внимание повышенные скопления эритроцитов и нейтрофильная инфильтрация ткани (рис. 7А). При окраске гематоксилин-эозином определялись васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 7В).

При ИГХ-исследовании использовались моноклональные антитела к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF), обладающие аффинностью к 1 эпителиальной клетке или вирусу для оценки факторов триггерного механизма, приводящего к развитию COVID-19-ассоциированного ЖКК. Во всех группах наблюдались выраженные альтеративные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза, определялись 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/дис-

Таблица 5

Протокол оценки риска развития ЖКК у больных COVID-19

Предиктор	Значения предиктора	Баллы
Объём поражения лёгочной паренхимы по КТ ОГК	КТ 0	0
	КТ 1	1
	КТ 2	2
	КТ 3	3
	КТ 4	4
Проведение респираторной поддержки	Нет	0
	НИВА	1
	ИВА	2
Уровень D-димера (нг/мл)	400	0
	400 – 1000	1
	1000 – 1500	2
	>1500	3
Уровень АЧТВ (с)	≤ 35	0
	> 35	1
Нарушение сердечного ритма	Нет	0
	Да	1
Интерпретация суммы баллов		
< 5 баллов (низкий риск развития ЖКК)	≥ 5 ≤ 7 баллов (умеренный риск развития ЖКК)	≥ 8 (высокий риск развития ЖКК)



Рис. 6. Схема аналитического этапа исследования

функции и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою эндотелия с последующей агрегацией. Выраженные клеточные деструктивные изменения могли способствовать развитию ЖКК при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2, определяющим ремоделирование сосудистой стенки. Эндотелий сосудов, в том числе десквамированный, был положителен при иммуногистохимическом исследовании с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody), что свидетельствовало о наличии спайкового S-белка SARS-CoV-2 на ACE2-рецепторах эндотелиальных клеток (рис. 7C). Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов. При ИГХ с моноклональными антителами к CD31 рецепторам эндотелиоцитов в просвете сосудов 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. 7D). CD34 белок экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов, отвечает за межклеточную адгезию и способствует проницаемости стенки сосуда. ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам показывает слущенный эндотелий, что сопровождается увеличением числа периваскулярных клеток в адвентиции со-

судов (рис. 7E). 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-телец 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 адгезивных эпитопов [9]. Данный феномен был отмечен при иммуногистохимическом 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. 7F). CD 68 рецепторы экспрессируются на поверхности моноцитов, которые, в свою очередь, отвечают за врожденный иммунитет. При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к CD68 рецепторам выявлены скопления CD68 + моноцитов периваскулярно, что указывает на провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии при COVID-19 (рис. 7G).

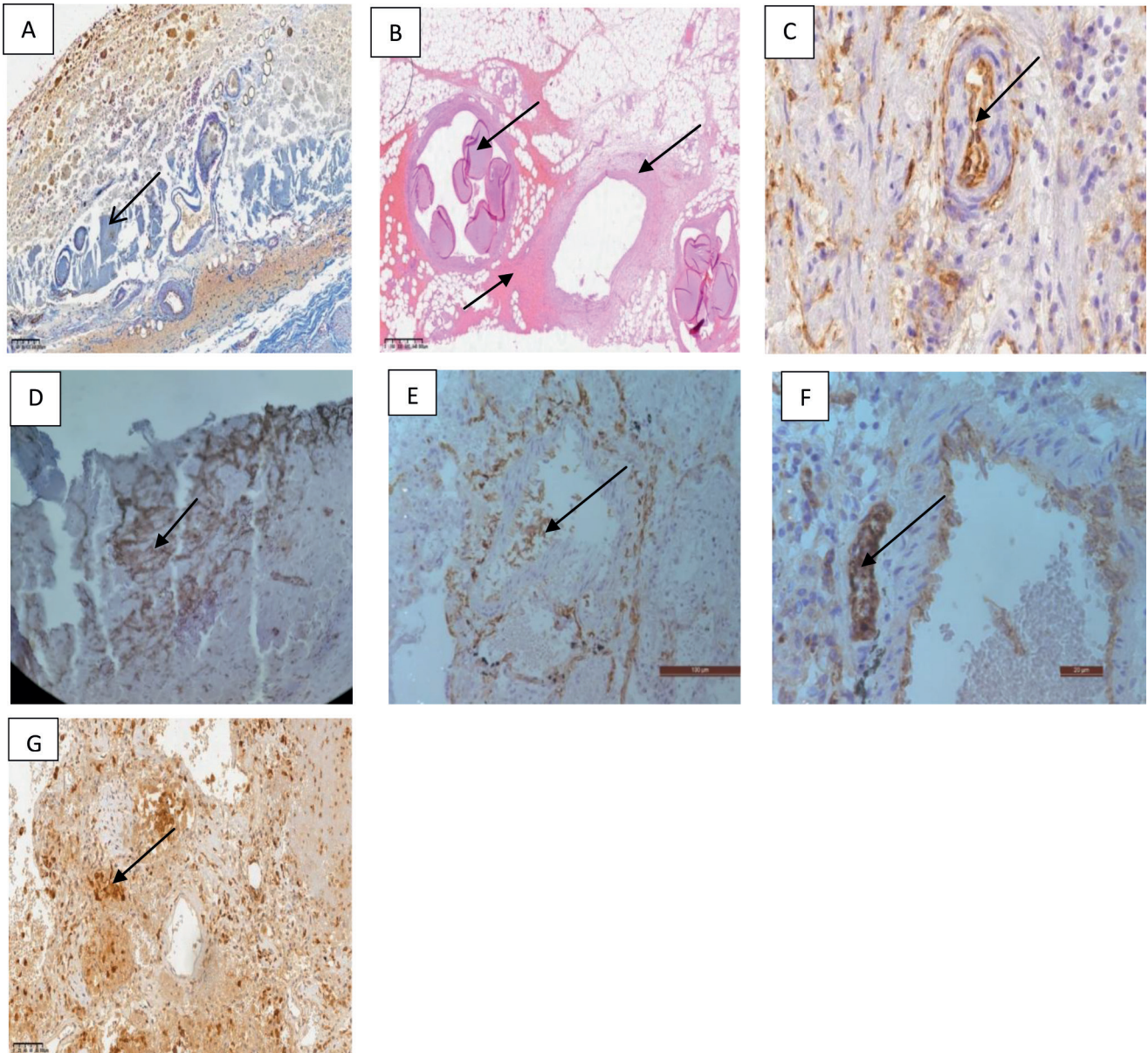


Рис. 7. Микрофото. Окраска препаратов по Маллори, гематоксилин-эозином и ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF):
 А — окрашивание препарата стенки 12-перстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное ув. $\times 100$. Стрелкой указаны коллагеновые волокна. Интенсивность окраски синим цветом определяет степень зрелости соединительной ткани. Большое количество слабо окрашенной соединительной ткани говорит о наличии неоформленной соединительной ткани в стенке кишки; В — 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;
 С — ИГХ-исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody). Сосуд в стенке 12-перстной кишки. Выявлен эндотелий, поврежденный вирусом, в том числе десквамированный в просвет сосудов (указан стрелкой). Исходное ув. $\times 200$; D — ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Окрашенный в коричневый цвет эндотелий (указан стрелкой). Определяются множественные десквамированные эндотелиальные клетки в интерстициальном пространстве (стенка кишки), ув. $\times 100$; E — ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам. Слученный эндотелий в просвете сосудов (указан стрелкой). Увеличение числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов, ув. $\times 100$; F — ИГХ-реакция с моноклональными антителами к vWF (фактор Виллебранда). Гиперэкспрессия vWF в стенках кровеносных сосудов при COVID-19 (указана стрелками), ув. $\times 200$; G — ИГХ-реакция с моноклональными антителами к CD68. Скопления моноцитов указаны стрелками, ув. $\times 200$

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2-ассоциированных ЖКК. На препаратах повсеместно в тканях ЖКТ определяются периваскулярный фиброз разной степени зрелости и умеренный васкулит, который, в свою очередь, возникает из-за прогрессирующей эндотелиопатии, данный факт подтверждается результатами ИГХ с моноклональными антителами к CD31, CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов.

Провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии подтверждается скоплениями периваскулярно CD68+ моноцитов, выявленных при ИГХ. 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, подтверждает факт десквамации эндотелия сосудов при COVID-19.

Для оценки патоморфологических изменений в группах использовалась модифицированная шкала полуколичественной оценки в баллах по следующим параметрам выраженности признака: 0 – отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – выражен. Анализ проводился на всем препарате. Оценка количества клеток CD3+, CD8+, CD163+, CD14+ CD68+, CD31+, CD34+ и фактора vWF+ проводилась в 10 полях зрения из областей с максимальным количеством клеток, соответствующих увеличению ×40 микроскопа. Определено количество клеток на каждое поле зрения, на каждый гистологический препарат вычислено среднее арифметическое. Дальнейшее сравнение между образцами и группами проводилось по значениям средних арифметических количеств клеток в 1 поле зрения при увеличении ×40. Для оценки клеточной инфильтрации в зоне повреждения эндотелия с оценкой ключевых факторов, способствующих ремоделированию стенки сосуда, на основании ИГХ-исследований основной группы – ЖКК_{COV} и контрольных групп больных – ЖКК_{INF} и ЖКК_w, проведена компьютерная морфометрия (рис. 8, 9).

В группах больных ЖКК_{COV} и ЖКК_{INF} в большинстве случаев периваскулярно отмечалась неравномерная лимфоидная (CD3+, CD8+) и макрофагальная (CD68+) инфильтрация, а также CD14+ и CD163+ клетки местами образовывали скопления. Наибольшая экспрессия vWF+ и CD68+ наблюдалась в группе ЖКК_{COV} (U; p<0,05).

В группе больных ЖКК_{COV} наблюдались выраженные деструктивные изменения сосудистой стенки (U; p<0,05). Данный феномен мог являться ведущим триггером, способствующим развитию геморрагии.

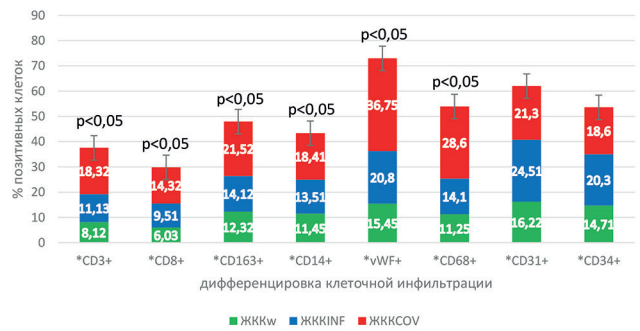


Рис. 8. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации периваскулярно в зоне повреждения эндотелия по результатам ИГХ: ув. ×400, *Т-клеточный иммунитет – CD3+; CD8+ (осуществляют лизис повреждённых собственных клеток организма); макрофаги – CD163+; CD14+; CD68+; vWF – экспрессируется на поверхности тромбоцитов, маркер повреждения эндотелия. CD31+; CD34+ – позитивные эндотелиальные клетки

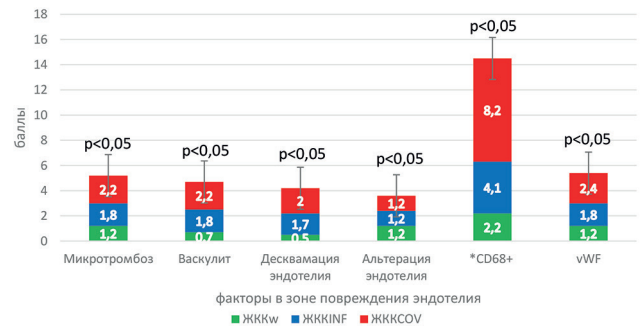


Рис. 9. Компьютерная морфометрическая оценка ключевых факторов в зоне повреждения эндотелия основной и контрольных групп (полуколичественная оценка в баллах): *CD68+ клетки подсчитывались периваскулярно (количество штук)

Обсуждение

В структуре всех геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. Отмечается увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ во время пандемии. Профилактика тромбозов у больных COVID-19 повышает риск развития кровотечений. По данным Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больницы, ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 возникло у 332 пациентов, что составило 0,24%. Пациенты поступили в 1-ю неделю от начала заболевания COVID-19, превалировали 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 клини-

ческими 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, объёмом поражения лёгочной паренхимы (КТ3 и КТ4) и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждалась в протезировании функции дыхания (ИВЛ, НИВЛ или ЭКМО). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19, всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие о риске геморрагических событий, также зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (уровень D-димера, АЧТВ и ПТИ). Дисбаланс в потреблении и производстве тромбоцитов, установленный в нашем исследовании, оказался сопоставим с данными других работ [6, 13]. На основании клинико-лабораторных данных исследования составлена прогностическая шкала риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов COVID-19 (AUC = 0,78). Заявленный способ обладает хорошей прогностической способностью и может быть использован в клинической практике.

Предпочтительными способами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [22]. По данным исследования, комбинированные способы гемостаза подтвердили свою эффективность у больных COVID-19. Эндоскопический гемостаз был достигнут в 91,1% случаев, у 9,9% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективным у всех пациентов.

Многие авторы отмечают увеличение частоты развития ЖКК 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.

При ИГХ-исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34, CD68 и рецепторам фактора vWF, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации в зоне повреждения сосудистой стенки с последующей оценкой ключевых факторов, способствующих ремоделированию и деструкции стенки сосуда у больных ЖКК_{COVID} опреде-

лила роль в развитии SARS-CoV-2-индуцированной эндотелиопатии при геморрагическом событии (U; p<0,05). Таким образом, увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие дегенерации эндотелиального слоя).

Выводы

1. Шкала риска развития гастроудоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события и назначить патогенетически обоснованную медикаментозную терапию.

2. Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты, вызывая эффект ремоделирования сосудистой стенки с последующей деструкцией.

3. Выбор стратегии и метода гемостаза при гастроудоденальных кровотечениях у больных COVID-19, несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции, которая является одним из предикторов триггерного механизма в развитии геморрагии, не отличается от общепринятых способов остановки ЖКК.

Литература

1. Мороз Е.В., Тарасова Е.С., Агафонова С.Ю., Грачева Е.Н. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. № 1(3). С. 26-36.
2. Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 // Вестник российской академии медицинских наук. 2020. 75:5. С. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.А., Мишнев О.Д., Михалёва Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // *Судебная медицина*. 2020;6(4). С. 10 – 23. DOI: 10.19048/fm340.
4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. P. 31 – 38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // *Cell Mollimmunol*. 2020. Vol. 17. N 5. P. 533 – 535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.А., Григорьева Е.В., Семякин И.В., Левченко О.В., Якушевич О.О. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение // *Клиническая медицина*. 2021. № 99 (9-10). С. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

7. Сергеев И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца // *ПатСС. 2020. С. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.*

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

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

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

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

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

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

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

15. Белова Г.В., Лазебник Л.Б. Эндоскопический атлас поражений органов пищеварения при COVID-19 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 12(208). — С. 73-173. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173. — EDN WEOVVY.*

16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021;33(9):1230–1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224.*

17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. *Gastro. Hep. Adv. 2022;10. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.02.021.*

18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med. 2021; 289(6):887–894. doi: 10.1111/joim.13232.*

19. Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Внелегочные осложнения у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. С. 165. DOI 10.17513/spno.30922. EDN ILHANQ.*

20. Iqbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D., Khara H.S. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Endosc. 2021;54(4):534–541. DOI: 10.5946/ce.2021.071.*

21. Медведев К.В., Александрова Ю.А., Карпова Р.А., Русанов Д.С., Протченков М.А., Гусев Д.А. // *Способ прогнозирования риска развития кровотечений у больных с новой коронавирусной инфекцией. Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г. Патентообладатель: ФГБОУ ВО СПбГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ. А61В5/00, G16Н 50/30 Заявлено 2023.07.28; Опубликовано 2024.06.11. Бюл. № 2024-06.*

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

References

1. Moroz E.V., Tarasova E.S., Agafonova S.YU., Gracheva E.N. Patologiya pishchevaritel'noj sistemy, associirovannaya s infekciej SARS-CoV-2 // *Medicinskij vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021. № 1(3). S. 26-36.*

2. Ojnotkinova O.SH., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhvskaya E.V., Syrov A.V. Soglasovannaya ekspertnaya poziciya po diagnostike i lecheniyu ful'minantnogo miokardita v usloviyah pandemii COVID-19 // *Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2020. 75:5. S. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.*

3. Zajrat'yanc O.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mihalyova L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsij // *Sudebnaya medicina. 2020;6(4). S. 10–23. DOI: 10.19048/fm340.*

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

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

6. Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigor'eva E.V., Semenyakin I.V., Levchenko O.V., Yakushevich O.O. Spontannye gematomy pri COVID-19: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika i lechenie // *Klinicheskaya medicina. 2021. № 99 (9-10). S. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.*

7. Sergeenko I.V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Dislipidemiya, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezn' serdca // *PatISS. 2020. S. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.*

8. SHahmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V. Titaeva E.V., Dobrovolskij A.B., Yarovaya E.B., SHuleshova A.G., Panchenko E.P. Vzaimosvyaz' urovnej d-dimera i faktora Vilebranda s razvitiem zheludochno-kishechnyh krvotечenij u pacientov so stabil'noj ishemicheskoy bolezn'yu serdca (po danym registra dlitel'noj antitromboticheskoy terapii REGATA-1) // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021. Т. 20. № 7. С. 67-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.*

9. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy endotelial'noj disfunkcii razlichnogo geneza // *Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. Т. 96. № 5. С. 85-88.*

10. Butorin N.N., Cukanov V.V., Asyaev R.V., Butorina M.N., Vasyutin A.V., Tonkih YU.L. CHastota erozivno-yazvennyh defektov i yazvennyh krvotечenij gastroduodenal'noj zony u bol'nyh s infekciej COVID-19 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 201(5). С. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.*

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

12. Esaulenko I.E., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T., SHEvchenko A.A., Sokolov D.A., Klochkova S.V., Kvarackheliya A.G., Filin A.A., Tutel'yan V.A. Patomorfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty povrezhdeniya krovenosnyh sosudov pri COVID-19 // ZHurnal anatomii i gistopatologii. 2020. T. 9. № 4. S. 9-18. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.
13. Bychinin M.V., Klypa T.V., Mandel' I.A., Avdonin P.V., Korshunov D.I. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhneniya u pacientov s tyazhelym i krajne tyazhelym techeniem COVID-19 // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2022. № 2. S. 24 – 32.
14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18. Is. 9. P. 2349 – 2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.
15. Belova G.V., Lazebnik L.B. Endoskopicheskij atlas porazhenij organov pishchevareniya pri COVID-19 // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. — 2022. — № 12(208). — S. 73-173. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173. — EDN WEOVVY.
16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021;33(9):1230 – 1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224.
17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Masironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. Gastro. Hep. Adv. 2022;10. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.02.021.
18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. J Intern Med. 2021; 289(6):887 – 894. doi: 10.1111/joim.13232.
19. Babaev F.A., Babazade D.F. Vnelegochnye oslozhneniya u bol'nyh s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021. № 3. S. 165. DOI 10.17513/spno.30922. EDN ILHAHQ.
20. Iqbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D., Khara H.S. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Clin. Endosc. 2021;54(4):534 – 541. DOI: 10.5946/ce.2021.071.
21. Medvedev K.V., Aleksandrova YU.A., Karpova R.A., Rusanov D.S., Protchenkov M.A., Gusev D.A. // Sposob prognozirovaniya riska razvitiya krvotekhenij u bol'nyh s novoj koronavirusnoj infekciej. Evrazijskij patent na izobretenie № 047178 ot 17.06.2024 g. Patentoobladatel': FGBOU VO SPbGPMU Minzdrava Rossii. A61B5/00, G16H 50/30 Zayavleno 2023.07.28; Opublikovano 2024.06.11. Byul. № 2024-06.
22. Lipnickij E. M., Alekberzade A. V., Gasanov M. R. Prichiny recidiva yazvennogo gastroduodenal'nogo krvotekheniya // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017. № 3. S. 4-10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

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

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

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

Аванесян Рубен Гирриевич — заведующий кафедрой общей хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующий хирургическим отделением Городской Мариинской больницы, д.м.н., профессор; тел.: +7-962-685-35-25, e-mail: av-ruben@yandex.ru

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; тел.: +7-965-025-70-82, e-mail: dr.borta@yandex.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