

УДК 578.834.1+616-036.21+616.3-005.1-089+616.1-018-008+614.8.027.1
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>

МОДЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С ОЦЕНКОЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Константин Валерьевич Медведев^{1, 3}, Денис Александрович Гусев^{1, 4},
Всеволод Александрович Цинзерлинг^{1, 4}, Михаил Александрович Протченков^{2, 3},
Артем Леонидович Иванов^{1, 3}, Иван Анатольевич Соловьев^{3, 5},
Николай Юрьевич Коханенко³, Рубен Гарриевич Аванесян^{3, 5},
Карина Ериковна Борта^{1, 3}, Наталья Юрьевна Семенова^{1, 4}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49, Российская Федерация

² Госпиталь для ветеранов войн, 192048, г. Санкт-Петербург, пр. Елизарова, д. 32, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

⁵ Городская Марининская больница, 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Для цитирования: Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А., Протченков М.А., Иванов А.Л., Соловьев И.А., Коханенко Н.Ю., Аванесян Р.Г., Борта К.Е., Семенова Н.Ю. Модель риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой морфометрических факторов. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):123–141. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>.

Поступила: 14.01.2026

Одобрена: 04.03.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19 ключевыми моментами являются развитие гепарин-индуцированной коагулопатии и выброс в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена 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 клиничко-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития желудочно-кишечного кровотечения у больных COVID-19 и проанализировать эффективность методов гемостаза у больных. В исследовании приняли участие 332 пациента с COVID-19 и развившимся желудочно-кишечным кровотечением. **Материалы и методы.** В исследование, проводимое на базах СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», были включены случаи лечения больных COVID-19, осложненного кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34, CD68 и рецепторам фактора vWF, выявлена альтерация моноцитарного эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. При создании прогностической модели методом логистической регрессии с построением ROC-кривой установлена корреляционная связь между развитием желудочно-кишечного кровотечения и показателями коагулограммы, степенью поражения легочной паренхимы, нарушениями ритма сердца в анамнезе и способом обеспечения функции внешнего дыхания ($p < 0,05$). На основании модели, построенной путем бинарной логистической регрессии, создана прогностическая шкала риска развития гастродуоденального кровотечения у пациентов с COVID-19. Чувствительность метода составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. **Выводы.** Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты. Шкала риска развития гастродуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных с COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, факторы риска, эндотелиопатия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Медведев Константин Валерьевич. E-mail: meddoc76@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>

MODEL FOR ASSESSING THE RISK OF GASTRODUODENAL BLEEDING IN COVID-19 PATIENTS WITH EVALUATION OF MORPHOMETRIC FACTORS

Konstantin V. Medvedev^{1, 3}, Denis A. Gusev^{1, 4}, Vsevolod A. Zinserling^{1, 4}, Mikhail A. Protchenkov^{2, 3}, Artyom L. Ivanov^{1, 3}, Ivan A. Solovyov^{3, 5}, Nicolay Yu. Kohanenko³, Ruben G. Avanesyan^{3, 5}, Karina E. Borta^{1, 3}, Natalya Yu. Semenova^{1, 4}

¹ S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 49 Piskarevskiy ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

² Hospital for War Veterans, 32 Elisarov ave., Saint Petersburg, 192048, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

⁵ City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

For citation: Medvedev K.V., Gusev D.A., Zinserling V.A., Protchenkov M.A., Ivanov A.L., Solovyov I.A., Kohanenko N.Yu., Avanesyan R.G., Borta K.E., Semenova N.Yu. Model for assessing the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with evaluation of morphometric factors. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):123–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.36.28.009>.

Received: 14.01.2026

Revised: 04.03.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. Introduction. In the pathogenesis of the hemorrhagic syndrome in COVID-19, the key points are the development of heparin-induced coagulopathy and the release of pro-inflammatory factors into the bloodstream. SARS-CoV-2-associated endotheliopathy is also considered an additional link. At the same time, the diagnostic process requires the identification of markers that contribute to the development of gastrointestinal bleeding. The aim is to determine the main risk factors for gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients based on a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination and to analyze the effectiveness of hemostasis methods in patients with gastroduodenal bleeding. The study involved 332 patients with COVID-19 and developed gastrointestinal bleeding. **Materials and methods.** The study conducted at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital and the Mariinsky City Hospital included cases of COVID-19 patients with upper gastrointestinal tract bleeding. **Results.** An immunohistochemical investigation using monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68 and vWF receptors revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event. When creating a prognostic model using logistic regression with the ROC-curve construction, a correlation was established between the development of gastrointestinal bleeding and coagulogram indicators, the degree of lung parenchymal involvement, history of cardiac rhythm disorders, and the method of providing respiratory support ($p < 0.05$). Based on a model constructed by binary logistic regression, a prognostic risk scale for the development of gastroduodenal bleeding in patients with COVID-19 was created. The sensitivity of the method was 64.3%, specificity 72.1%, accuracy 68%. **Conclusion.** An increase in the frequency of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients is directly related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 on endotheliocytes. 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.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, risk factors, endotheliopathy

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Konstantin V. Medvedev. E-mail: meddoc76@yandex.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что пандемия COVID-19 официально завершена и COVID-19 занял свое 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), эпителии верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [1, 2]. Основным звеном развития патологического процесса является панваскулит капилляров легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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 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 определяет уникальность клеточных изменений. CD31-рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, не только способствуют роллингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и инициируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [9].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелегочными 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 внелегочных 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 учетом 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

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Были включены случаи лечения больных COVID-19, осложненного ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКК_{COVID}).

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, оценивались выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК), как наиболее информативный метод определения объема вирусного поражения легочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялся при помощи эндоскопических методик. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 инфекционных отделений 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 г.)¹ [21].

Числовые характеристики количественных переменных предусматривали расчет 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 регрес-

сии, прямым способом включения факторов с расчетом критерия Вальда (W), с учетом значимости критерия $p < 0,05$. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), выражаемая в числе Эйлера. Связь категоризованных переменных изучали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистические расчеты выполнялись в программе IBM SPSS Statistics v. 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 spike antibody, 1A9, Genetex). Для оценки клеточной инфильтрации и альтеративных изменений с детекцией клеток и компьютерной морфометрической оценкой в зоне деструкции сосудистой стенки проведен сравнительный анализ с контрольными группами больных с гастроуденальными кровотечениями — гриппом A/H1N1 (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 исследования проводилась с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 10 и лицензированной программы Biostat. Статистический уровень значимости $p < 0,05$ рассчитывали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U). Морфометрия проведена с использованием автоматизированного программного обеспечения K-Viewer.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» 217 пациентов. По гендерному признаку пациенты разделились следующим образом: 166 мужчин (50%) и 166 женщин (50%).

¹ 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 СПб-ГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ. А61В5/00, G16H 50/30 Заявлено 2023.07.28; Опубликовано 2024.06.11. Бюл. № 2024-06.

Возрастную категорию больных определяли согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения от 2024 г. Средний возраст составил $\bar{x}=64,34\pm16,74$ года; $\sigma^2=281,26$. В основном преобладали пациенты старшего возраста. Больные поступали в стационар преимущественно в первую неделю болезни ($\bar{x}=8,3\pm8,8$; $\sigma^2=77,8$).

У всех больных наблюдали 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 была сопоставима с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS, которая в свою очередь коррелировала с объемом поражения легочной паренхимы, выявленной при спиральной компьютерной

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных с желудочно-кишечными кровотечениями

Table 1

The structure of concomitant diseases in patients with digestive hemorrhage

Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases	ЖКК _{COV} / GIB _{COV} , n=332
Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз / Coronary heart disease: atherosclerotic cardiosclerosis	189 (56,9%)
Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз / Coronary heart disease: post-infarction cardiosclerosis	37 (11,1%)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	195 (58,7%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий / Atrial fibrillation and other forms of arrhythmia	48 (14,5%)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	84 (25,3%)
Сосудистая патология головного мозга / Vascular pathology of the brain	125 (37,7%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы / Diffuse-nodular thyroiditis	23 (6,9%)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	19 (5,7%)
Бронхиальная астма / Bronchial asthma	14 (4,2%)
Туберкулез легких в анамнезе (ремиссия) / History of pulmonary tuberculosis (remission)	3 (0,9%)
Перенесенные операции на желудке (в анамнезе) / Previous stomach surgeries (in the medical history)	17 (5,1%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки / Gastric and duodenal ulcers	28 (8,4%)
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis	60 (18,1%)
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	42 (12,7%)
Сахарный диабет 1-го типа / Insulin-dependant diabetes	7 (2,1%)
Сахарный диабет 2-го типа / Non-insulin dependent diabetes	70 (21,1%)
Хроническая почечная недостаточность, 3–4 стадия / Chronic renal failure, stage 3–4	32 (2,6%)
Хроническая почечная недостаточность, 5 стадия / Chronic renal failure, stage 5	27 (9,6%)
Хронический вирусный гепатит В / Chronic viral hepatitis B	7 (2,1%)
Хронический вирусный гепатит С / Chronic viral hepatitis C	7 (2,1%)
Цирроз печени / Cirrhosis of the liver	28 (8,4%)
ВИЧ-инфекция / HIV infection	6 (1,8%)
Ожирение / Obesity	97 (29,2%)
Беременность / Pregnancy	10 (3,0%)

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19.

Note: HIV — human immunodeficiency virus; GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with COVID-19.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

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).

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 гипофибриногемии 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.

Таблица 2

Клинико-инструментальные показатели тяжести состояния и респираторных расстройств больных желудочно-кишечными кровотечениями (n=332)

Table 2

Clinical and instrumental indicators of the severity of the condition and respiratory disorders in patients with digestive hemorrhage (n=332)

Шкала NEWS / NEWS scale	Баллы / Scores	Категоризированные показатели представлены в абсолютных числах (%) / Categorized indicators are presented in absolute numbers (%)
	1–3	143 (43,1%)
	4–6	101 (30,4%)
	>7	78 (23,5%)
Степень дыхательной недостаточности по Анохину А.Н., 1974 г. / Degree of respiratory depression, Anokhin A.N., 1974		
Степень / Degree	0–I	190 (57,2%)
	II	74 (22,3%)
	III	68 (20,5%)
Объем поражения легочной паренхимы по КТ ОГК (BMP по лечению COVID-19 Версии 1 (29.01.2020) — Версия 17 (14.12.2022)) / Volume of lung parenchyma damage on CT of the chest (TMR on the treatment of COVID-19 Version 1 (29.01.2020) — Version 17 (14.12.2022))		
Объем поражения легких по КТ / Volume of lung damage according to CT	КТ 0–1 / CT 0–1	132 (39,8%)
	КТ 2 / CT 2	83 (25%)
	КТ 3 / CT 3	58 (17,5%)
	КТ 4 / CT 4	59 (17,8%)
Способ обеспечения функции внешнего дыхания / A way to ensure the function of external respiration		
Самостоятельное дыхание / Independent breathing		117 (35,2%)
ВПО / High-flow oxygen		61 (18,4%)
НИВЛ / NIV		38 (11,5%)
ИВЛ / ALV		109 (32,8%)
ЭКМО / EMO		7 (2,1%)

Примечание: BMP — временные методические рекомендации; ВПО — высокопоточная оксигенация; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ОГК — органы грудной клетки; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; NEWS — протокол оценки тяжести состояния пациента.

Note: TMR — temporary methodological guidelines; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation; EMO — extracorporeal membrane oxygenation, NEWS — National Early Warning Score.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели больных желудочно-кишечными кровотечениями (n=332)

Table 3

Clinical and laboratory indicators of patients with digestive hemorrhage (n=332)

Характеристики / Specifications	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%), непрерывные — как $\bar{x} \pm \sigma$; σ^2 / Categorical indicators are presented in absolute numbers (%), and continuous indicators are presented as $\bar{x} \pm \sigma$; σ^2
Тромбоциты / PLT (N=180–400x109)	219,1±141,4; 20005,5
МНО / INR (N=0,8–1,2)	1,43±1,01; 1,13
АЧТВ (N=24–35 с) / APPT (N=24–35 s)	41,9±29,9; 899,4
Фибриноген (N=2–4 г) / Fibrinogen (N=2–4 g)	4,81±1,95; 3,81
D-димер (N=0–810 нг/мл) / D-dimer (N=0–810 ng/ml)	2017,8±2578,9; 6651153,9
Наличие сепсиса / The presence of sepsis	62 (18,7%)

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; PLT — тромбоциты.

Note: APPT — Activated Partial Thromboplastin Time; INR — International Normalized Ratio; PLT — Platelets.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

По септическим протоколам проходили лечение 62 (18,7%) пациента. Результаты средних величин и частоты встречаемости возможных клинико-лабораторных факторов риска ЖКК_{COV} представлены в табл. 3.

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

В дальнейшем для анализа клинической характеристики, эффективности методов гемостаза и исследования патогенетического механизма на молекулярно-клеточном уровне была выделена группа, состоящая из 173 (52,1%) больных с гастродуоденальным кровотечением из язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

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

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

При гастродуоденальных 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%), легкая кровопотеря была отмечена у 57 (32,9%), тяжелая кровопотеря — у 49 (28,3%) больных.

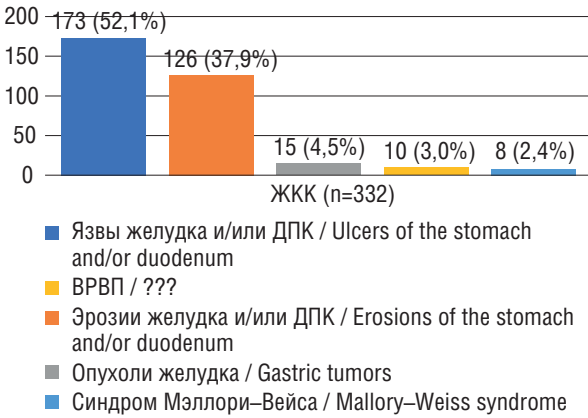


Рис. 1. Источник кровотечения по данным фиброгастродуоденоскопии у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК): ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода; ДПК — двенадцатиперстная кишка (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 1. Source of bleeding according to fibrogastroduodenoscopy in patients with gastrointestinal bleeding (GIB): EVS — Esophageal Variceal Syndrome; DU — Duodenum (the figure is prepared by the authors using their own data)

летальность составила 37,9%. Наибольший процент летальных исходов наблюдался в старшей возрастной группе — 62,7%. Средний возраст умерших пациентов составил $\bar{x} = 68,2 \pm 17,6$; $\sigma^2 = 311,1$.

Причиной летальных исходов была нарастающая полиорганная недостаточность,

респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений

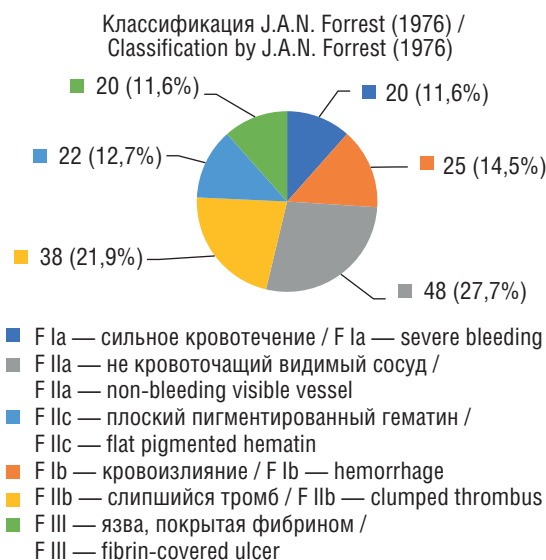


Рис. 2. Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями в зависимости от интенсивности кровотечения из язвенных дефектов верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 2. Distribution of patients with digestive hemorrhage based on the intensity of bleeding from upper gastrointestinal ulcerative defects (the figure is prepared by the authors using their own data)

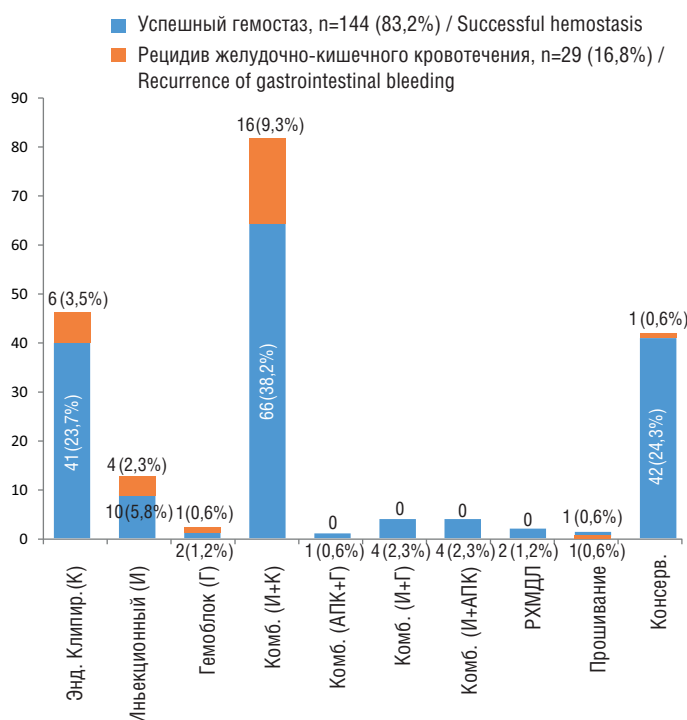


Рис. 3. Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями в зависимости от способа гемостаза и его эффективности, n=173: РХМДЛ — рентгенохирургические методы диагностики и лечения (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 3. Distribution of patients with digestive hemorrhage based on the method of hemostasis and its effectiveness, n=173 (the figure is prepared by the authors using their own data)

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 легочной 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).

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

На основании 5 выявленных регрессов проведен анализ путем 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).

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

На основании полученных данных создана прогностическая шкала риска развития гастродуоденального кровотечения из верхних

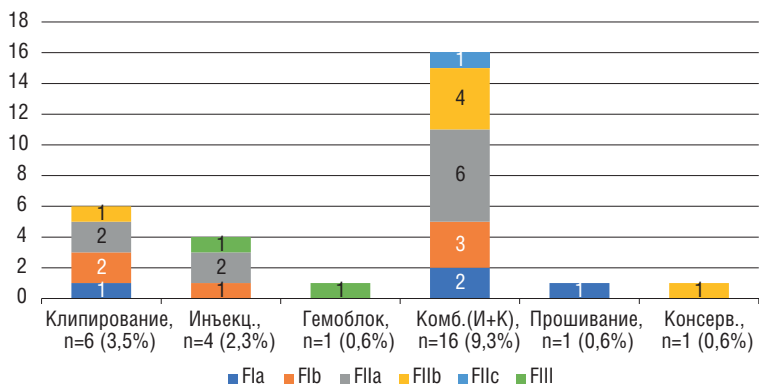


Рис. 4. Случаи рецидива желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 с язвенным поражением гастро-дуоденальной зоны в зависимости от вида гемостаза и интенсивности кровотечения, n=29 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 4. Cases of recurrent digestive hemorrhage in COVID-19 patients with gastroduodenal ulceration, depending on the type of hemostasis and the intensity of bleeding, n=29 (the figure is prepared by the authors using their own data)

Таблица 4

Предикторы развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19, включенные в окончательную логистическую регрессию модели, и их характеристики

Table 4

Predictors of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients included in the final logistic regression model and their characteristics

Предикторы / Predictors	Значение χ^2 W / The value of χ^2 W	Число степеней свободы (degrees of freedom) / Number of degrees of freedom (degrees of freedom)	Коэффициенты модели / Coefficients of the model	Уровень значимости p / Significance level p
АЧТВ / APPT	11,08	1	0,02	0,001
D-димер / D-dimer	15,31	1	0,42	0,0001
ИВЛ / ALV	4,70	1	-0,78	0,030
КТ / CT	7,72	1	0,36	0,005
Аритмия / Arrhythmia	4,79	1	0,94	0,029
Константа / The constant	26,65	5	-2,53	0,000

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; χ^2 — Хи-квадрат.
Note: APPT — activated partial thromboplastin time; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation; CT — computed tomography, χ^2 — chi square test.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

отделов ЖКТ у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г.).

Подсчет 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 — 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 отде-

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

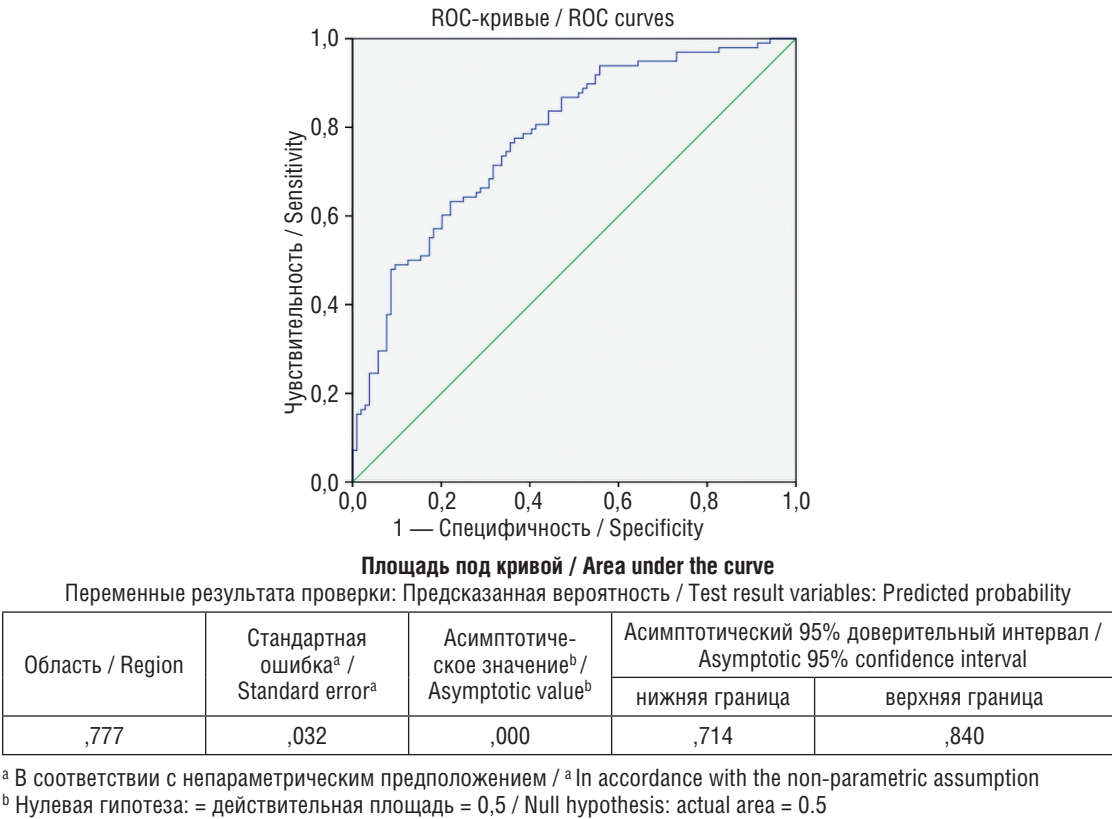


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 5. ROC curve of the predictive model for the risk of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients (the figure is prepared by the authors using their own data)

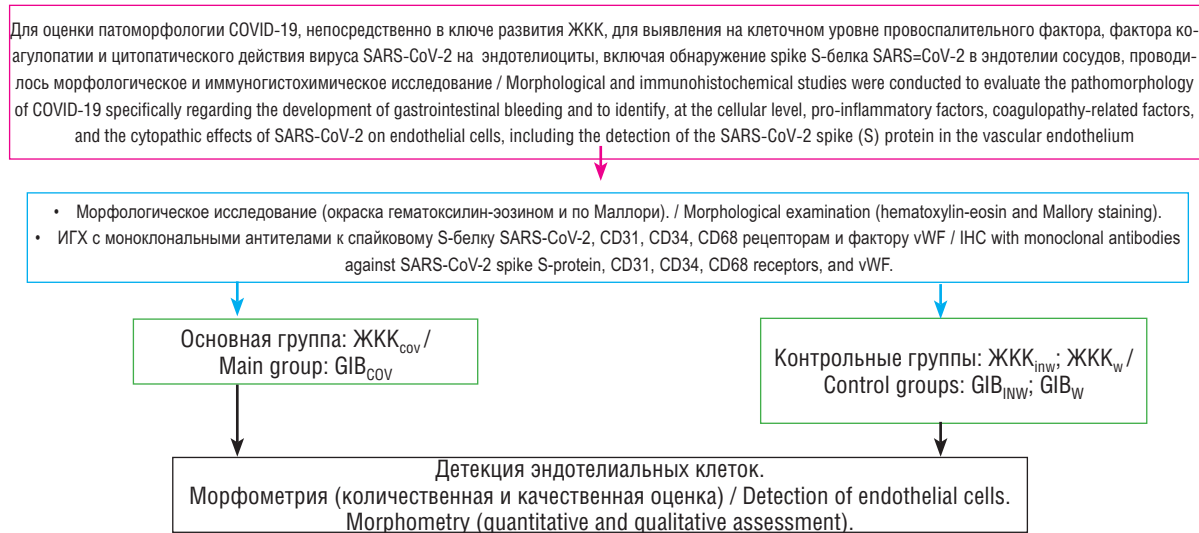


Рис. 6. Схема аналитического этапа исследования: ИГХ — иммуногистохимия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19, ЖКК_{INF} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с гриппом АН1N1 (свиной грипп), ЖКК_W — желудочно-кишечное кровотечение без инфекционной патологии (здесь и далее на рисунках) (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 6. Diagram of the analytical stage of the study: IHC — immunohistochemistry, GIB — gastrointestinal bleeding, GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with Covid-19, GIB_{INF} — gastrointestinal bleeding, associated with AH1N1 influenza (swine influenza), GIB_W — gastrointestinal bleeding without infection (here and further in the figures) (the figure is prepared by the authors using their own data)

Таблица 5

Протокол оценки риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19

Table 5

Protocol for assessing the risk of digestive hemorrhage in patients with COVID-19

Предиктор / Predictor	Значения предиктора / Predictor values	Баллы / Scores
Объем поражения легочной паренхимы по КТ / Volume of lung parenchyma damage on CT	КТ 0 / CT 0	0
	КТ 1 / CT 1	1
	КТ 2 / CT 2	2
	КТ 3 / CT 3	3
	КТ 4 / CT 4	4
Проведение респираторной поддержки / Conducting respiratory support	отсутствует / absent	0
	НИВЛ / NIV	1
	ИВЛ / ALV	2
Уровень D-димера (нг/мл) / D-dimer level (ng/ml)	< 400	0
	400–1000	1
	1000–1500	2
	>1500	3
Уровень АЧТВ (с) / APTT level (s)	≤35	0
	>35	1
Нарушение сердечного ритма / Cardiac arrhythmia	отсутствует / absent	0
	есть / available	1
Интерпретация суммы баллов / Interpretation of the score amount		
<5 баллов (низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / <5 points (low risk of digestive hemorrhage developing)	5–7 баллов (умеренный риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / 5 to 7 points (moderate risk of digestive hemorrhage developing)	≥ 8 (высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения) / ≥ 8 (high risk of digestive hemorrhage developing)

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких.

Note: APTT — activated partial thromboplastin time; ALV — artificial lung ventilation; CT — computed tomography; NIV — non-invasive ventilation.

Таблица составлена авторами по собственным данным / Table is prepared by the authors based on their own data

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

На начальном этапе морфологическое исследование осуществлялось с применением стандартных методик. Материалом для исследования являлись участки ткани желудка и/или ДПК в месте предполагаемого источника кровотечения. 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. 7, а). При окраске гематоксилин-эозином определялся васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 7, б).

При ИГХ-исследовании использовали моноклональные антитела к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody) и фак-

тору фон Виллебранда (vWF), обладающие аффинностью к одному эпитопу клетки или вируса для оценки факторов триггерного механизма, приводящего к развитию COVID-19-ассоциированного ЖКК. Во всех группах наблюдали выраженные альтеративные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза определяли васкулит, десквамацию эндотелия. В большинстве случаев периваскулярно отмечали неравномерную лимфоцитарную (CD3+, CD8+) инфильтрацию, 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 при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2,

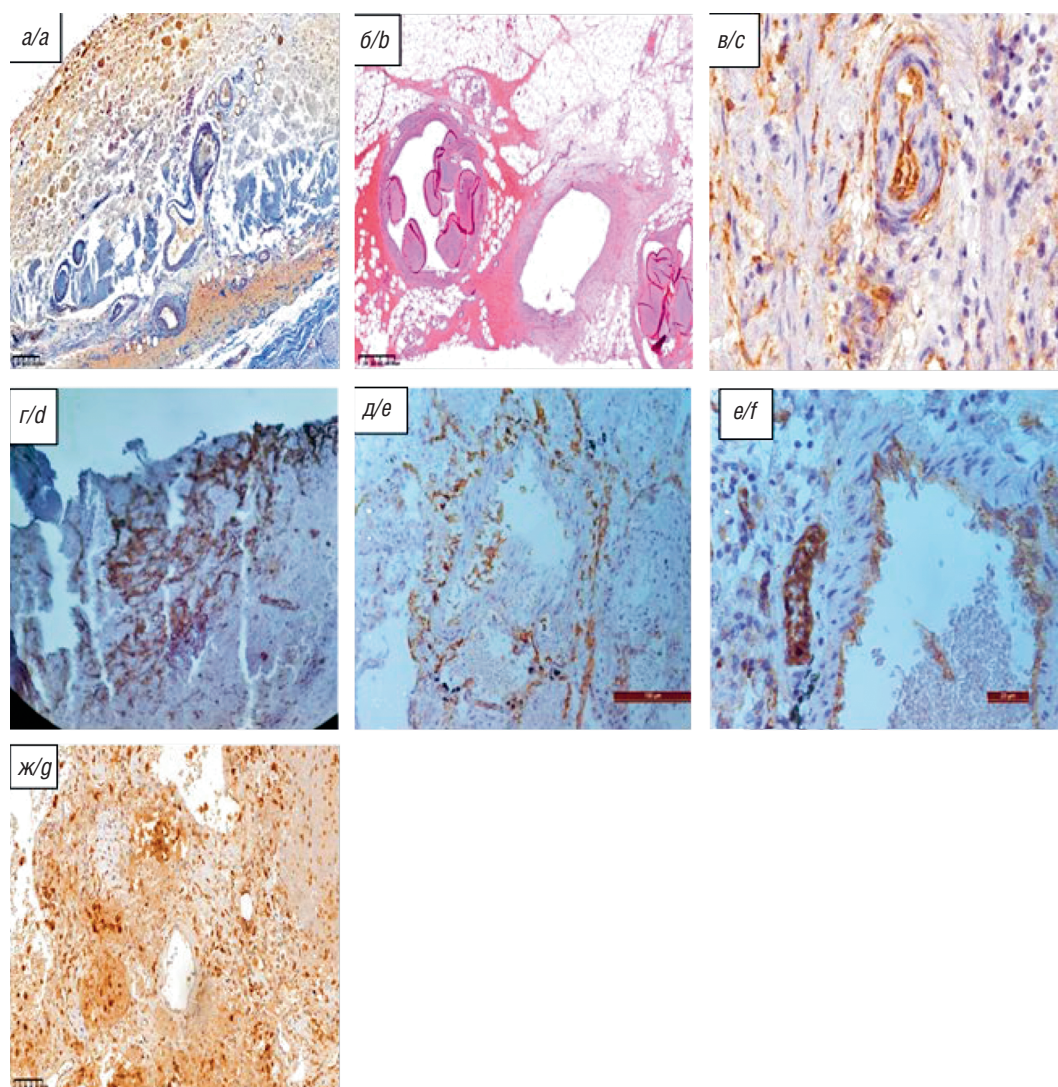


Рис. 7. Микрофото. Окраска препаратов по Маллори, гематоксилин–эозином и иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody) и фактору фон Виллебранда (vWF). *a* — окрашивание препарата стенки двенадцатиперстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное увеличение $\times 100$; *b* — препарат мягких тканей забрюшинной клетчатки больной COVID-19 со спонтанным ретроперитонеальным кровотечением из веточки *arteria ileocolica*, остановленным при помощи рентгенохирургических методов диагностики и лечения, окрашивание гематоксилин–эозином. Исходное увеличение $\times 40$; *в* — иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody). Исходное увеличение $\times 200$; *г* — иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD31-рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Исходное увеличение $\times 100$; *д* — иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD34-рецепторам. Исходное увеличение $\times 100$; *е* — иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к vWF. Исходное увеличение $\times 200$; *ж* — иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD68. Исходное увеличение $\times 200$ (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 7. Micrographs. Mallory staining, hematoxylin–eosin staining, and immunohistochemical staining with monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody), and von Willebrand factor (vWF). *a* — mallory staining of the duodenal wall. Original magnification $\times 100$; *b* — soft tissue preparation of the retroperitoneal tissue of a patient with COVID-19 and spontaneous retroperitoneal bleeding from the *arteria ileocolica*, which was stopped using the X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, stained with hematoxylin and eosin. Original magnification $\times 40$; *c* — immunohistochemical study with antibodies to SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody). Original magnification $\times 200$; *d* — immunohistochemical study with monoclonal antibodies to CD31 receptors expressed on the surface of endothelial cells. Original magnification $\times 100$; *e* — immunohistochemical study with monoclonal antibodies to CD34 receptors. Original magnification $\times 100$; *f* — immunohistochemical reaction with monoclonal antibodies to vWF. Original magnification $\times 200$ magnification; *g* — immunohistochemical reaction with monoclonal antibodies to CD68. Original magnification $\times 200$ magnification (the figure is prepared by the authors using their own data).

определяющем ремоделирование сосудистой стенки. Эндотелий сосудов, в том числе десквамированный, был положителен при иммуногистохимическом исследовании с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spike antibody), что свидетельствовало о наличии спайкового S-белка SARS-CoV-2 на ACE2 рецепторах эндотелиальных клеток (рис. 7, в). 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. 7, з). 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 сосудов (рис. 7, д). Повышенная экспрессия фактора Виллебранда 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 счет открытия активных адгезивных эпитопов [9]. Данный феномен был отмечен при иммуногистохимическом исследовании, на микропрепаратах определяется vWF, окрашенный в коричневый цвет, и тромбоциты, которые располагаются на эндотелиальной основе

вместо монослоя эндотелия, местами с формированием микротромбов в просвете сосудов (рис. 7, е). CD68-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. 7, ж).

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2-ассоциированных ЖКК. На препаратах повсеместно в тканях ЖКТ определяется 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 и 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 использовали модифицированную шкалу полуколичественной оценки в баллах по следующим параметрам выраженности признака: 0 — отсутствует; 1 — слабо выражен; 2 — умеренно выражен; 3 — выражен. Анализ проводился на всем препарате. Оценку количества клеток CD3+, CD8+, CD163+, CD14+ CD68+, CD31+, CD34+ и фактора vWF+ проводили в 10 полях зрения из областей с максимальным количеством клеток, соответствующих увеличению $\times 40$ микроскопа. Определено количество клеток на каждое поле зрения и на каждый гистологический препарат высчитано среднее арифметическое. Дальнейшее сравнение между образцами и группами проводили по значениям средних арифметических количества клеток в 1 поле зрения при увеличении $\times 40$. Для оценки клеточной инфильтрации в зоне повреждения эндотелия с оценкой ключевых

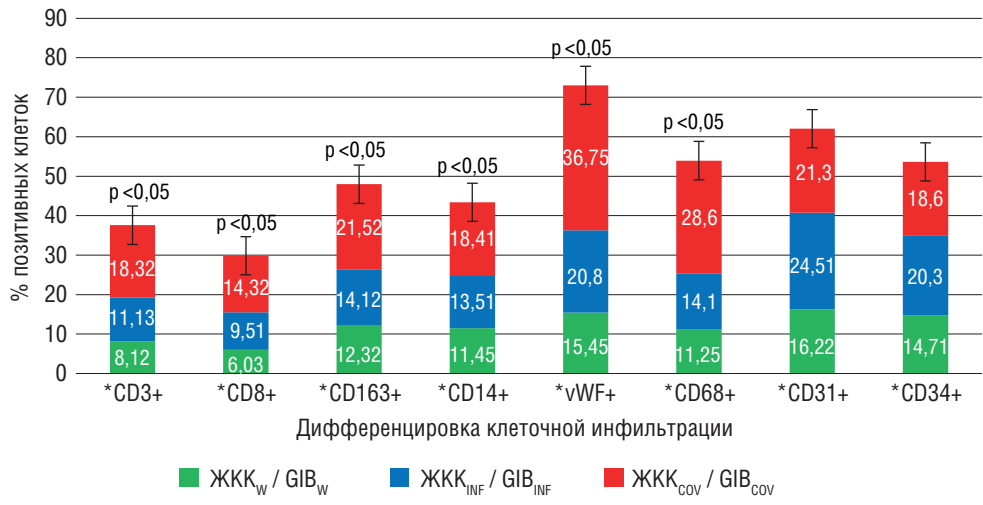


Рис. 8. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации периваскулярно в зоне повреждения эндотелия по результатам иммуногистохимического исследования. Увеличение $\times 40$: ЖКК_W — желудочно-кишечное кровотечение без инфекционной патологии, ЖКК_{INF} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с гриппом АН1N1 (свиной грипп), ЖКК_{COV} — желудочно-кишечное кровотечение, ассоциированное с COVID-19 (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 8. Computer morphometric assessment of cellular infiltration perivascularly in the area of endothelial damage based on the results of immunohistochemical examination. $\times 40$ magnification: GIB_W — gastrointestinal bleeding without infection, GIB_{INF} — gastrointestinal bleeding, associated with AH1N1 influenza (swine influenza), GIB_{COV} — gastrointestinal bleeding, associated with Covid-19 (the figure is prepared by the authors using their own data)
*Т-клеточный иммунитет — CD3+, CD8+ (осуществляют лизис поврежденных собственных клеток организма). Макрофаги — CD163+, CD14+, CD68+. vWF — экспрессируется на поверхности тромбоцитов, маркер повреждения эндотелия. CD31+, CD34+ — положительные эндотелиальные клетки
*T-cell immunity — CD3+, CD8+ (mediate lysis of the body's own damaged cells). Macrophages — CD163+, CD14+, CD68+. vWF — expressed on the surface of platelets; a marker of endothelial damage. CD31+, CD34+ — positive endothelial cells.

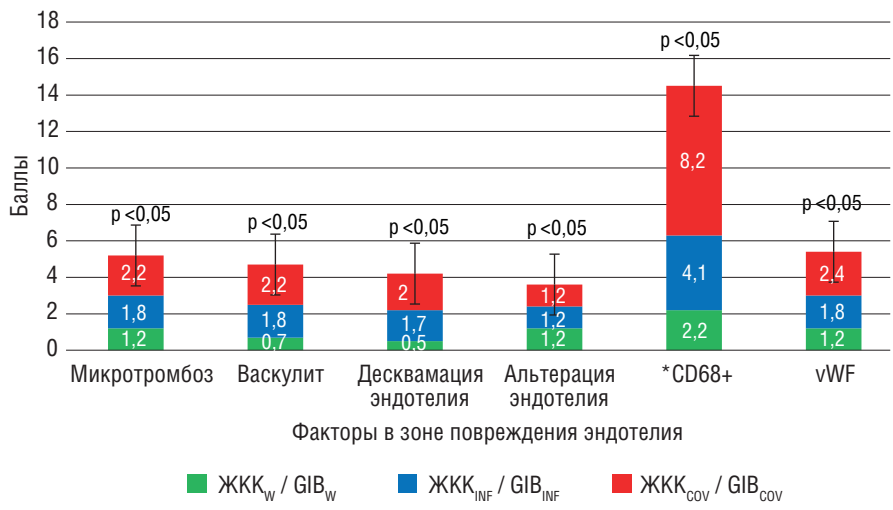


Рис. 9. Компьютерная морфометрическая оценка ключевых факторов в зоне повреждения эндотелия основной и контрольных групп, полуколичественная оценка в баллах: vWF — фактор фон Виллебранда (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)

Fig. 9. Computer morphometric assessment of key factors in the endothelial damage zone of the main and control groups, semi-quantitative assessment in points: vWF — von Willebrand factor (the figure is prepared by the authors using their own data)
* CD68+ клетки подсчитывались периваскулярно (количество штук)
* CD68+ cells were counted perivascularly (number of pieces)

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 отмечали неравномерную лимфоидную (CD3+, CD8+) и макрофагальную (CD68+) инфильтрацию, 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} наблюдали выраженные деструктивные изменения сосудистой стенки (U; p < 0,05). Данный феномен мог являться ведущим триггером, способствующим развитию геморрагии.

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 СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 возникло у 332 пациентов, что составило 0,24% всех больных COVID-19, получивших лечение в указанный период времени в обоих стационарах. Пациенты поступили в первую неделю от начала заболевания COVID-19, преобладали больные старшей возрастной группы с множественной сопутствующей патологией, включающей сочетание 2 заболеваний и более. По гендерной принадлежности пациенты были сопоставимы. При поступлении в стационар, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19, проводилась оценка состояния пациента по шкале NEWS. У подавляющего большинства пациентов при оценке общего состояния сумма баллов была более 4, что свидетельствовало о тенденции к дестабилизации состояния и требовало коррекции как дыхательной функции, так и всех звеньев гемостаза. В свою очередь, эти данные коррелировали со степенью ДН, объемом поражения легочной паренхимы (КТЗ и КТ4)

и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждалась в протезировании функции дыхания (искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или (экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19 всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие с одной стороны о риске геморрагических событий, с другой стороны, зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (уровень D-димера, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновый индекс (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 с COVID-19 (AUC=0,78). Заявленный метод обладает хорошей прогностической способностью и может быть использован в клинической практике.

Предпочтительными вариантами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [21]. По данным исследования, комбинированные варианты достижения 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 генез кровотечений 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} определила 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 деградации эндотелиального слоя).

ВЫВОДЫ

1. Шкала риска развития гастродуоденальных 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, которое вызывает эффект ремоделирования сосудистой стенки с последующей деструкцией.

3. Выбор стратегии и метода гемостаза при гастродуоденальных 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the

study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

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):26–36.
2. Ойроткинова 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):414–425. <https://doi.org/10.15690/vramn1433>.
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. *Судебная медицина*. 2020;6(4):10–23. <https://doi.org/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;81:31–38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
6. Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л. и др. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2021;99(9-10):540–547. <https://doi.org/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. Москва: ПатиСС. 2020. <https://doi.org/978-5-90363-366-1>.
8. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б. и др. 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 PEGATA-1).

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):67–76. <https://doi.org/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;96(5):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 гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;201(5):5–11. <https://doi.org/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;9:38–42. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0006>.
 12. Есауленко И.Э., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Шевченко А.А., Соколов Д.А., Клочкова С.В., и др. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(4):9–18. <https://doi.org/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;2:24–32.
 14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2349–2357. <https://doi.org/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):73–173. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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;3:165. <https://doi.org/10.17513/spno.30922>. EDN ILHANQ.
 20. Igbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D. et al. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2021;54(4):534–541. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.071>.
 21. Липницкий Е.М., Алекберзаде А.В., Гасанов М.Р. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;3:4–10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201734-10>.

REFERENCES

1. Moroz E.V., Tarasova E.S., Agafonova S.Yu., Gracheva E.N. Pathology of the digestive system associated with SARS-CoV-2 infection. *Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko*. 2021;1(3):26–36. (In Russ.).
2. Oynotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhetskaya E.V., Syrov A.V. Agreed expert position on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(5):414–425. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1433>.
3. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M. et al. Pathological anatomy of COVID-19: experience of 2000 autopsies. *Forensic Medicine*. 2020;6(4):10–23. (In Russ.). <https://doi.org/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;81:31–38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
6. Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Maityavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L. et al. Spontaneous hematomas in COVID-19: causes, clinical features, diagnosis, and treatment. *Clinical Medicine*. 2021;99(9-10):540–547. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>.
7. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis, and coronary heart disease. Moscow, PatiSS. 2020. (In Russ.). <https://doi.org/978-5-90363-366-1>.
8. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B., Yarovaya E.B. et al. Relationship between D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (according to the REGATA-1 long-term antithrombotic therapy registry). *Cardiovascular Therapy and*

- Prevention*. 2021;20(7):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>.
9. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins. *Siberian Medical Journal*. 2010;96(5):85–88. (In Russ.).
 10. Butorin N.N., Tsukanov V.V., Asyaev R.V., Butorina M.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Frequency of erosive and ulcerative defects and ulcerative bleeding of the gastroduodenal zone in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;201(5):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/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;9:38–42. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0006>.
 12. Esaulenko I.E., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T., Shevchenko A.A., Sokolov D.A., Klochkova S.V., et al. Pathomorphological and molecular biological aspects of blood vessel damage in COVID-19. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(4):9–18. (In Russ.). <https://doi.org/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. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with severe and extremely severe COVID-19. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;2:24–32. (In Russ.).
 14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2349–2357. <https://doi.org/10.1111/jth.15018>.
 15. Belova G.V., Lazebnik L.B. Endoscopic atlas of gastrointestinal lesions in COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;12(208):73–173. (In Russ.). <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1111/joim.13232>.
 19. Babayev F.A., Babazade D.F. Extrapulmonary complications in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;3:165. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30922>. EDN: ILHAHQ.
 20. Igbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D. et al. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2021;54(4):534–541. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.071>.
 21. Lipnitsky E.M., Alakberzade A.V., Gasanov M.R. Causes of relapse of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Surgery. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;3:4–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201734-10>.

ОБ АВТОРАХ

✉ **Константин Валерьевич Медведев** — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; главный хирург, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

Денис Александрович Гусев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; главный врач, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: gusev_da@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9202-3231>; SPIN: 3343-3375

Всеволод Александрович Цинзерлинг — д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; консультант, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина. E-mail: zinslerling@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; SPIN: 9387-9833

AUTHORS INFO

✉ **Konstantin V. Medvedev** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Chief Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: meddoc76@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1667-458X>; SPIN: 7236-8716

Denis A. Gusev — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with a course in Epidemiology, Almazov National Medical Research Centre; Chief Physician, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: gusev_da@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9202-3231>; SPIN: 3343-3375

Vsevolod A. Zinslerling — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Pathomorphology Research Department, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; advisor, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. E-mail: zinslerling@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; SPIN: 9387-9833

ОБ АВТОРАХ

Михаил Александрович Протченков — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; заведующий хирургическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн.

E-mail: cooperit@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-9733-0377>; SPIN: 4036-6911

Артём Леонидович Иванов — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии имени проф.

А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Клиническая инфекционная больница им.

С.П. Боткина. E-mail: temaivanov160872@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-1839-0129>; SPIN: 5180-4052

Иван Анатольевич Соловьев — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; заместитель главного врача по хирургии, Городская Мариинская больница.

E-mail: b16@zdrav.spb.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-9646-9775>; SPIN: 6703-4852

Николай Юрьевич Коханенко — д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: kohanenko@list.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8214-5312>; SPIN: 5383-3214

Рубен Гарриевич Аванесян — д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Городская Мариинская больница.

E-mail: av-ruben@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-5836-6919>; SPIN: 3364-5197

Карина Ериковна Борта — аспирант, старший лаборант кафедры факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; хирург, Клиническая инфекционная больница им.

С.П. Боткина. E-mail: dr.borta@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-0945-5920>; SPIN: 1070-2602

Наталья Юрьевна Семенова — старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел патоморфологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

E-mail: bloodscience@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; SPIN: 3566-4723

AUTHORS INFO

Mikhail A. Protchenkov — Dr. Sci. (Med), Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the Surgical Department, Hospital for War Veterans.

E-mail: cooperit@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-9733-0377>; SPIN: 4036-6911

Artyom L. Ivanov — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital.

E-mail: temaivanov160872@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-1839-0129>; SPIN: 5180-4052

Ivan A. Solovyov — Dr. Sci. (Med), Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, City Mariinsky Hospital.

E-mail: b16@zdrav.spb.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-9646-9775>; SPIN: 6703-4852

Nicolay Yu. Kohanenko — Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: kohanenko@list.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8214-5312>; SPIN: 5383-3214

Ruben G. Avanesyan — Dr. Sci. (Med), Head of the Department of General Surgery with a course in Endoscopy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, City Mariinsky Hospital.

E-mail: av-ruben@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-5836-6919>; SPIN: 3364-5197

Karina E. Borta — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Surgeon, Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital.

E-mail: dr.borta@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-0945-5920>; SPIN: 1070-2602

Natalya Yu. Semenova — Senior Researcher, Pathomorphology Research Department, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: bloodscience@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; SPIN: 3566-4723