

ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ COVID-19 У ПАЦИЕНТА



С ЭПШТЕЙНА-БАРР/ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}Г. Г. Тотолян, ^{1,3}Л. Ю. Ильченко, ^{1,2}И. Г. Федоров, ³О. О. Мануйлова,
³И. О. Сиренова, ^{1,4}И. Г. Никитин

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы; Москва, Россия

³Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН; Москва, Россия

⁴Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Москва, Россия

Тромбоз воротной вены – это частичная или полная окклюзия кровотока по воротной вене, возникающая вследствие наличия в ее просвете тромба. Этиология тромбоза воротной вены зачастую многофакторная, возможна комбинация локальных и системных факторов. Необходимо проводить широкий диагностический поиск с целью выявления причин тромбоза, включая болезни печени, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания и другие. Клиническая картина тромбоза воротной вены может варьировать от малосимптомных проявлений до острого течения. Хронический тромбоз воротной вены может проявляться также неспецифическими симптомами. Известно, что COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови и развитием тромбозомболических осложнений. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) рассматривается как триггерный фактор, запускающий в организме пациента механизмы реактивации других вирусных инфекций, в частности герпетической группы. В данной статье представлен клинический случай заболевания COVID-19, осложнившегося тромбозом воротной вены у пациента с ВЭБ/ЦМВ-инфекцией.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, COVID-19, ВЭБ/ЦМВ-инфекция.

PORTAL VEIN THROMBOSIS AS A COMPLICATION OF COVID-19 IN A PATIENT WITH EPSTEIN-BARR VIRUS/CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

^{1,2}G. G. Totolyan, ^{1,3}L. Yu. Ilchenko, ^{1,2}I. G. Fedorov, ³O. O. Manuylova,
³I. O. Sirenova, ^{1,4}I. G. Nikitin

¹Pirogov Russian national research medical university; Moscow, Russia

²City Clinical Hospital after V.M. Buyanov; Moscow, Russia

³Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Im-mune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; Moscow, Russia

⁴Centre of medical rehabilitation; Moscow, Russia

Portal vein thrombosis is a partial or complete occlusion of blood flow through the portal vein, resulting from the presence of a thrombus in its lumen. The etiology of portal vein thrombosis is often multifactorial, a combination of local and systemic factors being possible. It is necessary to conduct a wide diagnostic search in order to identify the causes of thrombosis, including liver diseases, malignant neoplasms, infectious diseases, etc. The clinical picture of portal vein thrombosis can vary from low-symptomatic manifestations to an acute course. Chronic portal vein thrombosis can also manifest with nonspecific symptoms. It is known that COVID-19 is associated with increased blood clotting and the development of thromboembolic complications. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is considered as a trigger factor for the reactivation mechanisms of other viral infections in the patient's body, in particular the herpes group. This article presents a clinical case of COVID-19, complicated by portal vein thrombosis in a patient with EBV/CMV infection.

Keywords: portal vein thrombosis, COVID-19, EBV/CMV infection.

Автор, ответственный за переписку:

Тотолян Гаяне Гургеновна, канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ»,
e-mail: tgg03@mail.ru

Corresponding author:

Gayane G. Totolyan, PhD (Medicine), Associate Professor, Pirogov Russian national research medical university, City Clinical Hospital after V.M. Buyanov,
e-mail: tgg03@mail.ru

Для цитирования:

Тромбоз воротной вены как осложнение covid-19 у пациента с вирус Эпштейна-Барр/цитомегаловирусной-инфекцией / Г. Г. Тотолян, Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров, О. О. Мануйлова, И. О. Сиренова, И. Г. Никитин // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 1. С. 82-88. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-82-88>

For citation:

Totolyan GG, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Manuylova OO, Sirenova IO, Nikitin IG. Portal vein thrombosis as a complication of covid-19 in a patient with Epstein-Barr virus/cytomegalovirus infection. *Hepatology and Gastroenterology*. 2022;6(1):82-88. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-82-88>

Введение

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это частичная или полная окклюзия кровотока по воротной вене, возникающая вследствие наличия в ее просвете тромба. Распространенность ТВВ в популяции составляет 0,7-1 случай на 100 000 человек [1].

Причинами ТВВ может быть множество факторов, среди которых выделяют локальные и системные. К локальным факторам относятся цирроз печени, злокачественные новообразования, абдоминальные инфекции, воспалительные заболевания брюшной полости, травмы портальной вены вследствие абдоминальных операций или травм брюшной полости; к системным – наследственные и приобретенные тромбофилии. Этиология ТВВ зачастую многофакторная, возможна комбинация локальных и системных факторов. Сочетание двух и более врожденных или приобретенных протромботических факторов имеет место в 10% случаев ТВВ. Протромботический агент обнаруживается у 36% пациентов с местным фактором риска. Согласно клиническим рекомендациям по заболеваниям сосудов печени, принятым Европейской ассоциацией по изучению печени в 2016 г., необходимо обследовать пациентов с ТВВ с целью выявления системных и местных протромботических факторов, включая воспалительные заболевания и злокачественные новообразования брюшной полости. Диагностический поиск включает определение врожденных и приобретенных факторов склонности к тромбозу, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальную ночную гемоглобинурию и аутоиммунные заболевания [2].

Клинические проявления ТВВ могут варьировать от бессимптомного течения до острого начала с кровавой рвотой. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и прямой кишки – наиболее частое проявление ТВВ. При наличии спленомегалии и гиперспленизма наблюдаются тромбоцитопения, боли в животе, транзиторный или постоянный асцит, отсутствие аппетита, слабость, похудание.

Хронический ТВВ может проявляться неспецифическими симптомами – общей слабостью, отсутствием аппетита. В терапевтической практике чаще приходится наблюдать вялотекущие формы пилефлебита на фоне портального тромбоза. Они характеризуются нерезкими болями в области печени, умеренным лейкоцитозом,

длительной субфебрильной температурой тела, незначительным увеличением печени. Кровь в случаях вялотекущего пилефлебита оказывалась стерильной [1].

В качестве диагностических методов ТВВ применяют ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию для оценки кровотока в просвете сосуда, эндоскопическое УЗИ, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию с контрастированием, которые дают возможность не только обнаружить тромб, но и выявить причины тромбоза, диагностировать осложнения (например, ишемию, инфаркт кишечника). В случае лихорадки на фоне острого тромбоза целесообразно проведение бактериологического посева крови для выявления септического пилефлебита.

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая ТВВ, имеющего многофакторную этиологию и требующего включения широкого спектра нозологий в дифференциально-диагностический поиск.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 40 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы 03.05.2021 с жалобами на общую слабость, периодически тянущие боли в правом подреберье при изменении положения тела, повышение температуры тела до 38,2°C, снижение аппетита.

Заболел 25.05.21, когда почувствовал "ломоту в теле". В последующем отметил повышение температуры тела в вечернее время до 38,2°C и выраженную потливость при ее снижении. В медицинские учреждения пациент не обращался. Однако самостоятельно неоднократно амбулаторно осуществлял исследования мазков из носоглотки на выявление RNA (ribonucleic acid, рибонуклеиновая кислота) SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательные; при КТ органов грудной клетки от 27.05.21 патологических изменений также не выявлено. В анализах крови от 27.05.21 отмечался лейкоцитоз (12,2×10⁹/л), лимфоцитоз (53%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – норма, цитолитический синдром (аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) – 120,9 Е/л, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) – 76,7 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 110 Е/л), повышение С-реактивного

белка (СРБ) до 22,02 мг/л; в общем анализе мочи от 29.05.21 – протеинурия 0,5 г/л, эритроциты. В связи с выявлением гиперферментемии по рекомендации гастроэнтеролога амбулаторно проведено дополнительное обследование для исключения аутоиммунного генеза цитолитического синдрома: аутоантитела (антимитохондриальные, антинуклеарные, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к микросомам печени и почек) не обнаружены. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек от 29.05.21 – диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы по типу жировой инфильтрации, почки – без патологических изменений. В динамике отмечено дальнейшее повышение активности ферментов от 31.05.21 (АЛТ – 211,2 Е/л, АСТ – 139,8 Е/л, ГГТП – 181 Е/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 440 Е/л). Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С не обнаружены. В связи с сохранением гипертермии с 31.05.21 начал принимать цiproфлоксацин – 500 мг × 2 р/сутки, на фоне которого лишь в течение 2 дней температура тела не повышалась. Выполнен анализ мочи по Нечипоренко и посев мочи 01.06.21 – уровень лейкоцитов и эритроцитов в пределах референсных значений, роста микрофлоры не обнаружено. При контрольном исследовании в анализах крови от 02.06.21 отмечено дальнейшее повышение уровня лейкоцитов (18,1×10⁹/л), лимфоцитоз (64%), моноцитоз (14%); сохранялся цитолитический синдром (АЛТ – 215 Е/л, АСТ – 112 Е/л, ГГТ – 216 Е/л, ЛДГ – 406 Е/л), СРБ 14,31 мг/л. Выявлены маркеры герпетической инфекции (цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ)): ЦМВ иммуноглобулин G (IgG) – 13,8 (>1,0 – антитела обнаружены); ЦМВ иммуноглобулин M (IgM) – 3,5 (>1,0 – антитела обнаружены); ВЭБ IgG – 78,73 (>1,0 – антитела обнаружены), ВЭБ IgM – 1,2 (>1,0 – антитела обнаружены). Специфическая противовирусная терапия не проводилась. Выполнена КТ органов брюшной полости с контрастированием 02.06.21 – определялся дефект наполнения (тромбоз) правой и левой ветвей воротной вены, жидкость в полости малого таза, мезентериальная лимфаденопатия, в связи с чем назначены антикоагулянтные препараты (ривароксабан – 20 мг/сутки) Для дальнейшего обследования и лечения был госпитализирован в стационар.

При поступлении в отделение гастроэнтерологии состояние пациента ближе к удовлетворительному. Температуры тела 36,7°C. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела (ИМТ) – 26,3 кг/м² (вес – 76,2 кг, рост – 170 см). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Периферическое насыщение кислородом (SpO₂ – peripheral oxygen saturation) – 98%.

Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений (ЧСС) – 74 ударов/минуту, артериальное давление (АД) – 120 и 78 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7 см. Селезёнка не увеличена. Свободная жидкость в брюшной полости не определялась, отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Вредные привычки отрицал.

В диагностический поиск были включены хронические заболевания печени, инфекционный мононуклеоз, лимфопролиферативные заболевания, паранеопластический процесс вследствие злокачественной опухоли.

Результаты лабораторных показателей представлены в таблице.

В общем анализе крови, наряду с лейкоцитозом и лимфоцитозом, были выявлены атипичные мононуклеары (22×10⁹/л; в норме не превышают 1%). Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко – без патологии. Посев мочи и крови роста микроорганизмов не выявил. Непрямая реакция Кумбса, криоглобулины – отрицательные. Исследование белковых фракций – без особенностей. Определялись уровни IgA, IgG, IgM – в пределах референсных значений (норма – 0,7-4 г/л, 6,5-16 г/л, 0,5-3 г/л, соответственно).

Пациенту проведено обследование: УЗИ органов брюшной полости – воротная вена визуализируется нечетко, фрагментарно, расширена (диаметр – 14-16 мм), в просвете ее и в правой ветви визуализируются тромботические массы, селезёночная вена расширена (8 мм), в нижних отделах брюшной полости незначительное количество жидкости, лимфатические узлы не визуализируются. Подмышечные лимфатические узлы несколько увеличены, максимально до 24×6 мм, структура сохранена; паховые лимфатические узлы также увеличены, максимально до 22×7 мм с сохраненной структурой и тонким корковым слоем.

Ультразвуковая доплерография вен и артерий нижних конечностей – признаков тромбоза глубоких, подкожных, суральных вен и гемодинамически значимых изменений магистральных артерий обеих нижних конечностей при осмотре не выявлено.

По данным эзофагогастродуоденоскопии – поверхностный гастрит, эрозивный бульбит; при фиброколоноскопии органической патологии толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не выявлено.

В отделении проводилось внутривенное введение сукцинатсодержащего препарата (Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота) 400 мл/сут.; внутрь получал адеметионин – 800 мг/сут, ривароксабан – 20 мг/сут, цiproфлоксацин – 1000 мг/сут и омепразол – 40 мг/сут. На фоне проводимой терапии самочув-

ствие пациента несколько улучшилось – уменьшилась слабость, купирован болевой синдром, температура тела не повышалась, сохранялась ночная потливость.

С целью исключения лимфопролиферативного заболевания (лейкоцитоз – $18,21 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитоз – 64%) и выявления возможной пролиферации лимфоцитов 07.06.21 определяли бета2-микроглобулин – маркер воспаления при злокачественных заболеваниях, болезнях почек, инфекционных процессах и других. В связи с обнаружением его повышенного уровня (5013 нг/мл; норма – 670-2143 нг/мл) проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (рекомендация гематолога), установившее с частотой в 1% экспрессию CD20.

06.06.21 рецидивировала лихорадка до 38°C , появились першение и боль в горле. Консультирован отоларингологом: диагностированы остаточные явления острого тонзиллита, ринита, фарингита. Проведено повторное исследование мазков из зева на выявление RNA SARS-CoV-2 (ПЦР) 07.06.21 – получен положительный результат. При КТ органов грудной клетки обнаружены признаки интерстициальных изменений лёгких – КТ-1. SpO₂ – 98%.

Проконсультирован с инфекционистом. Выявленные изменения не исключали наличия ко-инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Covid-19, ПЦР + от 07.06.21, КТ-1) в сочетании с ВЭБ-инфекцией (инфекционный мононуклеоз) и ЦМВ-инфекцией. Осложнения: тромбоз воротной вены, асцит.

В связи с отказом от перевода в специализированный стационар пациент выписан 08.06.21 для продолжения терапии амбулаторно (адеметионин – 800 мг/сутки, ривароксабан – 20 мг/сутки, в течение трех месяцев и эзомепразол – 20 мг/сутки, две недели) и повторного проведения иммунофенотипирования лимфоцитов через 1-2 месяца по рекомендации гематолога.

В процессе динамического наблюдения за пациентом амбулаторно отмечено снижение уровня лейкоцитов, активности печёночных ферментов до нормальных значений (таблица). При УЗИ органов брюшной полости через месяц – положительная динамика (тромботические массы в воротной вене не визуализируются, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) определяется нормальный кровоток). Сохраняются увеличенные лимфатические узлы в подмышечных областях прежних размеров с сохраненной структурой.

При повторном иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови (07.10.21) выявлено значительное повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов за счет цитотоксических Т-клеток с фенотипом CD3+CD4-CD8+TCR $\alpha\beta$ +CD2+CD7+CD5+CD16/CD56-, экспрессия Т-клеточных маркеров не изменена,

популяция В-лимфоцитов поликлональная. Наблюдение за пациентом совместно с гематологом продолжено.

Обсуждение

Одна из наиболее частых причин ТБВ – цирроз печени. В связи с этим в первую очередь у пациента с цитолитическим синдромом нами проведено обследование, направленное на выявление хронических заболеваний печени (вирусных, аутоиммунных и другой этиологии), позволившее исключить цирроз.

Учитывая гипертермию, лейкоцитоз и пандемию, вызванную SARS-CoV-2, в диагностический поиск была также включена COVID-19. Известно, что COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови и развитием тромбозомболических осложнений. Около 20-55% пациентов с COVID-19, поступающих в стационар, имеют лабораторные признаки коагулопатии и формирования как крупных тромбов (не только в сосудах лёгких, но и сердца, головного мозга, почек, печени), так и тромбозов на уровне микроциркуляторного русла, которые прижизненно выявить сложно. При COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Наиболее значимые диагностические критерии COVID-19, ассоциированной с коагулопатией: повышенное содержание D-димера, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопения, увеличение плазменной концентрации фибриногена (показатели расположены в порядке убывания прогностической значимости). Степень увеличения D-димера в крови – наиболее значима и может использоваться как прогностический критерий, отражающий тяжесть состояния пациента. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу считают, что повышение только уровня D-димера в 3-4 раза у пациента с COVID-19 – самостоятельное показание для госпитализации [3].

Механизмы повреждения печени при COVID-2019 малоизучены. В более ранних исследованиях было показано, что SARS и MERS вызывают повреждение печени, которое ассоциировалось с тяжестью заболевания. При COVID-19 обнаружены отклонения в функциональном состоянии печени (14-53%). Среди факторов повреждения рассматривается вирус-индуцированное влияние, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и другие [3].

Нередко системные вирусные инфекции сопровождаются транзиторным повышением уровня трансаминаз, что отражает общую иммунную активацию, гипериммунное воспаление на фоне

Case study

Таблица – Лабораторные показатели пациента за период май-июнь 2021 г.

Table – Laboratory parameters of the patient for the period May-June 2021

Показатели, референсные значения Indicators, reference values	27.05.21	31.05.21	02.06.21	03.06.21	07.06.21	14.09.21
Гемоглобин (130-170 г/л) Hemoglobin (130-170 g/l)	164		156	155	156	158
Эритроциты (4×10^{12} - 5×10^{12} /л) Erythrocytes (4×10^{12} - 5×10^{12} /l)	5,32		5,09	4,7	4,68	5,14
Тромбоциты (180×10^9 - 320×10^9 /л) Platelets (180×10^9 - 320×10^9 /l)	204		218	211	230	263
Лейкоциты (4×10^9 - 9×10^9 /л) Leukocytes (4×10^9 - 9×10^9 /l)	12,2		18,21	17,1	18,7	8,73
Нейтрофилы палочкоядерные (0×10^9 - $0,3 \times 10^9$ /л) Stab neutrophils (0×10^9 - $0,3 \times 10^9$ /l)	0,85		0,18	0,68	0,48	
Нейтрофилы палочкоядерные (1-6%) Stab neutrophils (1-6%)	7		1	4	2,56	
Нейтрофилы сегментоядерные ($1,6 \times 10^9$ - $7,9 \times 10^9$ /л) Segmented neutrophils ($1,6 \times 10^9$ - $7,9 \times 10^9$ /l)	3,29		3,46	2,4	2,56	2,4
Нейтрофилы сегментоядерные (47-72%) Segmented neutrophils (47-72%)	27		19	14	13,7	27,5
Лимфоциты ($1,2 \times 10^9$ - 3×10^9 /л) Lymphocytes ($1,2 \times 10^9$ - 3×10^9 /l)	6,47		11,65		13,5	5,37
Лимфоциты (19-37%) Lymphocytes (19-37%)	53		64	51	72,4	61,5
Моноциты ($0,3 \times 10^9$ - $1,1 \times 10^9$ /л) Monocytes ($0,3 \times 10^9$ - $1,1 \times 10^9$ /l)					1,75	0,77
Моноциты (2-11%) Monocytes (2-11%)	11		14	7	9,4	8,8
Атипичные мононуклеары (0×10^9 /л) Atypical mononuclear cells (0×10^9 /l)				22		
Билирубин общий (1,7-20,5 мкмоль/л) Total bilirubin (1.7-20.5 μmol/l)	7,6		9,7		7	
АЛТ (0-32 Е/л) Alanine aminotransferase (0-32 u/l)	120,9	211,2	215		131	42,7
АСТ (5-34 Е/л) Aspartate aminotransferase (5-34 u/l)	76,7	139,8	112		78	27,9
ЩФ (64-306 Е/л) Alkaline phosphatase (64-306 u/l)	141				356	97
ГГТП (0-73 Е/л) Gamma-glutamyltransferase (0-73 u/l)	110	181	216		186	63
ЛДГ (135-225 Е/л) Lactate dehydrogenase (135-225 u/l)		440	406		692	225
Общий белок (65-85 г/л) Total protein (65-85 g/l)	70,8				75	
Альбумин (35-55 г/л) Albumin (35-55 g/l)	44		41		45	
Глюкоза (3,8-6,1 ммоль/л) Glucose (3.8-6.1 mmol/l)	5,33				4,8	
Мочевина (2,5-8,3 ммоль/л) Urea (2.5-8.3 mmol/l)	3,5				4,1	
Креатинин (44-106 мкмоль/л) Creatinine (44-106 μmol/l)	88				99	
СРБ (0,1-7 мг/л) CRP (0.1-7 mg/l)	22,02	14,89	14,31	20,84	8,19	
Фибриноген (2-3,93 г/л) Fibrinogen (2-3.93 g/l)					3,44	
Протромбиновое время (9,4-12,5 сек) Prothrombin time (9.4-12.5 sec)			11,7		11,4	
Протромбин по Квику (70-130%) Prothrombin according to Quick (70-130%)			99		114	
D-димеры (0-550 мкг/л) D-dimers (0-550 μg/l)					1520	105,71
SARS-CoV-2 IgM (<2)	0,08			1,77	2,16	
SARS-CoV-2 IgG (<10)				0,75	1,43	
RNA SARS-CoV-2				-		-
Бета2-микроглобулина (670-2143 нг/мл) beta2-microglobulin (670-2143 ng/ml)					5013	2382

циркулирующих цитокинов в отсутствие нарушения функции печени. Этот феномен называется *bystander hepatitis* (случайный гепатит) [4]. Изменения ферментов печени при COVID-19, как правило, носят временный характер.

COVID-19 у пациента в данном клиническом наблюдении установлен на основании положительного результата исследования мазка из зева (ПЦР+).

Учитывая результаты проведенного обследования пациента (серологические маркеры ВЭБ/ЦМВ, лимфо- и моноцитоз), цитолитический синдром и ТВВ рассматривались как проявление ВЭБ/ЦМВ-инфекции.

Поражение печени при инфицировании ВЭБ/ЦМВ может сопровождаться гиперферментемией, превышающей показатели верхней границы нормы более чем в 10 раз. Иногда отмечается повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Нарушение билирубинового обмена печени, клинически проявляющегося желтухой, встречается также крайне редко и кратковременно. Для мононуклеоза характерна триада гематологических изменений: наличие атипичных мононуклеаров (не менее 10%), лимфо-, моноцитоз и увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов. Изменения в гемограмме, преимущественно в виде выраженного лимфоцитоза, могут сохраняться недели или даже месяцы после клинического выздоровления. Четкой корреляции между тяжестью течения и выраженностью изменений в лейкоцитограмме нет. Особенно отчетливо выражена мононуклеарная реакция на второй неделе болезни, нормализация гемограммы отстает обычно от клинического выздоровления и наступает на четвертой-пятой неделе болезни. Иногда в анализах мочи определяется небольшая протеинурия, эритроцитурия. При УЗИ, кроме гепатоспленомегалии, можно обнаружить увеличенные лимфатические узлы разной локализации. Диагностированная лимфаденопатия, остаточные явления острого тонзиллита у нашего пациента вместе с лабораторной картиной (лимфо-, моноцитоз, цитолитический синдром) не исключали период реконвалесценции.

ВЭБ трансформирует лимфоциты в атипичные мононуклеары. Т-лимфоциты, экспрессирующие CD4+, CD8+, CD16+ антигены и NK-клетки, обеспечивают распознавание и разрушение инфицированных вирусом клеток. CD19, CD21 и CD81 используются в диагностике как маркеры для определения В-лимфоцитов лабораторными методами и служат специфическим комплексом рецепторов для определения ВЭБ-инфекции [5].

В одном из ретроспективных исследований было показано, что в Москве на фоне развития пандемии COVID-19 весной 2020 г. была отмечена одинаково высокая частота выявления маркеров острой ВЭБ/ЦМВ-инфекции и реактивации ЦМВ-инфекции как у здоровых, так и у

пациентов с COVID-19, тогда как реактивация ВЭБ-инфекции достоверно чаще отмечалась в группе пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми [6, 7]. Согласно полученным данным, SARS-CoV-2 можно рассматривать как триггерный фактор, запускающий в организме человека механизм перехода ВЭБ от фазы латенции к литической репродукции, а пациентов с COVID-19 – как группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции [7].

Вероятной причиной реактивации ВЭБ-инфекции может быть описанное в литературе изменение иммунологической реактивности организма человека под действием COVID-19, проявляющееся дисбалансом CD4+ и CD8+ Т-клеток [2, 3]. С другой стороны, ранее было показано, что реактивация ВЭБ в культуре клеток происходит без участия иммунной системы хозяина под влиянием внешних негативных факторов [4]. В этой связи не исключено, что SARS-CoV-2 может оказывать непосредственное воздействие на клетки, латентно инфицированные ВЭБ вирусами группы герпеса, вступая с ними в конкурентные отношения и тем самым вызывая реактивацию. В каждом из двух предполагаемых механизмов SARS-CoV-2 создает условия для перехода вирусов из латентного состояния к репродукции. Таким образом, пациенты с COVID-19 представляют группу риска по реактивации хронической ВЭБ- и ЦМВ-инфекции [7].

Выводы

SARS-CoV-2-инфекция – мультисистемное заболевание с нарушением функции иммунной системы, развитием гиперовоспалительного синдрома, специфического генерализованного васкулита, приводящего в первую очередь к поражению лёгких, а также сердца, почек, кишечника, печени и других. Наиболее распространенное клиническое проявление COVID-19 – вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией; у 3-4% пациентов регистрируется ОРДС, у некоторых течение инфекции осложняется гиперкоагуляционным синдромом с тромбозами и тромбозмболиями, сепсисом и септическим шоком. Анализ клинических проявлений COVID-19 позволил выделить и нетипичные признаки этой инфекции, вызывающей поражение ЦНС, миокарда, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной системы [3].

Развитие ТВВ при COVID-19 у условно здоровых людей следует отнести к нечастым осложнениям, которые, однако, могут привести к неблагоприятному исходу данной инфекции. Этиология ТВВ зачастую многофакторная, включает комбинацию локальных и системных компонентов, а диагностика тромбоза при COVID-19 требует проведения углубленного дифферен-

циально-диагностического поиска с включением широкого спектра нозологических форм.

SARS-CoV-2 может рассматриваться как триггерный фактор, запускающий механизмы реактивации других вирусных инфекций, в частности герпетической группы. С другой стороны, не ис-

ключается конкурентное влияние нового коронавируса на клетки, инфицированные вирусами герпеса, что позволяет пациентов с латентной герпесвирусной инфекцией отнести к группе риска инфицирования SARS-CoV-2.

References

- Luzina EV, Tomina EV, Shhadneva SI, Lazareva NV. Tromboz vorotnoj veny – obzor literatury i sobstvennye klinicheskie nabljudeniya [Portal vein thrombosis – a literature review and our own clinical observations]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal]. 2020;9(181):55-62. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-55-62. (Russian).
- European Association for the Study of the Liver. Clinical guidelines for EASL: vascular disease of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- Nikitin IG, Il'chenko LJu, Fedorov IG, Totoljan GG. Porazhenie pecheni pri COVID-19: dva klinicheskikh nabljudeniya [Liver injury in COVID-19: two clinical cases]. *Almanah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2020;48(6):412-421. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053. (Russian).
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
- Trisko AA. Optimizacija diagnosticheskikh i prognosticheskikh kriteriev infekcionnogo mononukleozna jepshtejna-barr-virusnoj jetiologii u vzroslyh [master's thesis]. Moskva (Russian); 2017. 24 p. (Russian).
- Solomaj TV, Semenenko TA, Isaeva EI, Vetrova EN, Chernyshova AI, Romenskaja JeV, Karazhas NV. COVID-19 i risk reaktivacii herpesvirusnoj infekcii. [COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2021;11(2):55-62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62. (Russian).
- Solomaj TV, Semenenko TA, Filatov NN, Vedunova SL, Lavrov VF, Smirnova DI, Grachjova AV, Fajzuloev EB. Reaktivacija infekcii, vyzvannoj virusom Jepshtejna-Barr (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), na fone COVID-19: jepidemiologicheskie osobennosti [Reactivation of Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during covid-19: epidemiological features]. *Voprosy virusologii* [Problems of Virology]. 2021;66(2):152-161. doi: 10.36233/0507-4088-40. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Тотолян Гаяне Гургеновна, канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова ДЗМ», e-mail: tgg03@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9922-5845

Ильченко Людмила Юрьевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН», e-mail: ilchenko-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6029-1864

Федоров Илья Германович, канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», e-mail: fig-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1003-539X

Мануйлова Ольга Олеговна, канд. мед. наук, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», e-mail: moek@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1161-2104

Сиренова Ирина Олеговна, канд. мед. наук, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», e-mail: sirenova@gkb12mos.ru, ORCID: 0000-0003-4007-5296

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1699-0881

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Gayane G. Totolyan, PhD (Medicine), Associate Professor, Pirogov Russian national research medical university, City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, e-mail: tgg03@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9922-5845

Lyudmila Yu. Ilchenko, PhD, MD (Medicine), Professor, Pirogov Russian national research medical university, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6029-1864

Ilya G. Fedorov, PhD (Medicine), Associate Professor, Pirogov Russian national research medical university, City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, e-mail: fig-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1003-539X

Olga O. Manuylova, PhD (Medicine), City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, e-mail: moek@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1161-2104

Irina O. Sirenova, PhD (Medicine), City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, e-mail: sirenova@gkb12mos.ru, ORCID: 0000-0003-4007-5296

Igor G. Nikitin, PhD, MD (Medicine), Professor, Pirogov Russian national research medical university, Centre of medical rehabilitation Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1699-0881

Поступила: 19.04.2022

Принята к печати: 22.04.2022

Received: 19.04.2022

Accepted: 22.04.2022