



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304>

УДК 616.348-002.44-008.815-005.6:616.151.511-036.15-056.7]-02:[616.98:578.834.1]-06

Гиперкоагуляция у пациента с язвенным колитом, ассоциированным с антифосфолипидным синдромом и латентной наследственной тромбофилией после COVID-19: клинический случай

Д.Г. Исхакова¹, Д.О. Субхангулова², Д.Д. Сафина³, Л.М. Ибрагимова¹,
Е.В. Хазова²

¹ Городская клиническая больница № 7,
420103, Российская Федерация, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

² Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

³ Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета,
420008, Российская Федерация, Казань, ул. Кремлевская, 18

Аннотация

Течение язвенного колита (ЯК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также в постковидном периоде представляет интерес и создает предпосылки для описания интересных клинических наблюдений. Описываемый клинический случай привлекает внимание врачей к необходимости комплексного, в т. ч. генетического тестирования пациентов с ЯК. В статье описывается клинический случай ассоциации ЯК с антифосфолипидным синдромом (АФС) и диагностированной латентной наследственной тромбофилией, активизация которой, вероятно, была вызвана активностью ЯК и применением местной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Не исключается и триггерная активность перенесенной незадолго до обострения ЯК новой коронавирусной инфекцией. Пациентке 1971 г. рожд. диагностирован ЯК в возрасте 12 лет. В дебюте обострения ЯК у пациентки наблюдалась лихорадка в утренние часы. В процессе обследования были исключены инфекционно-воспалительные процессы, новообразования, заболевания соединительной ткани. Была выявлена генетическая предрасположенность пациентки к повышенному тромбообразованию (гетерозигота ITGA2 C/T, гетерозигота ITGB3 T/C). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, выявлены изогипоэхогенные тромботические массы в проекции бифуркации портальной вены с признаками пристеночной реканализации, субтотальный тромбоз правой печеночной ветви воротной вены, тромбоз верхней брыжеечной вены до 30%, нижней брыжеечной вены до 70%. Ведение пациентов с ЯК в стадии обострения, ассоциированным с COVID-19, требует персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом факторов патогенеза тромботических осложнений.

Ключевые слова:	язвенный колит, постковидный синдром, тромбоз, латентная тромбофилия, антифосфолипидный синдром.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	пациент добровольно подписал информированное согласие на обследование и дал разрешение на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.
Для цитирования:	Исхакова Д.Г., Субхангулова Д.О., Сафина Д.Д., Ибрагимова Л.М., Хазова Е.В. Гиперкоагуляция у пациента с язвенным колитом, ассоциированным с антифосфолипидным синдромом и латентной наследственной тромбофилией после COVID-19: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):293–304. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304>

УДК 616.348-002.44-008.815-005.6:616.151.511-036.15-056.7]-02:[616.98:578.834.1]-06

Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: a clinical case

Dilyara G. Iskhakova¹, Dinara O. Subkhangulova², Dilyara D. Safina³,
Liliya M. Ibragimova¹, Elena V. Khazova²

¹ City Clinical Hospital № 7,
54, M. Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation

² Kazan State Medical University,
49 Butlerova street, Kazan, 420012, Russian Federation

³ Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology
18, Kremlevskaya, str., Kazan, 420008, Russian Federation

Abstract

Patients with ulcerative colitis exacerbation associated with COVID-19 infection represent a particular group who require additional attention and follow-up due to an increased risk of thrombosis. The article presents a clinical case of a patient born in 1971 with ulcerative colitis in association with antiphospholipid syndrome. Additionally the patient had a latent inherited thrombophilia, which activation was probably caused by exacerbation of ulcerative colitis. Nevertheless, there may have been additional triggering activity of a COVID-19 infection that the patient suffered before the exacerbation of ulcerative colitis. The patient usually had a fever in the morning during an exacerbation of ulcerative colitis. During current hospitalization, fever was also presented. To clarify the cause of the fever patient's examination was performed. Infectious and inflammatory processes, neoplasms, connective tissue diseases were excluded. However, genetic testing revealed the presence of an increased risk of thrombosis in the patient (ITGA2 C/T, ITGB3 T/C were presented). At the same time, thrombotic masses in the portal vein, subtotal thrombosis of the right hepatic branch of the portal vein, thrombosis of the upper mesenteric vein up to 30%, lower mesenteric vein up to 70% were detected during ultrasound and computer tomography (CT) examination of the abdominal cavity. It should be noted that the management of patients with exacerbation of ulcerative colitis, especially with association with COVID-19 infection, requires an individual approach considering the risk assessment of thrombotic complications. Comprehensive examination is highly recommended, including genetic testing of patients in the clinical management of such patients.

Keywords:	ulcerative colitis, COVID-19, thrombosis, latent thrombophilia, antiphospholipid syndrome.
Conflict of interest:	the authors declare that they have no competing interests.
Financial disclosure:	the authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.
Adherence to ethical standards:	the patient voluntarily signed an informed consent for examination and gave permission for publication of personal medical information in a non-personal form.
For citation:	Iskhakova D.G., Subkhangulova D.O., Safina D.D., Ibragimova L.M., Khazova E.V. Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):293–304. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304 .

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется быстрым распространением по всему миру, тяжелым течением, высокой смертностью [1]. Ежедневно раскрываются новые особенности течения COVID-19 и связь ее с разными соматическими заболеваниями [2]. К группе повышенного риска инфицирования COVID-19 относятся пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) по причине повышенной экспрессии колоноцитами рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), обеспечивающей связывание SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, т. е. «входными воротами» данного инфекционного агента, а также ослабленного местного иммунитета и повышенной проницаемости кишечного барьера [3]. Потенциально повышенный риск заражения COVID-19 у пациентов с ВЗК обусловлен приемом иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, а также необходимостью госпитализации в медицинские учреждения вследствие обострений заболеваний, проведения эндоскопических процедур, что может увеличить частоту контакта с носителями коронавируса SARS-CoV-2.

О высокой триггерной вероятности COVID-19 в развитии язвенного колита (ЯК) сообщают Е.Р. Мескина и соавт. (2021) на примере клинического случая. Авторы заключают, что проведенный кратковременный курс иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с 5-аминосалицилатами не привел к более тяжелому течению COVID-19 [4]. Другие исследователи описывают клинический случай манифестации ЯК на фоне инфекции COVID-19. Так, З.П. Лемешевская и соавт. (2021) сообщают о манифестации тяжелого тотального неспецифического ЯК у 39-летнего пациента, который развился в ассоциации с малосимптомной формой инфекции COVID-19 и привел к смертельному исходу. Инфекция COVID-19 в представленном случае, вероятно, стала пусковым механизмом развития ЯК у пациента без какой-либо патологии кишечника в анамнезе [5]. Смертельный исход у 80-летней пациентки, страдавшей в течение 3 лет левосторонним ЯК, представлен S. Mazza и соавт. (2020). Для купирования выраженного обострения заболевания пациентка получала кортикостероиды внутривенно. Отмечалась положительная динамика (температура нормализовалась, частота стула значительно уменьшилась), однако на 4-й день обострения вновь возникла лихорадка до 39 °С, появился сухой кашель. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была выявлена двусторонняя пневмония, в мазке из носоглотки была обнаружена РНК SARS-CoV-2. Несмотря на проводимое лечение, назначение противовирусной терапии, переход с внутривенного введения преднизолона на его пероральный прием, дыхательную поддержку, на 14-й день с момента госпитализации была зарегистрирована смерть пациентки [6].

Недостаточность и противоречивость сведений о течении ЯК у пациентов во время COVID-19, а также в постковидном периоде представляют интерес и создают предпосылки для описания интересных клинических наблюдений.

Представляем наш клинический случай пациентки С. 1971 г. рожд., получавшей стационарное лечение в отделении гастроэнтерологии с 24.03.2021 г. по 23.04.2021 г. с диагнозом: язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение,

Introduction

The course of ulcerative colitis (UC) is characterized by hypercoagulation, which plays a role in pathogenesis and the occurrence of thrombosis development. Patients of the bridge period also have an increased risk of thrombosis. The course of ulcerative colitis in patients with a new coronavirus infection, as well as in the postcovid period, is of interest and creates prerequisites for describing interesting clinical observations. The described clinical case draws the attention of doctors to the need for comprehensive, including genetic testing of patients with ulcerative colitis.

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by rapid spread around the world, severe course, and high mortality [1]. New features of the course of COVID-19 and its connection with various internal diseases are revealed daily [2]. The group at increased risk of COVID-19 infection includes patients with inflammatory bowel diseases (IBD) as well as weakened local immunity and increased permeability of the intestinal barrier. Moreover, there is an increased expression of ACE2 receptors by colonocytes, which ensures the binding of SARS-CoV-2 to target cells, i.e. the "entrance gate" of this infectious agent patients with IBD [3].

The potentially increased risk of COVID-19 infection in patients with IBD is due to the use of immunosuppressive and immunomodulatory therapy, as well as the need for hospitalization due to exacerbations of diseases, endoscopic procedures, which may increase the frequency of contact with carriers of the SARS-CoV-2 coronavirus.

Material and Methods

A literature review was performed. The case history of the patient C., 1971 was studied.

The high trigger probability of COVID-19 in the development of UC is reported by E.R. Meskina et al. (2021) on the example of a clinical case in a patient with UC. The authors concluded that the short-term course of immunosuppressive therapy of glucocorticosteroids (GCs) in combination with 5-aminosalicylates did not lead to a more severe course of COVID-19 [4]. Other researchers describe a clinical case of UC manifestation against the background of COVID-19 infection. So, Lemeshevskaya Z. P. et al. (2021) reported the manifestation of severe total nonspecific UC in a 39-year-old patient that developed in association with a low-symptom form of COVID-19 infection and caused a fatal outcome. COVID-19 infection in the presented case probably became the trigger for the development of UC in a patient without any history of intestinal pathology [5]. The fatal outcome in an 80-year-old patient who suffered from left-sided ulcerative colitis for 3 years was presented by S. Mazza et al. (2020). : The patient received intravenous corticosteroids to relieve a severe exacerbation of the disease. An improvement was observed on the background of therapy (the body temperature normalized, the stool frequency significantly decreased), but on the fourth day of the exacerbation, a fever of up to 39°C and, dry cough appeared. A chest computer tomography was performed. Bilateral pneumonia was detected. SARS-CoV-2 RNA was detected in a smear from the nasopharynx. Despite the ongoing treatment, usage of antiviral therapy and respiratory support, the patient's death was registered on the 14th day of hospitalization [6].

атака тяжелой степени в стадии разрешения на фоне ГКС, поддерживающая терапия иммуносупрессором (азатиоприн). Хронический гастрит, вероятно, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, дуоденогастральный желчный рефлюкс вне обострения. Первичный антифосфолипидный синдром (АФС), хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии декомпенсации. Язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгии. Постковидный синдром. Нормохромная анемия легкой степени тяжести. Железодефицитное состояние. Дефицит витамина Д. Недостаточность витамина В9. Гипокальциемия. Генетические полиморфизмы системы свертывания крови (гетерозигота ITGA2 C/T, гетерозигота ITGB3 T/C)».

Пациентка обратилась в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39,5 °С утром и нормальными значениями вечером, на кашицеобразный стул черного цвета (принимала препараты железа) с примесью слизи до 3 раз в сутки, схваткообразные боли в левой подвздошной области перед и после акта дефекации (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 4–6 баллов), ноющие боли в нижней трети живота (ВАШ 2 баллов), постоянная отрыжка воздухом, метеоризм. Аппетит сохранен, боли в суставах на момент осмотра не отмечает.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что впервые диагноз ЯК был установлен в возрасте 12 лет. Пациентка наблюдалась у гастроэнтеролога, проходила ежегодное стационарное лечение в гастроэнтерологических отделениях с 2017 по 2019 гг., все рекомендации соблюдала. В связи с гормонозависимым течением с 2016 г. принимает азатиоприн 50 мг в сутки, месалазин 3 г в сутки.

В ноябре 2020 г. перенесла COVID-19 и с середины декабря 2020 г. отмечает обострение ЯК в виде появления сгустков, прожилок крови в стуле. Консультирована гастроэнтерологом 28.12.2020 г., рекомендован прием месалазина 4800 мг в сутки, меркаптопурина 50 мг в сутки, витамина В9, препаратов железа. Эффект от принимаемой терапии был незначительным. Наблюдалась в отделении гастроэнтерологии 05.02.2021–12.02.2021 гг. с диагнозом: ЯК, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение, с внекишечными проявлениями: артралгии, атака средней тяжести. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, желчный рефлюкс гастрит, обострение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. На видеоколоноскопии от 10.02.2021 г. картина неспецифического язвенного колита, субтотальное поражение, выраженная активность. По данным биопсии – диффузная воспалительная инфильтрация с участками повреждения поверхностного эпителия. Нарушение архитектоники крипт; крипт абсцессы.

Выписана с поддерживающей терапией азатиоприном 125 мг в сутки с 08.02.2021 г. Рекомендации выполняла. Отмечала улучшение на фоне терапии: уменьшение частоты стула, отсутствие крови в стуле.

Настоящее ухудшение состояния пациентка отмечает с 13.03.2021 г. в связи с ежедневным повышением температуры тела до 38–39 °С утром. В общем анализе крови (ОАК) от 11.03.2021 г.: эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 10^9 г/л, СОЭ 60 мм/ч, в биохимическом анализе крови (БАК) от 11.03.2021 г.: СРБ 15,4 мг/л. 15.03.2021 г. консультирована гастроэнтерологом, было рекомендовано добавить к лечению преднизолон 25 мг в сутки, дообследование. Несмотря на выполнение рекомендаций

There is insufficiency and inconsistency of data regarding the course of UC during COVID-19 infection, as well as in the postcovid period, present concerns for future evaluation and create prerequisites for describing interesting clinical observations.

We would like to present a clinical case of a patient born in 1971. He was hospitalized in the gastroenterology department from 24/03/2021 to 23/04/2021 with a severe ulcerative colitis, (pancolitis), chronic recurrent course, on the background of GCs and, immunosuppressive therapy (azathioprine), chronic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*, bile reflux, remission, primary antiphospholipid syndrome complicated by portal vein thrombosis. Ulcerative glossitis, photosensitization, arthralgia, postcovid syndrome, normochromic mild anemia (iron deficiency), vitamin D and B9 deficiency, hypocalcemia, latent inherited thrombophilia (genetic polymorphisms: heterozygote ITGA2 C/T, heterozygote ITGB3 T/C).

The patient was hospitalized with complaints of fever up to 39.5 °C in the morning and normal values in the evening, liquid stool up to 3 times per day, cramping pains in the left iliac region before and after defecation (on a visual analog scale 4–6 points), pains in the lower third of the abdomen (2 points), belching.

History of the disease

Ulcerative colitis was diagnosed when patient was 12 year old. The patient was observed by a gastroenterologist, annually admitted to the gastroenterological departments from 2017 to 2019. Since 2016 hormone-dependence found, and azathioprine 50 mg per day was administered in addition to mesalazine 3 g per day.

In November 2020, she suffered COVID-19. Since mid-December 2020, she has been experiencing an exacerbation of UC in the form of clots, blood veins in the stool. She was consulted by a gastroenterologist on 28/12/2020. Mesalazine 4800 mg per day, mercaptopurine 50 mg per day, folic acid, iron preparations were recommended. The effect of the therapy was insignificant. She was observed in the gastroenterology department on 05/02/2021–12/02/2021 with a diagnosis of UC, total colon lesion, chronic recurrent course, with extra-intestinal manifestations: arthralgia, moderate attack, chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, bile reflux gastritis (GER), exacerbation, gastroesophageal reflux disease. Colonoscopy video from 10/02/2021 showed nonspecific ulcerative colitis, subtotal lesion, pronounced activity. According to the biopsy data, diffuse inflammatory infiltration with areas of damage to the surface epithelium was found. There was violation of the architectonics of crypts, creep abscesses.

She was discharged with maintenance therapy with azathioprine 125 mg per day from 08/02/2021. The patient followed the recommendations. She noted an improvement on the background of therapy: a decrease in the frequency of stool, the absence of blood in the stool.

The present deterioration of the patient's condition has been noted since 13/03/2021 due to a daily increase in body temperature to 38–39 °C in the morning. The general blood test from 11/03/2021 showed: erythrocytes $3.4 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 10^9 g/l, ESR 60 mm/h; the biochemical blood test from 11/03/2021: CRP 15.4 mg/l. 15/03/2021 the patient was consulted by a gastroenterologist. It was recommended to add prednisolone 25 mg per day to the therapy, follow-

(азатиоприн 125 мг в сутки, месалазин 4800 мг в сутки, ребагит 100 мг 3 раза в сутки, преднизолон 25 мг в сутки, сорбифер 100 мг 2 раза в сутки, аквадетрим 10 капель в сутки ферменты, в сутки саллофальк (свечи), омепразол), отмечала повышение температура тела до 40 °С, в связи с чем пациентка С. была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение 24.03.2021 г.

Анамнез жизни

Работает преподавателем в детской музыкальной хоровой школе. Профессиональные вредности отсутствуют.

Перенесенные заболевания: хронический гастродуоденит длительно, полип влагалища. Наблюдается у ревматолога, фотосенсибилизация с 35 лет, реактивная артралгия с 2019 г. Ранее тромбозов не было.

Аллергия на новокаин, цефтриаксон (синкопе).

Наследственность: бабушка по материнской линии – рак желудка, отец – рак желудка.

Гинекологический анамнез: *mensis* с 16 лет, регулярные, беременностей 2, родов 1, абORTов 1.

Вредных привычек нет.

Объективный осмотр

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное. Рост 164 см, вес 72 кг. Индекс массы тела – 26,8 кг/м² (избыточная масса тела (предожирение)). Объективный осмотр без особенностей, при пальпации живот мягкий, не напряжен, умеренно болезненный в левой подвздошной и околопупочной областях.

Кожные покровы физиологической окраски, влажные, чистые, тургор кожи нормальный. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков нет.

Периферические лимфоузлы не пальпируются, безболезненные.

Мышечная система развита нормально, тонус нормальный, болезненности нет.

Костно-суставная система. Видимых деформаций, болезненности нет. Синовитов нет. Гиперемии, гипертермии над суставами нет. Ограничений движений в суставах нет.

Дыхательная система. Носовое дыхание свободное, зев не гиперемирован, чистый. Грудная клетка нормостенической формы, болезненности нет. Легкие – перкуторно звук легочный, границы легких в норме. При аускультации дыхание нормальное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в мин.

Сердечно-сосудистая система. Сердце – перкуторно размеры не изменены, аускультативно тоны ясные, ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст.

Пищеварительная система. Язык суховат, обложен белым налетом у корня, язвочка на боковой поверхности языка. Живот правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, не напряжен, умеренно – в левой подвздошной, левой боковой и околопупочной областях. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена, размеры по Курлову 9 × 8 × 7 см, пальпируется у края реберной дуги. Край печени ровный, безболезненный, острый, мягкий. Перкуторные размеры: селезенка – 10 × 4 см, не пальпируется, край безболезненный. Стул: 1–2 раза в день. Пальцевое ректальное исследование – без особенностей.

Мочевыделительная система. Диурез нормальный, адекватный.

up. Despite the implementation of the recommendations (azathioprine 125 mg per day, mesalazine 4800 mg per day, rebagit 100 mg 3 times a day, prednisolone 25 mg per day, sorbifer 100 mg 2 times a day, aquadetrim 10 drops per day enzymes, salofalk candles per day, omeprazole), there was an increase in body temperature to 40°C, in connection with which patient C. was hospitalized in the gastroenterology department on 24/03/2021.

History

The patient is a teacher at a children's music school.

Occupational hazards are excluded.

Previous diseases are chronic gastroduodenitis for a long time, vaginal polyp. She was observed by a rheumatologist. Photosensitivity has been since the age of 35, reactive arthralgia since 2019. Previously, there were no thromboses. She is allergic to novocaine, ceftriaxone (syncope).

Heredity: maternal grandmother had a gastric cancer, maternal grandfather also had a gastric cancer.

Gynecological history: regular *mensis* since she was 16 years old, 2 pregnancies, 1 birth, 1 abortion.

The patient has no bad habits.

Objective examination

The skin is of physiological color, moist, clean, normal skin turgor. Subcutaneous adipose tissue is moderately developed, evenly distributed. There is no edema.

Peripheral lymph nodes are not palpable, painless.

The muscular system is developed normally. The tone is normal. There is no pain.

Osteo-articular system is without visible deformities, pain. There is no synovitis. There is no hyperemia, hyperthermia over the joints. There are no restrictions on movement in the joints.

Respiratory system. Nasal breathing is free; the pharynx is not hyperemic, clean. The chest is normosthenic, without pain. Lungs – percussion sound pulmonary; the borders of the lungs are normal. On auscultation, breathing is normal, no wheezing is heard. Respiratory rate is 16 per minute.

The cardiovascular system. Heart: by percussion dimensions are not changed; auscultatory tones are clear, rhythmic; there are no noises; heart rate is 70 per minute; blood pressure is 110/70 mm Hg.

Digestive system. The tongue is dryish, lined with white coating at the root, an ulcer on the lateral surface of the tongue. The abdomen is of the correct form, not swollen, participates in the act of breathing. On palpation, soft, not tense, moderately left iliac, left lateral and paraumbilical areas. There are no symptoms of peritoneal irritation. The liver is not enlarged. The dimensions according to Kurlov are 9x8x7 cm. It is palpable at the edge of the costal arch. The edge of the liver is smooth, painless, sharp, soft. The percussion size of the spleen is 10x4 cm, not palpable; the edge is painless. Stool: 1–2 times a day. Digital rectal examination – without features.

Urinary system: Diuresis is normal, adequate.

Pasternatsky's symptom is negative.

Upon admission the patient's condition is satisfactory; consciousness is clear. Height – 164 cm, weight – 72 kg. BMI = 26.8 kg / m² – overweight (obesity). Objective examination – without features. Palpation of the abdomen is soft, not tense, moderately painful in the left iliac and umbilical regions.

Симптом Пастернацкого отрицательный.

На основании данных анамнеза, объективного исследования был выставлен предварительный диагноз: язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое непрерывное течение средней тяжести. Поддерживающая терапия азатиоприном 100 мг в сутки. Хронический гастрит, вероятно, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Желчный рефлюкс гастрит, вне обострения. Лихорадка неясного генеза.

Выявленные отклонения от референсных значений лабораторных исследований в динамике приведены в таблице.

Исследование БАК от 10.03.2021 г. демонстрирует нормальные величины ферритина 23,9 мкг/л (референсные значения 10–150 мкг/л), витамина B₁₂ 473 пг/мл (референсные значения 236,7–1556 пг/мл) и витамина B₉ 6,9 нг/мл (референсные значения 3,1–20,5 нг/мл), выраженный дефицит витамина Д 6,8 нг/мл (референсные значения 30,0–150,0 нг/мл). Прокальцитонин, ревматоидный фактор, антистрептолизин О в пределах референсных величин. Выявленное значительное повышение фекального кальпротектина (> 800 мкг/г) 16.03.2021 г., обусловлено активностью ЯК у настоящей пациентки на момент госпитализации.

According to the data of anamnesis, objective research, a preliminary diagnosis was: “Ulcerative colitis, total damage to the large intestine, chronic continuous course of moderate severity. Maintenance therapy with azathioprine 100 mg per day. Chronic gastritis, probably associated with *Helicobacter pylori*. Bile reflux gastritis, out of exacerbation. Fever of unknown origin”.

The revealed deviations from the reference values of laboratory tests in dynamics are shown in Table.

The study of biochemical blood analysis from 10/03/2021 demonstrates normal values of ferritin 23.9 mcg/l (reference values are 10–150 mcg/ml), vitamin B12 473 pg/ml (reference values are 236,7–1556 pg/ml), and vitamin B9 6.9 ng/ml (reference values are 3,1–20,5 ng/ml), pronounced deficiency of vitamin D 6,8 ng/ml (reference values are 30,0–150,0 ng/ml). Procalcitonin, rheumatoid factor, antistreptolysin O are within the reference values. The revealed significant increase in fecal calprotectin (>800 mcg/g) on 16/03/2021 is due to the activity of ulcerative colitis in this patient at the time of hospitalization. Other parameters of biochemical blood analysis are without pronounced deviations from the norm.

Таблица. Динамика лабораторных параметров крови пациентки С.

Table. Dynamics of laboratory parameters of the blood of patient C

Показатели Indicators	Референсные значения Reference range	25.03. 2021 г.	29.03. 2021 г.	01.04. 2021 г.	08.04. 2021 г.	13.04. 2021 г.	22.04. 2021 г.
Гемоглобин, г/л Hb, g/l	120–165	103	110	114	121	123	118
Эритроциты, × 10 ¹² /л Red blood cells, × 10 ¹² /l	3,5–4,8	3,23	3,50	3,73	4,0	3,94	3,86
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /l	4,0–9,0	5,73	6,57	6,86	9,09	14,08	16,85
Лейкоформула, × 10 ⁹ /л WBC, × 10 ⁹ /l	–	п/St – 4, с/seg – 53, л/l – 36,0, м/m – 5, э/e – 2, б/b – 0	н/n – 53,1, л/l – 35,6, м/m – 7,3, э/e – 3,5, б/b – 0,5	н/n – 51,7, л/l – 32,9, м/m – 10,5, э/e – 4,2, б/b – 0,7	мета/meta – 4, п/st – 5, с/seg – 47, л/l – 31, м/m – 12, э/e – 1, б/b – 0	миел/myel – 3, п/st – 5, с/seg – 44, л/l – 31, м/m – 12, э/e – 4, б/b – 1	л/l – 24, м/m – 10, б/b – 0, э/e – 3, п/st – 2, с/seg – 61
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l	180–350	392	451	466	351	501	376
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	0–20	49	120	40	37	27	18
Общий белок, г/л TP, g/l	66–83	61,0	65,3	–	64,3	65,6	57,5
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35–52	30,2	33,8	–	36,2	–	–
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,20–2,65	2,01	2,11	–	2,2	–	–
Сывороточное железо, мкм/л	12,5–32,2	4,1	4,5	–	11,4	–	32,1
СРБ, мг/л Serum iron, mkm/l	0–5,00	53,7	77,2	18,4	11,6	18,4	5,2
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	9,4–12,5	12,1	–	–	11,6	–	–
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	70,0–140,0	85,0	–	–	91,0	–	–
МНО, с MNO, sec	0,85–1,15	1,11	–	–	1,06	–	–
Фибриноген по Клаусу, г/л Fibrinogen by Klaus, g/l	2,4–5,0	3,19	4,1	4,2	4,9	–	–
Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	0–230	–	2095,0	836,0	495,0	225,0	108

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок; МНО – протромбиновое время; Лейкоформула: п – палочкоядерные, с – сегментоядерные, л – лимфоциты, м – моноциты, э – эозинофилы, н – нейтрофилы, б – базофилы, мета – метамиелоциты, миел – миелоциты.

Note: BSR – blood sedimentation rate, TP – total protein, CRP – C-reactive protein, differential white blood cell count (WBC): s – stabs, seg – segmented neutrophils, l – lymphocytes, m – monocytes, e – eosinophils, b – basophils, meta – metamyelocytes, myel – myelocytes.

Другие параметры БАК – без выраженных отклонений от нормы.

В общем анализе мочи, копрограмме не выявлено клинически значимых изменений. В анализе кала гельминты и скрытая кровь не обнаружены.

Проведенный скрининг на инфекции не обнаружил: реакцию микропреципитации (24.03.2021 г.), ВИЧ-инфекцию (27.03.2021 г.), SARS-CoV-2 РНК (24.03.2021 г.), ДНК Cytomegalovirus (10.02.2021 г.). Исследование антител S- и N-белкам SARS-CoV-2: IgM 0,29 коэффициент позитивности (КП) (отрицательно), IgG – 15,53 КП (положительно). Малярийные плазмодии в крови от 25.03.2021 г. *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. malariae*, *Pl. ovale* не обнаружены.

Пациентке С. был проведен широкий спектр иммунологических исследований. Уровень аутоантител к антинуклеарному фактору (АНФ) на HEp-2 клетках < 160 (отрицательно) позволил исключить с 90% вероятностью СКВ, диффузную склеродермию, синдром Шегрена, CREST-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани. В крови пациентки С. LE клетки в крови и волчаночный антикоагулянт не были выявлены. Суммарные антитела к кардиолипину были в пределах нормы и составили 10,8 Ед/мл (норма до 12,0 Ед/мл), обнаружено превышение титра суммарных антител (IgA, IgG, IgM) к бета-2-гликопротеину 1 (31 ОЕд/мл, норма до 20 ОЕд/мл). Исследование IgG к протеиназе 3 определило слабо положительный результат (1,59, при норме 1,0 до 2,0). Следующие антинейтрофильные цитоплазматические антитела обнаружены не были: IgG к лактоферрину (0,28), IgG к миелопероксидазе (0,39), IgG к эластазе (0,95), IgG к катепсину G (0,12), IgG к бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI) (0,26). Серологическое исследование на антинуклеарные антитела (иммуноблот) не выявило аутоантител к IgG к антигенам: nRNP/Sm, Sm, SS-A (SS-A нативный), ANA-Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, CENP B, Jo-I, ANA-PCNA, AMA-M2, к рибосомальному белку Р, гистонам, нуклеосомам. Уровень аутоантител к фосфолипидам IgM и IgG (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидиловой кислоте): класса IgM – 3,93 (референсные значения < 10), класса IgG – 1,33 (референсные значения < 10).

Пациентке С. был проведен генетический анализ, выявивший риск нарушений системы свертывания: F2, F5, F7, F13A1, FGB, SERPINE1 – без особенностей. ITGA2 – выявлен вариант C/T, ITGB3 – выявлен вариант T/C.

По данным УЗИ от 25.03.2021 г., у пациентки С. были выявлены эхографические признаки очаговых изменений левой доли щитовидной железы. Категория TIRADS 2. УЗИ органов брюшной полости от 25.03.2021 г. определило эхографические признаки изменений структуры печени (гепатоз), частично реканализованного тромбоза воротной вены. По данным УЗИ от 08.04.2021 г., в проекции бифуркации портальной вены в просвете определяются тромботические массы с признаками пристеночной реканализации. По данным УЗИ от 20.04.2021 г., в просвете бифуркации портальной вены на протяжении от нее до 24 мм сохраняется изогипоэхогенные тромботические массы с признаками частичной пристеночной реканализации.

На КТ органов грудной клетки от 24.03.2021 г. выявлено уплотнение в верхней доле правого легкого – фиброз? разрешающаяся правосторонняя верхнедолевая пневмония? Умеренная внутригрудная лимфаденопатия справа. КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза от 05.04.2021 г. позволила визуализировать

The performed screening for infections did not detect: microprecipitation reaction (24/03/2021), HIV (27/03/2021), SARS coronavirus 2 RNA (24/03/2021), Cytomegalovirus DNA (10/02/2021). Antibodies to S- and N-proteins SARS-CoV-2: IgM 0.29 the positivity coefficient (PC) (negative), IgG – 15.53 PC (positive). Malarial plasmodia in the blood from 25/03/2021 *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. malariae*, *Pl. ovale* were not detected.

Patient C. underwent a wide range of immunological studies. The level of autoantibodies to the antinuclear factor (ANF) on HEp-2 cells <160 (negative) made it possible to exclude with 90% probability SLE, diffuse scleroderma, Sjogren's syndrome, CREST syndrome, mixed connective tissue disease. LE cells in the blood and lupus anticoagulant were not detected. Total antibodies to cardiolipin were within the normal range and amounted to 10.8 U/ml (norm up to 12.0 U/ml); an excess of the titre of total antibodies (IgA, IgG, IgM) to beta-2-glycoprotein 1 (31 OEd/ml, norm up to 20 OEd/ml) was detected. A study of IgG to proteinase 3 determined a weakly positive result (1.59, with a norm of 1.0 to 2.0). The following antineutrophil cytoplasmic antibodies were not detected: IgG to lactoferrin (0.28), IgG to myeloperoxidase (0.39), IgG to elastase (0.95), IgG to cathepsin G (0.12), IgG to bactericidal permeability enhancing protein (BPI) (0.26). Serological examination for antinuclear antibodies (immunoblot) did not reveal autoantibodies to IgG antigens: nRNP/Sm, Sm, SS-A (SS-A native), ANA-Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, CENP B, Jo-I, ANA-PCNA, AMA-M2, to ribosomal protein P, to histones, to nucleosomes. Detection of autoantibodies to IgM and IgG phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol and phosphatidyl acid): IgM – 3.93 (reference values are < 10), IgG – 1.33 (reference values < 10); as known the presence of these antibodies is an important diagnostic criterion for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patient C.

Patient C. underwent a genetic analysis that revealed the risk of disorders of the coagulation system: F2, F5, F7, F13A1, FGB, SERPINE1 – without features; ITGA2 – identified variant C/T, ITGB3 – identified variant T/C.

Echographic signs of focal changes in the left lobe of the thyroid gland were revealed in patient C. Category TIRADS 2. Ultrasound of the abdominal cavity organs from 25/03/2021 determined echographic signs of changes in the structure of the liver (hepatosis), partially recanalized portal vein thrombosis. According to ultrasound from 08/04/2021, thrombotic masses with signs of parietal recanalization are determined in the projection of the portal vein bifurcation in the lumen. Ultrasound examination from 20/04/2021 showed the isohypoechogenic thrombotic masses remained with signs of partial parietal recanalization up to 24 mm from bifurcation in the lumen of the portal vein.

Chest computer tomography (CT) from 24/03/2021 revealed a seal in the upper lobe of the right lung – fibrosis? resolving right-sided upper lobe pneumonia? moderate intra-thoracic lymphadenopathy on the right. CT of the abdominal cavity, retroperitoneal space, small pelvis from 05/04/2021 allowed to visualize subtotal thrombosis of the right hepatic branch of the portal vein, thrombosis of the upper mesenteric vein up to 30%, the lower mesenteric vein up to 70%, hypoplasia of the spleen with calcifications (Fig. 1).

субтотальный тромбоз правой печеночной ветви воротной вены, тромбоз верхней брыжеечной вены до 30%, нижней брыжеечной вены до 70%, гипоплазию селезенки с кальцинатами (рис. 1).

Echocardiography from 29/03/2021 determined the normal size of the heart cavities, moderate tricuspid, minor mitral and pulmonary regurgitation, signs of moderate pulmonary hypertension, minor hydropericardium.



Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости
Fig. 1. Abdominal cavity computer tomography

Эхокардиоскопия от 29.03.2021 г. определила нормальные размеры полостей сердца, умеренную трехстворчатую, незначительную митральную и легочную регургитацию, признаки умеренной легочной гипертензии, незначительный гидроперикард.

Пациентка С. была проконсультирована ревматологом 19.04.2021 г. Был выставлен диагноз: первичный АФС, хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии реканализации. Системная красная волчанка (СКВ), хроническое течение; язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгия. Постковидный синдром. Пульмонолог 29.03.2021 г. верифицировал внебольничную правостороннюю верхнедолевую пневмонию в стадии разрешения. Внутригрудную лимфаденопатию справа, ДН 0. Кардиологом 31.03.2021 г. был исключен острый коронарный синдром. Диагностирован незначительный гидроперикард, миокардит? Перенесение коронавирусной инфекции 11.2020 г. Анемия нормохромная легкой степени. Стойкий субфебрилитет.

Сосудистый хирург 06.04.2021 г. выставил диагноз: тромбоз воротной вены, печеночных вен.

Во время лечения пациента С. принимала Tab. Prednisoloni 25 mg в сутки (3:2), T. Azatioprini 100 mg в сутки, месалазин 4800 мг в сутки, Sol. Ciprofloxacin 100,0 в/в капельно 2 раза в день.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика: температура тела нормализовалась с 11.04.2021 г., болевой синдром купирован 21.04.2021 г. Отмечено улучшение лабораторных показателей: уровень гемоглобина и количество эритроцитов нормализовались, купировались признаки воспалительной реакции. Тромбоцитоз уменьшился. Уровень сывороточного железа, Д-димера, СРБ нормализовались.

Patient C. was consulted by a rheumatologist on 19/04/2021. The diagnosis was: primary antiphospholipid syndrome, chronic course, complicated by portal vein thrombosis in the recanalization stage. Systemic lupus erythematosus (SLE), chronic course; ulcerative glossitis, photosensitivity, arthralgia. Bridge syndrome. On 29/03/2021, a pulmonologist verified community-acquired right-sided upper lobe pneumonia in the resolution stage. Intra-thoracic lymphadenopathy on the right, DAY 0. Acute coronary syndrome was excluded by the cardiologist on 31/03/2021. Minor hydropericardium, myocarditis (in question) was diagnosed. Carried coronavirus infection 11/2020. Anemia is normochromic of mild degree. Persistent subfebrility.

On 06/04/2021 a vascular surgeon diagnosed portal vein thrombosis, hepatic veins.

During the treatment of patient C. took Tab. Prednisoloni 25 mg per day (3:2), T. Azatioprini 100 mg per day, mesalazine 4800 mg per day, Sol. Ciprofloxacin 100.0 iv drip 2 times a day.

During the therapy, positive dynamics was observed: body temperature normalized from 11/04/2021, pain syndrome was stopped on 21/04/2021. There was an improvement in laboratory parameters: the level of hemoglobin and the number of red blood cells normalized, signs of an inflammatory reaction were stopped. Thrombocytosis decreased. The levels of serum iron, D-dimer, and CRP have normalized.

Discussion and Conclusion

Due to prolonged hyperthermia (for 1 month – from 13/03 to 11/04) patient C. was initially diagnosed with fever of unknown origin (FUO), which is an urgent problem in clinical

Обсуждение и заключение

В связи с длительной гипертермией (в течение 1 мес. – с 13.03. по 11.04.) пациентке С. изначально в диагноз был включен синдром лихорадки неясного генеза (ЛНГ), представляющий актуальную проблему в клинической практике при наличии у пациента температуры тела более 38,3 °С длительностью 3 нед. и более, возможными периодическими подъемами температуры тела и неочевидным диагнозом. Известно, что в основе ЛНГ может лежать широкий спектр заболеваний (инфекционного, неопластического характера, а также системные заболевания соединительной ткани и др.). Среди причин ЛНГ выделяют генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы (30–50%), опухоли (20–30%), системные болезни (коллагенозы, васкулиты) (10–20%), прочие болезни (10–20%). Около 10% случаев ЛНГ не удается расшифровать при жизни, при этом в 3% случаев – после летального исхода и аутопсии. ЛНГ характерна также для ЯК и в ряде случаев внекишечных проявлений: различные поражения суставов, глаз, кожи, полости рта, печени могут предшествовать появлению кишечных симптомов. В процессе обследования у пациентки С. были исключены инфекционно-воспалительные процессы, новообразования, диффузная склеродермия, синдром Шегрена, CREST-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани.

У пациентов с COVID-19 нередко развивается диарея, что может стимулировать обострение и/или прогрессирование ВЗК [7], и всем пациентам с ВЗК, имеющим диарею, рекомендовано проводить исследование фекалий на наличие SARS-CoV-2 для предотвращения возможного фекально-орального пути распространения инфекции. При этом выделение коронавируса SARS-CoV-2 с фекалиями может сохраняться даже после элиминации вируса из респираторного тракта [8].

Из анамнеза пациентки С. известно, что она перенесла COVID-19 в ноябре 2020 г. С целью исключения повторного инфицирования COVID-19 проведена ПЦР диагностика SARS-CoV-2 и серологическое исследование, которые исключили острый период заболевания. Однако ревматологами не исключается постковидный синдром. На протяжении длительного времени у нашей пациентки сохранялась активность воспалительного процесса, о чем свидетельствовало повышение уровня ферритина и СРБ, что можно объяснить как наличием выраженного воспаления вследствие инфекционного заболевания, так и системного воспаления ввиду имеющихся у пациентки заболеваний (ЯК), что дополнительно осложняет дифференциальную диагностику синдрома лихорадки у данной категории пациентов.

Развитие венозного и артериального тромбоза при COVID-19 предопределяется так называемой триадой Вирхова – повреждением эндотелия сосудов, замедлением тока крови и повышением свертываемости крови [9, 10]. По мнению G. Di Tano и соавт. [11], стойкая воспалительная фаза инфекции является триггером гиперкоагуляционного синдрома. Следует также обратить внимание на то, что в постковидном периоде у пациентов остается повышенный риск возникновения тромбоза. Признаками гиперкоагуляционного синдрома при COVID-19 являются повышенные плазменные концентрации D-димера и фибриногена, уменьшение количества тромбоцитов, увеличение протромбинового времени, изменение международного нормализованного и протромбинового индексов [12–14]. Возвращаясь к нашему клиническому примеру, хотелось бы отметить, что у пациентки С. наблюдалось

practice if the patient has a body temperature of more than 38.3 °C (101 °F for 3 weeks or more, possible periodic rises in body temperature and an unobvious diagnosis. It is known that a wide range of diseases (infectious, neoplastic, as well as systemic connective tissue diseases, etc.) can be the basis of fever of unclear origin. Among the causes of FUO are generalized or local infectious and inflammatory processes (30–50%); tumors (20–30%); systemic diseases (collagenoses, vasculitis) (10–20%); other diseases (10–20%). About 10% of cases of FUO cannot be deciphered during life, while in 3% of cases – after a fatal outcome and autopsy. FUO is also characteristic of ulcerative colitis (UC) and in some cases extra – intestinal manifestations – various lesions of the joints, eyes, skin, oral cavity, liver may precede the appearance of intestinal symptoms. During the examination, infectious and inflammatory processes, neoplasms, diffuse scleroderma, Sjogren's syndrome, CREST syndrome, mixed connective tissue disease were excluded in patient C.

Patients with COVID-19 often develop diarrhea, which can stimulate exacerbation and/or progression of inflammatory bowel diseases (IBD) [7] and all patients with IBD who have diarrhea are recommended to conduct a fecal examination for the presence of SARS-CoV-2 to prevent a possible fecal-oral pathway of infection. At the same time, the isolation of the SARS-CoV-2 coronavirus with feces can persist even after the virus is eliminated from the respiratory tract [8].

According to the anamnesis the patient C. underwent COVID-19 in November of 2020. In order to exclude the re-infection of COVID-19, a polymerase chain reaction diagnosis of SARS-CoV-2 and a serological study were carried out, which excluded the acute period of the disease. However, rheumatologists do not exclude postcovid syndrome. For a long time, our patient maintained the activity of the inflammatory process, as evidenced by an increase in the level of ferritin and CRP, which can be explained both by the presence of pronounced inflammation due to an infectious disease and systemic inflammation due to the patient's existing diseases (UC), which further complicates the differential diagnosis of fever syndrome in this category of patients.

The development of venous and arterial thrombosis in COVID-19 is predetermined by the so-called Virchow triad – damage to the vascular endothelium, slowing blood flow and increased blood clotting [9, 10]. According to G.Di Tano et al. [11], the persistent inflammatory phase of infection is the trigger of hypercoagulation syndrome. It should also be noted that in the postcovid period, patients remain at an increased risk of thrombosis. Signs of hypercoagulation syndrome in COVID-19 are increased plasma concentrations of D-dimer and fibrinogen, a decrease in the number of platelets, an increase in prothrombin time, a change in the international normalized and prothrombin indices [12–14]. Returning to our clinical example, would like to note that patient C. had an increase in D-dimer, thrombocytosis, which may be a consequence of the cross-interaction of genetic, environmental, microbial factors and the immune response characteristic of a patient with UC. It should also be noted that an increase in D-dimer is a non-specific marker of thrombosis, i.e. it does not allow to unambiguously clarify the etiological factor that caused the thrombosis. [15, 16]. It is known that one of the

повышение D-димера, тромбоцитоз, что может быть следствием перекрестного взаимодействия генетических, экологических, микробных факторов и иммунного ответа, свойственных пациенту с ЯК. Следует также обратить внимание на то, что повышение D-димера является неспецифическим маркером тромбоза, т. е. не позволяет однозначно уточнить этиологический фактор, который послужил причиной тромбоза [15, 16]. Известно, что одной из характерных особенностей пациентов с ВЗК является наличие гиперкоагуляции, играющей роль как в возникновении тромбоэмболических осложнений, так и в патогенезе самой болезни [17]. Повышенный риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов с ВЗК возникает вследствие комбинированного воздействия воспалительных процессов, дефицита микроэлементов, хирургических осложнений и наследственных факторов. Риск тромбоэмболических осложнений при ВЗК в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. Образование тромбов у пациентов с ВЗК может происходить не только в сосудах воспаленной стенки кишечника, но и в других органах. Венозные тромботические осложнения у пациентов с ВЗК чаще проявляются в глубоких венах нижних конечностей и легочной артерии; однако также были описаны артериальные тромботические осложнения и многочисленные другие, менее частые места локализации тромбозов.

Во время стационарного лечения пациентке был диагностирован первичный АФС, хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии реканализации. СКВ, хроническое течение; язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгия. Однако, учитывая гинекологический анамнез пациентки (2 беременности, 1 роды), а также наличие основного аутоиммунного заболевания (ЯК), не исключается вторичный АФС. Пациентка С. имеет клинический критерий АФС (тромбоз воротной вены) и лабораторный критерий (наличие антител бета-2-гликопротеину 1 и фосфолипидам); в то же время повторный анализ титра антител с интервалом 12 нед. выполнен не был. Описание вторичного АФС представлено S. Lapsia и соавт. у пациента с ЯК и двусторонней окклюзией центральной вены сетчатки [18].

Поскольку в основе патогенеза гиперкоагуляции при ВЗК лежат генетические и иммунные отклонения, дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами, а также эндотелиальная дисфункция сосудов, нашей пациентке было проведено генетическое тестирование, которое выявило генетическую предрасположенность пациентки С. к повышенному тромбообразованию. Так, был выявлен полиморфизм 759C>T промоторного региона гена ITGA2 (5q11.2), который кодирует аминокислотную последовательность $\alpha 2$ -субъединицы интегринов – специализированных рецепторов тромбоцитов, обеспечивающих взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками, обнажаемыми при повреждении стенки сосудов. Замена нуклеотида цитозина (C) на тимин (T) приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы $\alpha 2$ -субъединицы интегринов. У носителей аллели T полиморфизма 759C>T (как у нашего пациента) отмечается увеличение скорости адгезии тромбоцитов, что может приводить к повышенному риску тромбофилии, развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии.

Второй генетический полиморфизм – тромбоцитарный рецептор фибриногена (гликопротеин-3а или GPIIb/IIIa), кодируемый геном ITGB3 (17q21.32). Полиморфизм 176T>C гена

characteristic features of patients with IBD is the presence of hypercoagulation, which plays a role both in the occurrence of thromboembolic complications and in the pathogenesis of the disease itself [17]. An increased risk of venous thromboembolism in patients with IBD occurs due to the combined effects of inflammatory processes, micronutrient deficiency, surgical complications and hereditary factors. The risk of thromboembolic complications in IBD is 3.5 times higher than in the general population. The formation of blood clots in patients with IBD can occur not only in the vessels of the inflamed intestinal wall, but also in other organs. Venous thrombotic complications (VTC) in patients with IBD are more often manifested in the deep veins of the lower extremities and the pulmonary artery; however, arterial thrombotic complications (ATC) and numerous other less frequent sites of thrombosis localization have also been described.

During the inpatient treatment, the patient was diagnosed with primary antiphospholipid syndrome chronic course, complicated by portal vein thrombosis in the recanalization stage, systemic lupus erythematosus (SLE), chronic course, ulcerative glossitis, photosensitivity, arthralgia. However, considering the patient's gynecological history (2 pregnancies, 1 birth), as well as the presence of a primary autoimmune disease (UC), secondary antiphospholipid syndrome is not excluded. Patient S. has a clinical criterion for antiphospholipid syndrome (portal vein thrombosis) and a laboratory criterion (the presence of antibodies to beta-2-glycoprotein 1 and phospholipids), at the same time, a re-analysis of an antibody titer with an interval of 12 weeks was not performed. The description of secondary antiphospholipid syndrome is described in Lapsia S. et al. in a patient with UC and bilateral occlusion of the central retinal vein [18].

Since the pathogenesis of hypercoagulation in IBD is based on genetic and immune abnormalities, an imbalance between procoagulant and anticoagulant factors, as well as endothelial vascular dysfunction, our patient underwent genetic testing, which revealed the genetic predisposition of patient C. to increased thrombosis. Thus, polymorphism 759C > T of the promoter region of the ITGA2 gene (5q11.2) was identified, which encodes the amino acid sequence of $\alpha 2$ subunits of integrins – specialized platelet receptors that ensure the interaction of platelets with tissue proteins exposed when the vascular wall is damaged. The replacement of the cytosine (C) nucleotide with thymine (T) leads to the replacement of an amino acid in the peptide chain of the $\alpha 2$ molecule-the integrin subunit. Carriers of the T allele of polymorphism 759C > T (as in our patient) have an increase in the rate of platelet adhesion, which can lead to an increased risk of thrombophilia, myocardial infarction, ischemic stroke, thromboembolism.

The second genetic polymorphism is the platelet fibrinogen receptor (glycoprotein-3a or GPIIb/IIIa) encoded by the ITGB3 gene (17q21.32). Polymorphism 176T > C of the ITGB3 gene encodes the amino acid sequence of the protein molecule of the platelet fibrinogen receptor, which ensures the interaction of platelets with plasma fibrinogen, resulting in platelet aggregation and thrombus formation. The replacement of the thymine (T) nucleotide with cytosine (C) in the DNA region encoding the amino acid sequence of the protein molecule of the platelet receptor fibrinogen leads

ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, который обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, вследствие чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в участке ДНК, кодирующем аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, приводит к изменению его свойств. Носительство аллели С (как у нашего пациента) ассоциировано с повышенной склонностью к агрегации тромбоцитов, а, следовательно, с повышенным риском тромбообразования.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует особенности течения активного ЯК у пациентки, находящейся на терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами, перенесшей новую коронавирусную инфекцию. В процессе наблюдения была диагностирована латентная наследственная тромбофилия и АФС. Примечательно, что каждое из этих состояний могло служить самостоятельным этиологическим фактором возникновения тромбозов у данной пациентки в силу описанных ранее факторов. Сочетание вышеуказанных факторов у нашей пациентки, вероятно, способствовало увеличению риска возникновения тромбозов в силу генетической тромбофилии, наличия аутоантител к фосфолипидам IgM и IgG (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидиловой кислоты) и развитию АФС.

Настоящий клинический случай указывает на необходимость персонализированного мультидисциплинарного подхода к пациентам с ЯК, принимая во внимание непосредственную активность ЯК, прием препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, результат скрининга наследственных тромбофилий для своевременного выявления возможных факторов риска тромбозов и их профилактики в будущем.

to a change in its properties. The carriage of the C allele (as in our patient) is associated with an increased tendency to platelet aggregation, and, consequently, an increased risk of thrombosis.

Thus, the given clinical example demonstrates the features of the course of active ulcerative colitis in a patient who is on therapy with glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs and has suffered a new coronavirus infection. Latent hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome were diagnosed during the follow-up. It is noteworthy that each of these conditions could serve as an independent etiological factor for the occurrence of thrombosis in this patient, due to the factors described earlier. The combination of the above factors in our patient probably contributed to an increase in the risk of thrombosis due to genetic thrombophilia, the presence of autoantibodies to IgM and IgG phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidyl-inositol and phosphatidyl acid) and the development of antiphospholipid syndrome.

The present clinical case demonstrates the need for a personalized multidisciplinary approach to patients with ulcerative colitis, taking into account the direct UC activity, taking medications, the presence of concomitant diseases, the result of screening for hereditary thrombophilia for timely identification of possible risk factors for thrombosis and prevention of thrombosis in the future.

Литература / References

- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и проктологии*. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.J., Ohlobystin A.V., Polyektova E.A., Truhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
- Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120–2152. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Interim guidelines: "Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russ.).] DOI: 10.17116/profmed202023032120.
- Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Сохатюк Т.А. Клинический случай новой коронавирусной инфекции у подростка с язвенным колитом. *Детские инфекции*. 2021;20(3):67–72. [Meskina E.R., Tselipanova E.E., Sokhatyuk T.A. Clinical case of a new coronavirus infection in a teenager with ulcerative colitis. *Children infections*. 2021;20(3):67–72. (In Russ.).] DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-67-72.
- Лемешевская З.П., Павлюкевич М.В., Прокопчик Н.И. Неспецифический язвенный колит и COVID-19, случай из практики. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021;5(1):89–92. [Lemeshevskaya Z.P., Pavlyuevich M.V., Prokopchik N.I. Non-specific ulcerative colitis and COVID-19, a case study. *Hepatology and gastroenterology*. 2021; 5(1):89–92. (In Russ.).] DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-89-92.
- Mazza S., Sorce A., Peyvandi F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148–1149. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321183.
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
- Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
- Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March, 2020. (The British Society for Haematology). URL: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf> (17.10.2022).
- Di Tano G., Moschini L., Loffi M., Testa S., Danzi G.B. Late pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med*. 2020;7(7):001790. DOI: 10.12890/2020_001790.
- Sakr Y., Giovini M., Leone M., Pizzilli G., Kortgen A., Bauer M. et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: A narrative review. *Ann. Intensive Care*. 2020;10:124. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0.

13. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
14. Eljilany I., Elzoki A.N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2020;16:455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S280962.
15. Turner D., Travis S.P., Griffiths A.M., Ruemmele F.M., Levine A., Benchimol E.I. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:574–88. DOI: 10.1038/aig.2010.481.
16. Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(1):91–99. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
17. Owczarek D., Cibor D., Glowacki M.K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(1):53–63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.53.
18. Lapsia S., Meyer R., Abazari A., Usmani K., Gathungu G. Bilateral central retinal vein occlusion in a patient with ulcerative colitis and antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62(3):e25–e26. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000404.

Информация о вкладе авторов

Исхакова Д.Г., Ибрагимова Л.М. – наблюдение, клиническое исследование пациента, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Субхангулова Д.О. – проверка критически важного содержания, сбор литературных данных для статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сафина Д.Д., Хазова Е.В. – разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, сбор и анализ литературных данных для статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Исхакова Дилара Габдрашитовна, заведующий отделением гастроэнтерологии, Городская клиническая больница № 7. ORCID 0000-0003-3829-5302.

E-mail: iskhakova_d@mail.ru.

Субхангулова Динара Олеговна, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0147-8503.

E-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Сафина Дилара Дамировна, старший преподаватель, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет. ORCID 0000-0002-5985-3089.

E-mail: dilyarad04@yandex.ru.

Ибрагимова Лилия Мухаматнуровна, врач-гастроэнтеролог, Городская клиническая больница № 7. ORCID 0000-0002-0457-5835.

E-mail: lelik020886@mail.ru.

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Субхангулова Динара Олеговна**, e-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Author contributions

Iskhakova D.G., Ibragimova L.M. observed the patient, conducted the clinical research, analyzed and interpreted data, developed the concept and design, planned methods to obtain results, verified critical intellectual content, wrote the manuscript, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Subkhangulova D.O. verified critical intellectual content, collected literature data for the article, wrote the manuscript, analyzed and interpreted data, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Safina D.D., Khazova E.V. developed the concept and design, planned methods to obtain results, verified critical intellectual content, collected and analyzed literature data for the article, wrote the manuscript, analyzed and interpreted data, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Dilyara G. Iskhakova, Head of the Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital № 7. ORCID 0000-0003-3829-5302.

E-mail: iskhakova_d@mail.ru.

Dinara O. Subkhangulova, Student, General Medicine Faculty, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0002-0147-8503.

E-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Dilyara D. Safina, Associate Professor, Internal Disease Department, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. ORCID 0000-0002-5985-3089.

E-mail: dilyarad04@yandex.ru.

Liliya M. Ibragimova, Gastroenterologist, City Clinical Hospital № 7. ORCID 0000-0002-0457-5835.

E-mail: lelik020886@mail.ru.

Elena V. Khazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Human Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Dinara O. Subkhangulova**, e-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Received October 21, 2022

Поступила 21.10.2022