

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА У ПОДРОСТКА В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

РЕЗЮМЕ

Жданова Л.В.¹,
Лапердина М.Л.²

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия)

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Лариса Владимировна,
e-mail: l.zhdanova@mail.ru

В статье представлен случай летального исхода подростка 15 лет с тромбозом церебральных сосудов, развившимся в постковидном периоде. Юноша поступил с жалобами на головную боль, рвоту, светобоязнь, гипераксию. Известно, что в раннем возрасте он был прооперирован по поводу аномалии Арнольда – Киари, имел субдурально-перитонеальный шунт. За две недели до госпитализации перенёс новую коронавирусную инфекцию в лёгкой степени тяжести, которая была подтверждена положительным анализом мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции.

Цефалгии носили острый характер, купировались кратковременно после применения анальгетиков. При осмотре лежал с закрытыми глазами, просил тишины и затемнения в палате. Любое движение головой сопровождалось головокружением, головной болью, рвотой. При объективном осмотре патологических изменений со стороны внутренних органов не обнаружено. В неврологическом статусе определялись светобоязнь, двоение в глазах, асимметричное лицо, асимметрия глазных щелей $S > D$, опущение левого угла рта, нистагм, гипераксия. Ригидности затылочных мышц нет. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовых нарушений нет.

По данным лабораторного обследования обнаружены лимфоцитопения, тромбоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, умеренное повышение ферритина, D-димеров. Проведённые методы нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая диагностика сосудов головного мозга) тромбов в интракраниальных и экстракраниальных сосудах не обнаружили. Выявлены низкопозитивные значения антител IgM к кардиолипину. По результатам полимеразной цепной реакции обнаружен полиморфизм G20210A в гене протромбина. В качестве лечения получал высокодозные глюкокортикоиды, гепарин.

Несмотря на проводимую терапию через полтора месяца от момента госпитализации подросток умер от тромбоза центральных венозных синусов (кавернозного синуса слева, поперечных синусов, яремных вен), которые подтверждены на аутопсии.

Данный клинический случай тромбоза венозного синуса у подростка в постковидном периоде представлял диагностические трудности, так как методы точной визуализации не обнаружили наличие тромба в церебральных сосудах.

Ключевые слова: постковидный синдром, тромбоз, дети, мутация гена протромбина, антифосфолипидные антитела

Статья получена: 20.05.2022

Статья принята: 09.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Жданова Л.В., Лапердина М.Л. Клинический случай тромбоза у подростка в постковидный период. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 179-183. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.17

A CLINICAL CASE OF THROMBOSIS IN A TEENAGER IN THE POST COVID-19 PERIOD

Zhdanova L.V.¹,
Laperdina M.L.²

¹ Banzarov Buryat State University
(Smolina str. 24a, Ulan-Ude 670000,
Russian Federation)

² Children's Republican Clinical Hospital
(Stroiteley ave. 2a, Ulan-Ude 670042,
Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa V. Zhdanova,
e-mail: l.zhdanova@mail.ru

ABSTRACT

The article presents a case of a fatal outcome of a 15-year-old teenager with cerebral vascular thrombosis, which developed in the post COVID-19 period. The young man came in with complaints of headache, vomiting, photophobia, hyperacusis. It was known that at an early age he had been operated on for the Arnold – Chiari anomaly, had a subdural-peritoneal shunt. Two weeks before hospitalization, he suffered a new coronavirus infection of mild severity, which was confirmed by a positive analysis of a smear from the oropharynx by polymerase chain reaction.

Cephalgia was acute, stopped for a short time after the use of analgesics. During the examination, the patient laid with his eyes closed, asked for silence and blackout in the ward. Any movement of the head was accompanied by dizziness, headache, vomiting. During an objective examination, no pathological changes were found on the part of the internal organs.

The neurological status was determined by photophobia, double vision, asymmetric face, asymmetry of the eye slits $S > D$, drooping of the left corner of the mouth, nystagmus, hyperacusis. There was no rigidity of the occipital muscles. Meningeal signs were negative. There were no pelvic disorders.

According to the laboratory examination, lymphocytopenia, thrombocytosis, acceleration of ESR, moderate increase in ferritin, D-dimers were detected. Conducted neuroimaging methods (MSCT of the brain with intravenous contrast, brain MRI, ultrasound diagnostics of cerebral vessels) did not find any blood clots in intracranial and extracranial vessels. Low-positive values of IgM antibodies to cardiolipin were revealed. According to the results of polymerase chain reaction, polymorphism G20210A was detected in the prothrombin gene. The patient received high-dose glucocorticoids and heparin for treatment.

Despite the therapy, a month and a half after hospitalization, the teenager died from thrombosis of the central venous sinuses (cavernous sinus on the left, transverse sinuses, jugular veins), which were confirmed on autopsy.

This clinical case of venous sinus thrombosis in a teenager in the post COVID-19 period presented diagnostic difficulties, since accurate imaging methods did not detect the presence of a blood clot in the cerebral vessels.

Key words: post COVID-19 syndrome, thrombosis, children, prothrombin gene mutation, antiphospholipid antibodies

Received: 20.05.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Zhdanova L.V., Laperdina M.L. A clinical case of thrombosis in a teenager in the post COVID-19 period. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(2): 179-183. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.17

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних двух лет весь мир сосредоточен на инфекции, вызванной SARS-CoV-2. На сегодня изучены патогенетические механизмы, определяющие тяжесть течения этой инфекции. Понимание основных звеньев патогенеза привело к пересмотру терапевтических воздействий, которые направлены на подавление синтеза провоспалительных цитокинов, обуславливающих синдром гипервоспаления, на купирование гиперкоагуляции, которая так же влияет на тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2.

В меньшей степени изучены механизмы развития так называемого постковидного синдрома. Постковидный синдром характеризуется различными клиническими проявлениями, которые возникают после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 и могут длиться до 6 месяцев. В качестве основных патогенетических звеньев данного патологического состояния рассматриваются гиперпродукция цитокинов, фиброзирование, выработка аутоантител, непосредственное повреждение тканей вирусом. Не менее частым проявлением постковидного синдрома являются тромбозы в сосудах различного калибра и локализаций, которые обусловлены васкулопатией и нарушением гемостаза.

В данной статье представлен случай смерти подростка с тромбозом венозного синуса, развившимся в постковидном периоде.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы в педиатрической практике встречаются редко. Имеются признанные факторы риска развития тромбозов: хирургические методы лечения; наличие центрального венозного катетера; нефротический синдром; онкопатология; носительство мутаций и полиморфизмов генов, сопряжённых с высоким риском тромбообразования; антитела к фосфолипидам; инфекции. Патогенез инфекции SARS-CoV-2 включает нарушения гемостаза, которые затрагивают все его звенья – активацию сосудистого звена гемостаза, подавление фибринолиза, повышение образования тромбина, что обуславливает риск развития тромбоза [1–3]. На сегодня недостаточно данных о частоте распространения тромбозов у детей, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2, нет рекомендаций по профилактике тромбозов в постковидном периоде. Тем не менее, исследования гемостаза у детей с инфекцией SARS-CoV-2 показывают наличие гиперкоагуляции [4]. В систематическом обзоре литературы [5] авторы представили данные о 19 детях, имеющих клинические тромбозы. Наиболее частой локализацией тромбоза были сосуды лёгких (21 %), также были описаны тромбозы различных локализаций (сосуды головного мозга, кишечника, почек, глубокие вены конечностей). В более поздней публикации о результатах многоцентрового ретроспективного исследования [6] определено, что тромбозы чаще развиваются у детей старше 12 лет, к факторам риска относятся наличие мультисистемного воспа-

лительного синдрома и центрального венозного катетера. Эти данные подтверждены литературным обзором 16 публикаций о высокой частоте встречаемости тромбозов у детей с мультисистемным воспалительным заболеванием [7]. Авторы показали, что частота тромбозов при мультисистемном воспалительном синдроме составляет 1,4–6,5 %. Треть случаев тромбозов локализуется в сосудах головного мозга, что сопровождается высоким уровнем летальности. Так из троих детей с инфарктами головного мозга умерли все. Все публикации о наличии тромбозов у детей касаются острого периода инфекции SARS-CoV.

При поиске публикаций в научных электронных библиотеках PubMed, eLibrary не получено данных о развитии тромбозов у детей в постковидном периоде.

ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Представить случай тромбоза венозного синуса у подростка в постковидном периоде.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Юноша 15 лет поступил в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» г. Улан-Удэ с жалобами на головную боль, рвоту, светобоязнь, гиперактивность. Из анамнеза жизни известно, что родился от первой нормально протекавшей беременности. Роды физиологические, в срок, вес при рождении 3076 г, рост 52 см. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал. Хронических заболеваний не имел. В возрасте 11 месяцев жизни был прооперирован по поводу аномалии Арнольда – Киари, имел субдурально-перитонеальный шунт. Наблюдался у невролога и нейрохирурга нерегулярно.

За две недели до госпитализации после семейного контакта перенёс новую коронавирусную инфекцию в лёгкой степени тяжести. В клинике была субфебрильная температура в течение 2 суток, слабость, боли в горле, насморк. Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена положительным анализом мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции.

В качестве лечения получал гриппферон, полоскание горла антисептиками, деконгестанты. Выздоровление зафиксировано через неделю от момента начала заболевания отрицательным мазком из носоглотки методом полимеразной цепной реакции.

Из анамнеза заболевания известно, что через 2 недели после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 стал предъявлять жалобы на головные боли с преимущественной локализацией в затылочной области. Цефалгии носили острый характер, купировались коротковременно после применения анальгетиков. При обращении за медицинской помощью по месту жительства очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Рекомендовано продолжить симптоматическое лечение. В последующем головные боли стали носить не-

прерывный характер, сопровождались рвотой. Стал отмечать, что яркий свет и громкие звуки усиливали интенсивность цефалгий. Через 5 дней от начала заболевания поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу г. Улан-Удэ. При поступлении состояние пациента расценено как среднетяжелое. При осмотре: вынужденное положение из-за интенсивных цефалгий. Старался лежать неподвижно, так как любое движение головой вызывало головокружение, головную боль, рвоту. Предпочитал лежать с закрытыми глазами, просил тишины и затемнения в палате. При объективном осмотре: кожные покровы чистые, розовые, в зеве патологических изменений не выявлено. В лёгких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены.

Неврологический статус при поступлении

Черепно-мозговые нервы: 1-я пара – обоняние не нарушено; 2-я пара – за предметами следит недолго, светобоязнь; 3-я пара, 4-я пара, 6-я пара – зрачки $D = S$, фотореакция живая, движения глаз в полном объёме, конвергенция, аккомодация в норме, отмечал двоение в глазах в крайних отведениях; 5-я пара – чувствительность на лице сохранена, болезненность при пальпации 1-й ветви с двух сторон; 7-я пара – лицо асимметричное, глазные щели $S > D$, опущен левый угол рта; 8-я пара – нистагм в крайних отведениях, слух сохранен, гипераккузия; 9-я пара, 10-я пара, 12-я пара – бульбарных нарушений нет, язык по средней линии; 11-я пара – движения в шейном отделе позвоночника сохранены, не ограничены. Чувствительных нарушений нет, активные и пассивные движения в конечностях не ограничены. Мышечный тонус во всех группах мышц удовлетворительный. Сухожильные рефлексы с рук и ног симметричные, живые. Не ходит, не сидит, переворачивается в кровати. Ригидности затылочных мышц нет. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовых нарушений нет.

Результаты дополнительного обследования

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин – 166 г/л, эритроциты – 5,97 млн/л, лейкоциты – 16,6 тыс./мкл, нейтрофилы – 80 %, лимфоциты – 7 %, моноциты – 12 %, тромбоциты – 482 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 23 мм/ч. В биохимическом анализе крови патологических изменений нет. По результатам коагулограммы: снижение тромбинового времени – 15,5 сек, высокие D-димеры – 2 мг/мл (норма – 0,5 мг/мл). Выявлены высокопозитивные значения IgG к SARS-CoV-2 с КП до 10,3. По данным электроэнцефалограммы: диффузные изменения биоэлектрической активности. В ликворе патологических изменений не обнаружено. При проведении ультразвуковой доплерографии сосудов выявлено снижение кровотока в левой позвоночной артерии, плохая визуализация левой внутренней сонной артерии. По данным дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий дано заключение о повышении уровня периферического сопротивления в левой внутренней сонной артерии. Кровоток по позвоночным артериям без признаков экстравазальной компрессии, сниженные скоростные показатели на уровне V1-, V2-сегментов.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, получены данные о наличии признаков состояния после субдурально-перитонеального шунтирования, иссечения кисты левой лобно-височной области, аномалии Арнольда – Киари, пограничной вентрикуломегалии, арахноидальной кисты левой височной области. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением определялись признаки мальформации Арнольда – Киари, вклинение миндалин мозжечка, асимметричной вентрикуломегалии, деформации боковых желудочков, перивентрикулярного лейкоареоза, кисты полюса височной доли слева. Патологического избирательного накопления контрастного вещества не отмечалось. Нарушений в сосудистом русле головного мозга по результатам методов нейровизуализации не обнаружено.

Проводилась дифференциальная диагностика с нарушениями ликвородинамики на фоне мальформации Арнольда – Киари, геморрагическим инсультом, новообразованиями головного мозга.

Предположено, что тяжесть состояния пациента обусловлена постковидным энцефалитом. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг/введение, в общей дозе 2500 мг с последующим пероральным введением преднизолона 35 мг/сут. в течение 2 недель. Весь период пребывания в стационаре получал антикоагулянты – эноксипарин 40 мг/сут., затем гепарин 20 ед./кг/час.

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Сохранялся общемозговой синдром в виде головокружения, головной боли, присоединилась очаговая симптоматика – полная офтальмоплегия слева, вялый тетрапарез, парез лицевого нерва слева, бульбарный парез. По данным анализов крови сохранялся тромбоцитоз в пределах 400 тыс./мкл, ускорение СОЭ – 30–50 мм/ч. Выявлено умеренное повышение ферритина – 268,8 мкг/л (референсные значения – 140 мкг/л), уровень ИЛ-6 – 4,1 пг/мл, что не выходит за пределы нормы, прогрессирующее повышение уровня D-димеров до 9 мг/л. По результатам повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга с визуализацией артериальных сосудов и венограммой дано заключение об отсутствии изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга, асимметрии кровотока по P1-сегментам задней мозговой артерии ($D > S$). Минимальная асимметрия кровотока по интракраниальному отделу позвоночных артерий ($D > S$).

Продолжались поиски протромбогенных факторов риска. Отмечено снижение антитромбина III – 79,46 % (норма – 96–126 %), низкий уровень гомоцистеина – 7,61 мкм/л. Для исключения антифосфолипидного синдрома исследованы антитела к фосфолипидам, определялись позитивные значения антител IgM к кардиолипину – 27 ед./мл и отрицательные значения IgG. Не обнаружены антитела к β -2 гликопротеину-1, волчаночный антикоагулянт. Проведено генетическое исследование на определение полиморфизмов генов, ответственных за наследственные тромбофилии. По результатам полимеразной цепной реакции обнаружена мутация G20210A в гене протромбина.

Несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами, через полтора месяца от момента госпитализации подросток умер от тромбоза интракраниальных центральных венозных синусов (кавернозного синуса слева, поперечных синусов, яремных вен), которые подтверждены на аутопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз венозного синуса у детей встречается редко, в среднем 0,5 на 100 тыс. детского населения [8]. В его этиологии имеет место многофакторность тромбогенных рисков, и в 32 % случаев это наследственные тромбофилии [9]. Данный случай ещё раз подтверждает, что тромбозы в педиатрической практике возникают на фоне комбинирования протромботических факторов. Так, у подростка обнаружены следующие риски повышенного тромбообразования – наличие субдурально-перитонеального шунта, мутация G20210A в гене протромбина, гипогомоцистеинемия, низкий уровень антитромбина III. Низкопозитивные антитела к кардиолипину класса IgM не могли быть самостоятельной причиной тромбоза. С большей вероятностью их выработка была обусловлена инфекцией SARS-CoV-2, которая также является самостоятельным риском повышенного тромбообразования.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска тромбоза церебральных вен у подростка в постковидном периоде. Проведённые обследования с включением высокочувствительных методов нейровизуализации не выявили тромбы в интракраниальных и экстракраниальных сосудах. Но наличие признаков гиперкоагуляции у пациента с неврологическими очаговыми симптомами позволяли думать о возможности тромбоза церебральных сосудов. И несмотря на результаты магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, поиск протромбогенных факторов продолжался.

Таким образом, мы хотим обратить внимание на возможность развития нарушения гемостаза у детей не только при остром течении инфекции SARS-CoV-2, но и в постковидном периоде. Для диагностики причин

тромбоза необходимо включать исследование наследственных тромбофилий как наиболее значимого фактора риска повышенного тромбообразования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Hemost*. 2020; 18(6): 1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830
2. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
4. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Canc*. 2020; 67(12): e28737. doi: 10.1002/pbc.28737
5. Zaffanello M, Piacentini G, Ganzarolli LNS, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res*. 2021; 205: 92-98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011
6. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021; 138(2): 190-198. doi: 10.1182/blood.2020010218
7. Menon NM, Srivaths LV. Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: A literature review. *Pediatr Res*. 2022; 92(4): 946-950. doi: 10.1038/s41390-021-01873-0
8. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001; 345(6): 417-423. doi: 10.1056/NEJM200108093450604
9. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol*. 2001; 16(8): 574-580. doi: 10.1177/088307380101600807

Сведения об авторах

Жданова Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом педиатрии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», e-mail: l.zhdanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4938-731X>

Лапердина Марина Леонидовна – заведующая неврологическим отделением, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», e-mail: Mlaperdina@mail.ru

Information about the authors

Larisa V. Zhdanova – Cand. Sc. (Med), Docent, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatrics, Banzarov Buryat State University, e-mail: l.zhdanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4938-731X>

Marina L. Laperdina – Head of the Neurological Department, Children's Republican Clinical Hospital, e-mail: Mlaperdina@mail.ru