

KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏR

SARS-CoV-2 ilə ASSOSİASIYA OLUNMUŞ SEREBRAL VENOZ SİNUSLARIN TROMBOZU

Əsədova S.İ.¹, Rəhimova N.C.², Qasımova Y.A.²

Mərkəzi Klinika¹

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu²

Venoz tromboz, qan damarlarının daxilində trombun (qan laxtasının) əmələ gəlməsi nəticəsində, toxumalarda qan axınının kəsilməsinə və ya kəskin məhdudlaşmasına səbəb olan bir patoloji haldır. Bir sıra tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, yetkinlərdə sitokin fırtınası və SARS-CoV-2 infeksiyasına qarşı laxtalanma sisteminin aktivləşməsi işemik insult və intraserebral qanaxmalara səbəb olmuşdur. Multisistem iltihab sindromu (MİS-C) olan uşaqlarda aparılan çoxsaylı tədqiqatların təhlili onlarda işemik və hemorragik serebrovaskulyar ağırlaşmaların, eləcə də nevroloji simptomların gözlənilməz dərəcədə yüksək olduğunu aşkar etmişdir.

Məqələmizdə SARS-Cov2 ilə əlaqəli multisistem iltihab sindromu inkişaf edən yenidoğulanda, parenximatöz qansızma, serebral venoz sinusların trombozunun klinik mənzərəsi təsvir edilmişdir.

Açar sözlər: *yenidoğulan, multisistem iltihab sindromu, serebral venoz sinus trombozu.*

Serebral (beyin) venaların və venoz sinusların trombozu, qan laxtasının beyin venoz sinuslarında meydana gəlməsi nəticəsində baş verən, ağır kliniki gedişə təlalik olan və bir sıra ağırlaşmalarla nəticələnən nadir bir xəstəlikdir [1]. Serebral venaların və venoz sinusların trombozunun patogenezi, klinik mənzərəsi olduqca dəyişkəndir və bu da onun diaqnostikası üçün əlavə çətinliklər yaradır [2]. Trombun venoz sinuslarda və ya beyin damarlarında meydana gəlməsi lokal obstruksiyaya, beyin lokallaşdırılmış ödeməsinə və venoz infarkta, daha sonra isə yayılmış beyin ödeməsinin inkişafına səbəb olur [3]. Böyük venoz sinus trombozunda isə qan laxtası böyük sinusların tutulmasına səbəb olur, bunun nəticəsində isə onurğa beyni mayesinin sirkulyasiyası pozulur və kəllədaxili hipertenziya inkişaf edir [3,4].

Arterial trombozdan fərqli olaraq, serebral venaların və venoz sinusların trombozu gənclərdə və uşaqlarda daha çox rast gəlinir və bütün insult hallarının 1%-dən azını təşkil edir [1, 2, 5]. Yenidoğulanlarda rastgəlmə tezliyi 1-12/100.000 arasında dəyişir və erkən diaqnostikası əksər neonatal mərkəzlərdə aparılan müasir neyrovizualizasiya usulları ilə (beynin ultrasəs müayinəsi-neyrosonografiya, komputer tomoqrafiyası - KT, maqnit rezonans

tomoqrafiya-MRT, maqnit rezonans venoqrafiya) mümkündür və bu baxımdan beyin sino-venoz trombozların aşkarlanması asanlaşmışdır [6,7]. Beynəlxalq Pediatrik İnsult Tədqiqatının son nəticələri göstərir ki, uşaqlıq dövründə diaqnoz qoyulmuş bütün beyin sino-venoz trombozlarının yarısından çoxu (əvvəlcədən bildirildiyi kimi üçdə biri deyil) yenidoğulma dövrünə təsadüf edir və oğlanlarda qızlara nisbətən daha çox rast gəlinir [8, 9, 10].

Serebral venaların və venoz sinusların trombozunun inkişaf etməsinə bir sıra risk faktorları səbəb ola bilər, onların arasında əsas səbəb kimi orqanizmin hemostaz sisteminin pozulmasını göstərmək olar [1,5,10]. Hemostaz sistemi - damarlarda axan qanın maye halında qalmasını və qan damarları zədələndikdə qanaxmanın qarşısının alınmasını təmin edən bioloji bir sistemdir və bir sıra müxtəlif infeksiyon və qeyri-infeksiyon mənşəli səbəblərdən onun pozulması inkişaf edə bilər, belə ki, hazırkı pandemiya dövründə COVID-19 xəstələrinə buna tez-tez rast gəlinir [2,3,11]. Qeyd etmək lazımdır ki, 2020-ci ilin aprel ayının sonlarında bir çox ölkələrdə uşaqlar arasında SARS-CoV-2 infeksiyasına bağlı bir multisistem iltihab sindromunun-MIS-C (Multi-system Inflammatory Syndrome in Children) inkişaf etdiyi və ağır gedişə təlalik olduğu

bildirilmişdir [12]. Bu klinik mənzərənin, əsasən uşaqların COVID-19 infeksiyasını keçirdikdən 4-6 həftə sonra inkişaf etdiyi və bir çox orqanın funksiyasının, həmçinin hemostazın pozulması ilə, o cümlədən də nevroloji fəsadlarla müşayiət olunduğu görülmüşdür [13]. Bir sıra tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, yetkinlərdə sitokin fırtınası və SARS-CoV-2 infeksiyasına qarşı laxtalanma sisteminin aktivləşməsi, işemik insult və intraserebral qanaxmalara səbəb olmuşdur [14]. MIS-C olan uşaqlarda aparılan çoxsaylı tədqiqatların təhlili onlarda işemik və hemorragik serebro-vaskulyar ağırlaşmaların, eləcə də nevroloji simptomların gözlənilməz dərəcədə yüksək olduğunu (34%) aşkar etmişdir [15,16,17].

Məqələmizdə SARS-Cov2 ilə əlaqəli mult sistem iltihab sindromu inkişaf edən yenidoğulanda, parenximatöz qansızma, serebral venoz sinus trombozunun klinik mənzərəsi təsvir olunmuşdur.

Xəstə Z.M (tibb kartası-006253/764209) qız uşağı, yaşı 15 günlük, ağır vəziyyətdə klinikamıza evdən qəbul edilmişdir. Anamnezdən məlumdur ki, uşaq özəl klinikaların birində doğulub, I hamiləlik, I doğuşdandır. Həyatının üçüncü sutkasında evə yazılıb. Hazırkı hamiləlik zamanı ana SARS-CoV-2 infeksiyasına hamiləliyin 37 həftəsində yoluxub. Həl hazırda 2 gündür ki, xəstədir, yüksək qızıdırır.

Daxil olarkən vəziyyəti çox ağır olub. MSS tərəfindən davamlı qıcolmalar müşahidə olunub, ənsə əzələləri rigiddir, xəstə məcburi vəziyyət alıb, zarıyır, refleksləri alınmır, baxışları bir nöqtəyə fiksasiya olunub. Dəri örtükləri avazımış, solğun bozuntul çalarlıdır. Tənəffüsü səthidir, taxipnoe qeyd olunur. SpO2 dəyərləri normaldır. Ürək tonları karlaşıb, nəbzi aritmikdir. Qarnı yumşaqdır. Müayinə zamanı fizioloji aktlar müşahidə olunmayıb. Xəstənin vəziyyəti nəzərə alınaraq, müayinə və müalicə üçün reanimasiya şöbəsinə qəbul edilib.

Xəstəyə dərhal yardım göstərilib: qıcolma əleyhinə tədbir görülüb, küvezə yerləşdirilib, nazal O2 dəstəyi ilə izləmə başlanılıb, xəstə monitor nəzarətə alınıb, periferik damar yolu açılıb, NQZ taxılıb, sidik kisəsi kateterizasiya olunub. Dərhal baş beynin USM aparılıb-GRA DE III qanama izlənilib, beyin MRT məsləhət görülüb. Uşaqdan SARS Cov-2 yaxma alınmış, nəticəsi neqativ olub. Tam parenteral qidalanma, qıcolma əleyhinə müalicə və empirik anti-

bakterial terapiya başlanılıb, trombositlər aşağı olduğundan trombositlər kütlə köçürülüb, hematoloqun qərarına əsasən təyinatla kleksan əlavə olunub.

Dinamikada xəstənin vəziyyətində pisləşmə qeyd olunub, göz bəbəklərinin işığa reaksiyası yoxdur, SpO2 səviyyəsi aşağı düşür, xəstə sedasiya altında intubasiya olunaraq SVA-nın SİPPV rejiminə qoşulub və ventilyasiya başlanılıb- PEEP-5.5, Freq-43, İ.T-0.35, FiO2-25%. Dinamikada xəstədə A/T aşağı düşüb, oliquriya qeyd olunub, inotrop dəstək başlanılıb, anemiyanın korreksiyası məqsədilə xəstəyə eyni qrup və rezuslu Eritrositar kütlə transfuziyası aparılıb.

Aparılan intensiv terapiyaya baxmayaraq xəstənin vəziyyətində müsbət dinamika qeyd olunmayıb, müalicənin 7 günündə xəstədə kardiak arrest qeyd edilib, aparılan reanimasiya tədbirlərinə baxmayaraq bradikardiya davam edib və xəstədə exitus qeyd edilmişdir.

Aparılan laborator müayinələr: Qan qrupu; AB (IV) Rh mənfi (-)

Hemoqram: HGB-10.1 g/dl, Hct-28.4, RBC-2,8*10⁶, RDW-16.4, MCHC-35.5, MCH-35.9, MCV -101, WBC- 10.3, N- 54.1%, Limf-33.9 %, E-0.922 %, M-8.86 %, B- 0.224, PLT-37.9, PDW -18.3, PCT -0.021, MPV - 5.52

Koaquloqramma: Protrombin zamanı+ İN R-1.23, Protrombin Aktivasiyası-68.4, Protrombin zamanı-16.2, Aktiv parsial tromboplastin zamanı- 34, D-Dimer-11564 ng/ml

Vitamin B12-486, Ferritin-850.7, LDH-580,

Qan qazları: pH-7.320, pCO2-44.5, pO2-79.0, HCO3-21.6, ABE-3.3, Lac-1.7 SpO2-96.7 %

Qanın biokimyəvi müayinəsi: Şəkər-136 mg/dl, Kalium-3.4mmol/l, Natrium-141 mmol/l, Kalsium-8.5mmol/l, Maqnezium-1.75 mmol/l, ümumi zülal (qan)-5.09g/l, Albumin-3.2 g/l, Ümumi bilirubin-1.74 mkmol/l, Kreatinin - 0.4 mkmol/l, Qalıq azot (BUN)-4V, AST-109V, ALT-72V, Prokalsitonin-0.13 V, CRZ-1.73 mg/ml, TSH-5.1881V.

SARS-CoV-2 (İgM) - 0.07, SARS-CoV-2 (İgG)- 456.7

Aparılan instrumental müayinələr:

Doppler+Rəngli exokardioqrafiya: Funksional açıq incə. Botal axacaq, İAS anevrizmatik /Sekundum ASD.

Döş qəfəsinin Rentgenoqrafiyası (ön-düz proyeksiyada portative aparatda çəkilmiş): döş qəfəsi normostenikdir, qabırğaarası sahələr və onların istiqaməti dəyişməmişdir. Görünən sümüklərdə destruktiv və travmatik dəyişiklər qeyd olunmur. Nazoqastral zond qeyd olunur. Hər iki tərəfdən ağciyər sahələrinin az intensivlikli torvari kölgələnməsi qeyd olunur. Dıvararalığı və bronxətrafi limfa düyünlərinin böyüməsi qeyd olunmur. Diafraqma və sinuslar sərbəstdir.

Ürək - vəziyyəti, forması və hüdudları norma daxilindədir. İri damarlardan - aorta və arteriya pulmonalis qövsləri dəyişməmişdir.

Daxili orqanların ÜSM: Qaraciyər konturu hamardır, ölçüsü, parenxima exogenliyi, strukturu yaşa uyğundur. Qaraciyərdə yer tutan fokal patologiya izlənmir. Hepatik və portal venoz sistemi dəyişməyib, intra-və ekstrahepatik öd yolları genişlənməmişdir. Öd kisəsi ölçüsü və divarqalınlığı normaya uyğundur, daxilində nəzərə çarpan daş və ya törəmə aşkar edilmir, ümumi öd axacağı genişlənməyib.

Dalaq ölçüləri yaşa uyğundur, parenximasının exostrukturu homogenidir.

Mədəaltı vəzinin qalınlığı, exogenliyi və strukturu normaldır.

Böyrəklərin lokalizasiyası, konturu və ölçüləri yaşa uyğundur. Parenximasının qalınlığı norma daxilindədir, exoquruluşu homogenidir. Nəzərə çarpan daş və ya törəmə izlənmir. Hər iki böyrəkdə KLS genişlənməyib. Böyrəküstü vəzilərdə patologiya qeyd olunmur. Sidik kisəsinin divarqalınlığı normaldır, daxilində daş və ya törəmə aşkar edilmir.

Intraabdominal kütlə, sərbəst maye və LAP izlənmir.

Neyrosoqrafiya: Subaraxnoidal sahələr və interhemisferik məsafə norma daxilindədir, bir gəddər tərkibi heterogendir. Koronal kəsikdə yüksək dərəcəli exogen quruluşlu subependimal qanama, yan mədəciklərin frontal buynuzları, gövdəsi və oksipital buynuzları dolduran qanama qeyd olunur. Kaudotalamik sahədə solda daha böyük ölçülərdə olan qanama orta xətdən sağa doğru ~ 1 sm dislokasiya yaradır. Choroid plexus qanama fonunda aydın differensasiya olunmur.

Posterior fossada subaraxnoidal sahədə, sisitena maqnada və IV mədəcikdə pıxtı qeyd olunur. Rəngli Dopplerdə perikallosa larterdə türbulens axım qeyd olunur.

Nəticə: Beyin qanaması Grade III

Baş beyin MRT: Venoz sinusların yarım kəskin dövr trombozu və buna bağlı, bazal qanqliyalarda, talamusalarda hemorragik venoz infarkt, intraventrikular hemorragiya və hər iki beyin yarımkürə parenximasında territorial işemik insult sahələri lehinədir.

EEQ çəkildi - izoxətt qeyd edildi.

Xəstə kardioloq, uşaq nevroloqu və neyrocərrah tərəfindən konsultasiya edilmişdir. Aparılan klinik-laborator-instrumental müayinələrə əsasən xəstəyə aşağıdakı diaqnoz qoyulmuşdur: Baş beyinə diffuz qansızma Grade III. Venoz sinusların trombozu (yarım-kəskin dövr). Talamusalarda hemorragik venoz infarkt. İnaventrikular hemorragiya. Beyin yarımkürələrin parenximasında territorial işemik insult.

Aparılan müalicə: Antibakterial, antikonvulsant, antikoagulyant, simptomatik.

Beləliklə, təqdim etdiyimiz klinik müşahidə göstərir ki, keçirilən SARS-CoV-2 infeksiyası nəticəsində, yenidoğulanlarda multisistem iltihab sindromu inkişaf edə bilər və bu da öz növbəsində körpələrdə intraserebral qanaxmalara və işemik insulta səbəb olaraq ölümə gətirib çıxara bilər. Yenidoğulanlarda doğuşdan əvvəl və ya sonra qazanılmış SARS-CoV-2 infeksiyası simptomatik ola bilər, lakin körpələrdə COVID-19 xəstəliyinə qarşı immün cavab və infeksiyanın sonrakı klinik xüsusiyyətləri haqqında anlayış natamamdır və daha ətraflı müşahidələr tələb olunur. Bu günə qədər yenidoğulanlarda COVID-19 infeksiyası üçün heç bir terapiya işlənilib hazırlanmamışdır. Klinik tövsiyələr, əsasən, klinik hallar seriyasının nəticələrinə və ekspert tövsiyələrinə əsaslanır. Məqalədə təsvir olunan klinik hadisə göstərir ki, SARS-CoV-2 infeksiyası ilə əlaqəli nadir və ağır bir fəsadları olan serebral venoz sinusların trombozu xüsusilə neonatal dövrdə klinisist üçün diaqnostika və müalicədə əlavə çətinliklər yaradır. COVID-19 olan körpələrin idarə olunmasına dair əlavə tədqiqatlara ehtiyac var. Onların az kütləli və vaxtından əvvəl doğulan körpələrə tətbiqi mübahisəlidir. Belə ki, SARS-CoV-2 infeksiyasına yoluxmuş analardan doğulan yenidoğulanlar multisistem iltihab sindromunun inkişafı baxımından daim diqqət və nəzarətdə saxlanılmalıdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P.664–670. PMID:14976332. doi:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
2. Максимова М.Ю. , Дубовицкая Ю.И. , Брюхов В.В. , Кротенкова М.В. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов «РМЖ» №21 от 24.10.2017 стр.1595-1601.
3. Mohamad Abdalkader, Shamsh P Shaikh, James E Siegler, Anna M Cervantes-Arslanian and et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature / *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jun;30(6):105733
4. Yasemin Dinç, Gizem Güllü, Bahattin Hakyemez, Mustafa Bakar. Juxtacortical Hemorrhage in Cerebral Venous Thrombosis: Cashew Nut Sign. *Turk J Neurol* 2021;27:349-350, p.349
5. Ezgi Sezer Eryildiz Atilla Ozcan Ozdemir. Clinical Features of Cerebral Venous Sinus Thrombosis/Serebral Venoz Sinus Trombozunun Klinik Ozellikleri. *Turkish Journal of Neurology*, Vol. 23, Issue 3, 2017
6. Yang YK, Chan AKC, Callen DJA, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic. *Pediatrics*. 2010;126(3):e693–e700.
7. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke*. 2010;41:1382–1388.
8. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol*. 2010;67:590–599.
9. Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, et al. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol*. 2008;39:155–161.
10. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, et al. for the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1145–1150.
11. Cursi, L.; CaloCarducci, F.I.; Chiurciu, S.; Romani, L.; Stoppa, F.; Lucignani, G.; Russo, C.; Longo, D.; Perno, C.F.; Cecchetti, C.; et al. Severe COVID-19 Complicated by Cerebral Venous Thrombosis in a Newborn Successfully Treated with Remdesivir, Glucocorticoids, and Hyperimmune Plasma. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 13201. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413201>.
12. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *NeurolSci* 2020; 41: 1667–71.
13. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 999–1006.
14. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, et al. The looming storm: blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev* 2020; published online Aug 18. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>.
15. Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J NeurolSci* 2020; 418: 117096.
16. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y и др. (2020) Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5 (3): 279–284.
17. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, Borhani-Haghighi A, Rahimian N, Baharvahdat H et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series *J Neurol Sci*. 2020; 419:117183.

РЕЗЮМЕ

Тромбозцеребральных венозных синусов, связанный с SARS-CoV-2

Асадова С.И.¹, Рагимова Н.Д.², Гасымова Е.А.²

Центральная клиника¹

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К.Я.Фараджевой²

Ключевые слова: новорожденный, мультисистемный воспалительный синдром, тромбоз церебрального венозного синуса.

Венозный тромбоз-патологическое состояние, при котором в результате образования внутрисосудистого тромба резко прерывается или ограничивается кровотоки в тканях. Ряд исследований показал, что у взрослых активация системы свертывания крови на фоне цитокинового шторма вследствие SARS-CoV-2, приводила к ишемическому инсульту и внутричерепным кровоизлияниям. Анализ многочисленных исследований у детей с системным воспалительным синдромом выявил неожиданно высокую частоту развития у них ишемических и геморрагических цереброваскулярных осложнений. В нашей статье описана клиническая картина паренхиматозного кровоизлияния, а также тромбоза церебральных венозных синусов у новорожденного, который развился в результате мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-Cov2.

SUMMARY

SARS-CoV-2-associated venous cerebral sinus Thrombosis

Asadova S.I.¹, Rahimova N.J.², Gasimova Y.A.²

Central Hospital¹

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova²

Key words: newborn, multisystem inflammatory syndrome, cerebral venous sinus thrombosis.

Venous thrombosis is a pathological condition in which, as a result of the formation of an intravascular thrombus, the blood flow in the tissues is abruptly interrupted or limited. A number of studies have shown that in adults, activation of the blood coagulation system against the background of a cytokine storm due to SARS-CoV-2 led to ischemic stroke and intracranial hemorrhage. An analysis of numerous studies in children with systemic inflammatory syndrome revealed an unexpectedly high incidence of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular complications in them. Our article describes the clinical picture of parenchymal hemorrhage, as well as thrombosis of the cerebral venous sinuses in a newborn, which developed as a result of a multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-Cov2.

Rəhimova Nailə Cəlil qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: rahimova_nailya@mail.ru

Redaksiyaya daxil olub:08.04.2022

Çapa tövsiyə olunub: 22.04.2022.