

Received: 18 August 2022 / Accepted: 08 October 2022 / Published online: 31 December 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.6.002

УДК 616.831-002.4-036.88 : 578.834.1

СЛУЧАЙ ФАТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВЕРОЯТНОЙ SARS-CoV-2

Динара С. Альжанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2674-6778>

Алия А. Иманова², <https://orcid.org/0000-0002-4668-8467>

Фариза М. Садыкова², <https://orcid.org/0000-0003-4183-6085>

Эльвира Ж. Танирханова², <https://orcid.org/0000-0002-7127-6341>

¹ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Городская многопрофильная больница №2, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение. Клинические исследования в период эпидемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 подтверждают не только нейротропное поражение центральной нервной системы, но и сложные иммуноопосредованные неврологические осложнения COVID 19 одним из которых является острая некротизирующая энцефалопатия.

Цель исследования. Представление клинического случая острой фатальной некротизирующей энцефалопатии, возникшей на фоне тяжелой респираторной инфекции, вероятно обусловленной вирусом SARS-CoV-2.

Методы исследования. Ретроспективный анализ истории болезни, интерпретация клинико-лабораторных данных, нейровизуализационных исследований и результатов аутопсии у пациента 22 лет с развившимся фатальным неврологическим осложнением респираторной инфекции, протекающей с двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией.

Выводы. Характерные изменения в легких по типу «матового стекла» дали возможность предположить новую коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2, несмотря на отрицательный результат ПЦР на РНК вируса в мазке из носоглотки и спинномозговой жидкости. Быстрое нарастание очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, диффузные изменения и отек вещества головного мозга по данным компьютерной томографии и впоследствии по результатам аутопсии, признаки системного воспаления и изменения в коагулирующей системе крови подтверждали изменения характерные для «цитокинового шторма» и ДВС синдрома, развивающегося на фоне системного эндотелиита при COVID 19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID 19, острая некротизирующая энцефалопатия, цитокиновый шторм.

Abstract

A CASE OF FATAL ACUTE NECROTISING ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH PROBABLE SARS-CoV-2

Dinara S. Alzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2674-6778>

Aliya A. Imanova², <https://orcid.org/0000-0002-4668-8467>

Fariza M. Sadykova², <https://orcid.org/0000-0003-4183-6085>

Elvira Zh. Tanirkhanova², <https://orcid.org/0000-0002-7127-6341>

¹ NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Multifunctional City Hospital №2, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Clinical studies during the epidemic of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus confirm not only neurotropic damage to the central nervous system, but also complex immune-mediated neurological complications of COVID 19, one of which is acute necrotizing encephalopathy.

Purpose of the study. Presentation of a clinical case of acute fatal necrotizing encephalopathy resulting from a severe respiratory infection probably caused by the SARS-CoV-2 virus.

Research methods. Retrospective analysis of the medical history, interpretation of clinical and laboratory data, neuroimaging studies and autopsy results in a 22-year-old patient with a fatal neurological complication of a respiratory infection that occurs with bilateral polysegmental interstitial pneumonia.

Conclusions. Characteristic ground-glass lung changes suggested a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, despite a negative PCR result for virus RNA in a nasopharyngeal and cerebrospinal fluid swab. The rapid increase in focal and cerebral neurological symptoms, diffuse changes and edema of the brain substance according to CT scan and subsequently according to the results of autopsy, signs of systemic inflammation and changes in the coagulating blood system confirmed the changes characteristic of the "cytokine storm" and DIC syndrome developing against the background of systemic endothelitis in COVID 19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID 19, acute necrotizing encephalopathy, cytokine storm.

Түйіндеме

ЫҚТИМАЛ SARS-CoV-2-МЕН БАЙЛАНЫСТЫ ӨЛІМГЕ СОҚТЫРАТЫН ЖІТІ НЕКРОТИЗДІ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ЖАҒДАЙЫ**Динара С. Әлжанова¹**, <https://orcid.org/0000-0003-2674-6778>**Алия А. Иманова²**, <https://orcid.org/0000-0002-4668-8467>**Фариза М. Садықова²**, <https://orcid.org/0000-0003-4183-6085>**Эльвира Ж. Танирханова²**, <https://orcid.org/0000-0002-7127-6341>¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы² №2 көпбейінді қалалық аурухана, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. SARS-CoV-2 вирусы тудырған жаңа коронавирустық инфекция эпидемиясы кезіндегі клиникалық зерттеулер орталық жүйке жүйесінің нейротропты зақымдануын ғана емес, сонымен қатар COVID 19-ның күрделі иммундық неврологиялық асқынуларын растайды, олардың бірі жедел некроздаушы энцефалопатия.

Зерттеу мақсаты. SARS-CoV-2 вирусынан туындаған ауыр респираторлық инфекцияның фонында пайда болған жедел өлімге әкелетін некроздаушы энцефалопатияның клиникалық жағдайының презентациясы.

Зерттеу әдістері. Екі жақты полисегментальды интерстициальды пневмониямен болатын респираторлық инфекцияның өлімге әкелетін неврологиялық асқынуы бар 22 жастағы науқастың ауру тарихын ретроспективті талдау, клиникалық және зертханалық деректерді талдау, нейровизуалды зерттеу және аутопсия нәтижелері талдау.

Қорытындылар. Өкпенің ұнтақталған шыны тәрізді өзгерістері мұрын-жұтқыншақ және жұлын сұйықтығы жағындысындағы вирус РНҚ үшін ПТР теріс нәтижесіне қарамастан, SARS-CoV-2 вирусы тудырған жаңа коронавирустық инфекцияны көрсетті. Фокальды және жалпы ми неврологиялық симптомдардың жылдам өсуі, компьютерлік томография бойынша ми затының диффузды өзгерістері мен ісінуі және кейіннен аутопсия нәтижелері бойынша, жүйелі қабыну белгілері және коагуляциялық қан жүйесіндегі өзгерістер «цитокиндік дауылға» және COVID 19 жүйелі эндотелит фонында дамиды ДВС синдромына тән өзгерістерді растады.

Түйінді сөздер: SARS-CoV-2, COVID 19, жедел некроздаушы энцефалопатия, цитокиндік дауыл.

Библиографическая ссылка:

Алжанова Д.С., Иманова А.А., Садықова Ф.М., Танирханова Э.Ж. Случай фатальной острой некротизирующей энцефалопатии, ассоциированной с вероятной SARS-CoV-2 // Наука и Здравоохранение. 2022. 6 (Т.24). С. 13-19. doi 10.34689/SH.2022.24.6.002

Alzhanova D.S., Imanova A.A., Sadykova F.M., Tanirkhanova E.Zh. A case of fatal acute necrotising encephalopathy associated with probable SARS-CoV-2 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 6, pp. 13-19. doi 10.34689/SH.2022.24.6.002

Алжанова Д.С., Иманова А.А., Садықова Ф.М., Танирханова Э.Ж. Ықтимал SARS-CoV-2-мен байланысты өлімге соқтыратын жіті некротизді энцефалопатия жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 6 (Т.24). Б. 13-19. doi 10.34689/SH.2022.24.6.002

Введение

Клинические исследования в период эпидемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 свидетельствуют о полиморфизме патофизиологических и клинических проявлений COVID 19 с высокой частотой неблагоприятных, подчас фатальных осложнений со стороны различных органов и систем.

С началом пандемии более чем у 70 % заболевших стали регистрироваться неврологические симптомы различной степени выраженности, свидетельствующие о вовлеченности разных отделов центральной и периферической нервной системы [1]. Вирус определенно может преодолевать гематоэнцефалический барьер, и доказательством тому служит выявление его генетического материала в цереброспинальной жидкости [2].

Обсуждается несколько патогенетических механизмов повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при COVID 19. В частности, прямое вирусное повреждение в

результате трансинаптического проникновения вируса из обонятельного эпителия или через системный кровоток путем проникновения в ЦНС с помощью эндотелиальных рецепторов ACE2, экспрессируемых в сосудах головного мозга [3,4,5]. Также возможен нейрональный путь, когда вирус мигрирует из зараженных сенсорных или двигательных нервных окончаний путем ретроградного или антероградного аксонального транспорта [3,6,7]. Тяжелые последствия для ЦНС связаны с воспалительно-опосредованным поражением на фоне системной воспалительной реакции, именуемой цитокиновым штормом. Известно, что провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера и облегчают проникновение вируса в ЦНС. Помимо этого, определенное значение в патогенезе играют нарушения мозговой перфузии, связанной с эндотелиитом, тромботической травмой и гипоксемией, обусловленной нарушением альвеолярного газообмена [6,8,9].

Одним из наиболее серьезных, нередко фатальных осложнений вирусных инфекций является острая некротизирующая энцефалопатия (ОНЭ). Имеется несколько сообщений о возникновении ОНЭ на фоне новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [10,11,12,13].

Цель исследования. Представление клинического случая острой фатальной некротизирующей энцефалопатии, возникшей на фоне тяжелой респираторной инфекции, вероятно обусловленной вирусом SARS-CoV-2.

Методы исследования. Ретроспективный анализ истории болезни. Клиническая интерпретация жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного соматического и неврологического статуса, динамической оценки лабораторных показателей крови и спинномозговой жидкости, данных нейровизуализации и результатов аутопсии.

Описание клинического случая.

Мужчина 22 лет поступил в отделение неврологии 18.05.2021 г. с жалобой на заторможенность, головные боли, быстро прогрессирующую слабость в левых конечностях. Общесоматический статус, температура тела и гемодинамические показатели были в пределах нормы.

В неврологическом статусе при поступлении уровень сознания по шкале ком Глазго 13 баллов, наблюдались когнитивные нарушения в виде дезориентации во времени и пространстве, замедленности мышления и речи, снижения критики к состоянию. Отмечались левосторонний глубокий гемипарез (1/5), с спастическим гипертономусом слева, диффузное повышение сухожильных рефлексов с преобладанием слева и левосторонними патологическими стопными знаками. В правых конечностях мышечная сила была умеренно снижена (4/5) Также наблюдались левосторонняя гемигипестезия и недержание мочи.

Результаты ПЦР исследования мазка из носоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2 были отрицательные (18.05.2021).

Результаты исследования спинномозговой жидкости не выявили плеоцитоза и повышения белка.

Анализ диквора (19.05.2022): прозрачная, цвет-светло-желтый, эритроциты выщелоченные 11-22 в поле зрения, ксантохромия +, после центрифугирования бесцветная, цитоз 1-2 клеток в 1 мкл, белок 0,033 г/л, эритроциты свежие 1-4 в поле зрения, глюкоза 2,93 ммоль/л, рН 8,0, удельный вес 1010, хлориды 111,7 ммоль/л.

Посев ликвора на бактериальную патологическую микрофлору не дал роста. ПЦР исследование ликвора на РНК вируса SARS-CoV-2 также было отрицательным. Анализ крови на ВИЧ и микрореакция-отрицательно.

При проведении компьютерной томографии головного мозга не выявлено очаговых изменений в структурах головного мозга. МРТ исследование было невозможно по причине наличия металлического инородного тела в ретроорбитальной клетчатке слева (в результате давнего огнестрельного ранения).

Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения (21.05.2021) не выявляет патологических изменений.

Общие и биохимические анализы крови на момент поступления также не выявили существенных отклонений от нормы.

Общий анализ крови (18.05.2021): PCT (тромбокрит): 0,27%, HGB (гемоглобин): 125 г/л, RBC (эритроциты) $4,59 \cdot 10^9/\text{л}$, HCT (гематокрит) - 38,0%, PLT (тромбоциты) - $265 \cdot 10^9/\text{л}$, WBC (лейкоциты) - $9,01 \cdot 10^9/\text{л}$, цветной показатель 0,8, MCV (средний объем эритроцита) 82,8 fL, MCH (среднее содержание Hb в эритроците) 27,2 pg, MCHC (средняя концентрация Hb в эритроците) 32,9, нейтрофилы $5,50 \cdot 10^9/\text{л}$ (61,0%), лимфоциты $2,45 \cdot 10^9/\text{л}$ (27,2%), моноциты $0,97 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,8%), эозинофилы $0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,8%), базофилы $0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,2%),

RDW-SD (стандартное отклонение)-41,1%, RDW-CV (коэффициент вариации) - 13,9, PDW (индекс распределения тромбоцитов по объему) - 12,1, MPV (средний объем тромбоцитов) 10.1 fL, P-LCR (отношение крупных тромбоцитов к общему количеству) 26,1.

Коагулограмма (18.05.2021): фибриноген 2,59 г/л, протромбиновое время 13,80 SEC, протромбиновый индекс 74,42%, МНО - 1,30 SEC, АЧТВ - 27,60 SEC, D-dimer- 74,97 нг/мл.

Биохимический анализ крови (18.05.2021): Аспартатаминотрансфераза (АСТ)-65,11 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ)-25,36 ед/л, билирубин общий-3,61 ммоль/л, мочевина 3,90 ммоль/л, креатинин- 66,29 мкмоль/л, глюкоза- 5,29 ммоль/л, общий белок-66,95 г/л, амилаза общая 45,96 ед/л., С реактивный белок (количественно): 0,51 мг/л., натрий-133,0 ммоль/л, калий 4,06 ммоль/л.

В течение 10 суток пребывания больного в стационаре, состояние прогрессивно ухудшается. Нарастают явления интоксикации, появляются лихорадка от субфебрильных цифр до $38,4^{\circ}$, усугубляется общая слабость, астения, сознание угнетено до сопора, по шкале ком Глазго-9 баллов. Усиливается слабость в левых конечностях до плегии, парез в правых конечностях также нарастает (2/5), усиливается спастичность.

Появляются воспалительные изменения в анализах крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анемия, тромбоцитопения.

Общий анализ крови (30.05.2021): PCT (тромбокрит): 0,18%, HGB (гемоглобин): 88 г/л, RBC (эритроциты) $3,22 \cdot 10^9/\text{л}$, HCT (гематокрит) - 26,6 %, PLT (тромбоциты) - $164 \cdot 10^9/\text{л}$, WBC (лейкоциты) - $10,26 \cdot 10^9/\text{л}$, цветной показатель 0,8, MCV (средний объем эритроцита) 82,6 fL, MCH (среднее содержание Hb в эритроците) 27,3 pg, MCHC (средняя концентрация Hb в эритроците) 33,1, нейтрофилы $9,37 \cdot 10^9/\text{л}$ (91,3%), лимфоциты $0,44 \cdot 10^9/\text{л}$ (4%), моноциты $0,97 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,8%), эозинофилы $0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,1%), базофилы $0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,1%), сегментоядерные - 78%, палочкоядерные - 14%, RDW-SD (стандартное отклонение) - 43,0 %, RDW-CV (коэффициент вариации) - 14,9, PDW (индекс распределения тромбоцитов по объему) - 13,7, MPV (средний объем тромбоцитов) 11,2 fL, P-LCR (отношение крупных тромбоцитов к общему количеству) 34,2.

В коагулограмме регистрируются патологические изменения в виде нарастания фибриногена и D-dimer.

Коагулограмма (30.05.2021): фибриноген 7,74 г/л, протромбиновое время 18,00 SEC, протромбиновый индекс 50,01%, МНО-1,72 SEC, АЧТВ- 30,20 SEC, D-dimer- 638,8 нг/мл.

Биохимический анализ крови (31.05.2021) регистрирует значительное повышение С реактивного белка и мочевины, умеренную гипергликемию: мочевина 7,11 ммоль/л, глюкоза - 7,15 ммоль/л, общий белок-55,43 г/л, С реактивный белок (количественно): 37,01 мг/л. Остальные биохимические показатели без существенных изменений.

Повторные ПЦР мазка из носоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2 были отрицательные (24.05.2021, 28.05.2021).

Диагноз сепсиса не был подтвержден по данным исследования прокальцитонина в крови (21.05.2021) - <0,10 нг/мл (повторный анализ (31.05.2021))<0,10 нг/мл.), а также отрицательными результатами посева крови на стерильность (28.05.2021).

Эхокардиография (21.05.2021): нарушения локальной и глобальной сократимости не выявлено, перикард и клапаны без особенностей, полостные размеры сердца в норме.

Повторная компьютерная томография головного мозга на 9 сутки пребывания пациента (27.05.2021) выявляет отек белого вещества правого полушария головного мозга, изменения плотности вещества мозга, более выраженные в правом полушарии, сглаженность конвекситальных борозд и сужение субарахноидальных пространств правого полушария, рисунок 1.

Повторная компьютерная томография органов грудной клетки и средостения (27.05.2021) (на 9 сутки от дня поступления) регистрирует картину инфильтративных изменений во II, VI, VIII, XI, X сегментах правого легкого и в I, II, IV, VI, VIII, IX, X сегментах левого легкого по типу «матового стекла» с участками консолидации в задне-базальных сегментах правого легкого.

Данные изменения были расценены как признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с общим объемом поражения легочной ткани по типу «матового стекла» около 15-20%, не исключается вирусной этиологии, с участком субсегментарного ателектаза VI сегмента правого легкого.

Повторное исследование спинномозговой жидкости (01.06.2021) также не выявило плеоцитоза и увеличения белка.

В связи с ухудшением состояния и усугублением нарушений сознания до комы больной был интубирован и переведен на принудительную искусственную вентиляцию легких. Принимая во внимание специфические рентгенологические изменения картины легких, больной далее ведется в отделении инфекционной реанимации с диагнозом «Коронавирусная инфекция (вероятный случай), двусторонняя полисегментарная пневмония. Острая некротизирующая энцефалопатия. Диффузный отек головного мозга».

Получал терапию:

- метилпреднизолон 1000 мг в сутки внутривенно (3дня),
- дексаметазон 8 мг в сутки внутривенно капельно (14 дней)
- маннитол -200,0 мл внутривенно (7 дней),
- антибактериальную терапию:

- цефепим -1,0 гр в сутки (5 дней),
- амикацин -500 мг 2 раза в день (5 дней)
- офлоксацин -400 мг внутривенно в сутки (7 дней),
- бета-лактамы антибактериальные препараты (пиперациллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз) 4,5 мг 3 раза в сутки (11 дней)
- 3 сеанса плазмафереза,
- эноксапарин натрия -0,4 подкожно 2 раза в день (12 дней),
- ремдессеvir 100 мг внутривенно в сутки (6 дней)

Также пациент получал интенсивную посиндромную терапию и симптоматические средства: искусственная вентиляция легких, адреномиметики, инфузионную коррекцию под контролем суточного диуреза и осмолярности, коррекцию гипонатриемии, гипокалиемии и ацидоза (гидрокарбонат натрия 4%), нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики, ингибиторы протонной помпы, нутритивную поддержку. В отделении инфекционной реанимации больной находился в про- позиции, проводились пассивная лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, смена положения тела, профилактика пролежней.

Последующие 10 дней, несмотря на интенсивную терапию, состояние прогрессивно ухудшается. Уровень сознания снижается до комы, по шкале Глазго 5 баллов. Артериальное давление с тенденцией к гипотонии, дыхание в режиме искусственной принудительной вентиляции легких. Сохранялась лихорадка до фебрильных цифр. В анализах крови отмечались нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, лимфопения, эритропения, умеренная тромбоцитопения, нарастали анемия и снижение гематокрита, существенное ускорение СОЭ.

Общий анализ крови (05.06.2021): PCT (тромбокрит): 0,19%, HGB (гемоглобин): 75 г/л, RBC (эритроциты) 2,68 *10⁹/л, HCT (гематокрит) - 22,5 %, PLT (тромбоциты) - 170 *10⁹/л, WBC (лейкоциты) - 7,31 *10⁹/л, цветной показатель 0,8, MCV (средний объем эритроцита) 84 fL, MCH (среднее содержание Hb в эритроците) 28,0 pg, MCHC (средняя концентрация Hb в эритроците) 33,3, нейтрофилы 6,12* 10⁹/л (83,8%), лимфоциты 0,44*10⁹/л (4%), моноциты 0,25*10⁹/л (4%), эозинофилы 0,04 *10⁹/л (1%), базофилы 0,01 *10⁹/л (0,1%), сегментоядерные - 72%, палочкоядерные - 11%, RDW-SD (стандартное отклонение) - 43,5 %, RDW-CV (коэффициент вариации) - 15,0, PDW (индекс распределения тромбоцитов по объему) - 12,7, MPV (средний объем тромбоцитов) 11,0 fL, P-LCR (отношение крупных тромбоцитов к общему количеству) 32,2. Скорость оседания эритроцитов 59 мм/час.

В биохимических тестах (от 05.06.2021): гипопроteinемия - снижение общего белка до 43 г/л, гипоальбуминемия до 22,3 г/л, повышение уровня печеночных трансаминаз: АЛТ до 74,17 ед/л, АСТ до 58,45 ед/л, высокие показатели С реактивного белка до 76,20 мг/дл, ферритина до 470 нг/мл.

Также были зарегистрированы изменения коагулограммы (04.06.2021): фибриноген 9,29 г/л, протромбиновое время 20,90 SEC, протромбиновый

индекс 40,77%, МНО - 2,01 SEC, АЧТВ - 33,90 SEC, D-dimer- 1257,95 нг/мл.

На КТ грудного сегмента от 03.06.2021 отмечается отрицательная динамика (в сравнении с исследованием от 27.05) в виде появления новых очагов инфильтрации по типу «матового стекла» в I, II, IV, V сегментах левого легкого, а также V сегменте правого легкого, с локальным расширением периферического отдела субсегментарного бронха. Отмечается увеличение участка консолидации легочной ткани в VI, IX сегментах правого легкого с обтурацией просвета сегментарных и

субсегментарных бронхов нижней доли правого легкого. В VI, IX сегментах левого легкого определяются участки консолидации легочной ткани с сохранением участком инфильтрации по типу «матового стекла». Общий объем поражения легочной ткани около 15%-18%.

КТ головного мозга от 03.06.2021 регистрирует отрицательную динамику (в сравнении с исследованием от 27.05) в виде нарастания отека белого вещества правого полушария, появления отека лобной и теменной доли левого полушария, дислокации срединных структур, рисунок 2.



Рисунок 1. КТ головного мозга (27.05.2021).

Отек белого вещества правого полушария плотностью до 20 едН, на аналогичных участках левого полушария плотность составляет 24 едН. Субарахноидальные пространства правого полушария в сравнении с левым сужены, конвексительные борозды сглажены.



Рисунок 2. КТ головного мозга (03.06.2021).

В сравнении с исследованием от 27.05.2021 отмечается отрицательная динамика, увеличение отека белого вещества правого полушария, появление отека белого вещества левой лобной и теменной долей. Срединные структуры мозга смещены влево на 5,4 мм. Боковые желудочки асимметричны, шириной в центральных отделах: справа 7,4 мм, слева 6,9 мм. III желудочек сужен до 1,2 мм, IV желудочек не расширен, не дислоцирован. Субарахноидальные пространства обоих полушарий сужены, конвексительные борозды сглажены.

Через 20 дней с момента поступления в отделение, на фоне прогрессирующего отека головного мозга, угнетения дыхания и сердечной деятельности больной скончался.

Патологоанатомическое исследование вещества головного мозга показало распространенную периваскулярную лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью макрофагов, выраженную дистрофию нейроцитов, кариоцитозис с образованием клеток теней и очагов коликационного некроза, множественные мелкие глиальные узелки, тромбоз мелких сосудов, плазматизация капилляров, отек и набухание вещества головного мозга с диффузной лейкомаляцией.

Кроме того, по данным аутопсии имелись признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: множественные точечные и очаговые кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, паренхиму и строму внутренних органов; стазы и сладжи эритроцитов, пристеночные, местами

обтурирующие эритроцитарно-фибриновые тромбы в просвете сосудов микроциркуляторного русла, а также паренхиматозная дистрофия внутренних органов.

Непосредственной причиной смерти явились отек и набухание вещества головного мозга с лейкомаляцией.

Выводы и обсуждение.

ОНЭ распознается как отдельное состояние с быстрым появлением неврологических симптомов, чаще всего вторичным по отношению к вирусной инфекции, такой как вирусы гриппа и герпеса [14,15,16].

Результаты МРТ, как правило, включают двусторонние изменения сигнала и симметричный некроз в центральных таламусах, иногда с геморрагическими компонентами и/или с вовлечением переднего отдела ствола мозга [10].

Несмотря на связь с вирусной инфекцией, ОНЭ обычно не считается воспалительным энцефалитом. Фактически отсутствие плеоцитоза цереброспинальной жидкости и невоспалительный характер очагов

являются одним из диагностических критериев ОНЭ. В зарегистрированных случаях подозреваемый возбудитель редко обнаруживается в спинномозговой жидкости с помощью ПЦР-анализа [17,18].

Точный патогенез ОНЭ до сих пор остается невыясненным, но, вероятнее всего, основным механизмом заболевания является «цитокиновый шторм» с поражением эндотелия мелких сосудов, при этом ОНЭ может быть одним из проявлений ДВС-синдрома [19,20].

Наш случай демонстрирует тяжелое неврологическое осложнение респираторной инфекции, протекающей с двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией. Характерные изменения в легких по типу «матового стекла» дали возможность предположить новую коронавирусную инфекцию, вызванной вирусом SARS-CoV-2, несмотря на отрицательный результат ПЦР тестирования мазка из носоглотки и спинномозговой жидкости. Быстрое нарастание очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, диффузные изменения и отек вещества головного мозга по данным компьютерной томографии свидетельствовали об острой некротизирующей энцефалопатии. Повторные исследования спинномозговой жидкости, не выявившие плеоцитоз, исключают энцефалит, но более характерны для ОНЭ.

Стойкая фебрильная лихорадка и изменения в анализах крови в виде нейтрофилеза, выраженной лимфопении, анемии, тромбоцитопении, повышенного уровня С реактивного белка, ферритина и печеночных трансаминаз характерны для системного воспаления и синдрома активации макрофагов на фоне цитокинового шторма, лежащего в основе острой некротизирующей энцефалопатии. Изменения в коагулирующей системе крови пациента в виде удлинения протромбинового времени, тромбоцитопении и резкого увеличения D-димера указывают на развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови на фоне системного поражения сосудистого эндотелия и снижения его антитромботического потенциала.

К сожалению, в нашем клиническом случае не было возможности для определения уровня интерлейкинов сыворотки крови и спинномозговой жидкости. Однако, данные аутопсии подтвердили отек и набухание вещества головного мозга с диффузной лейкомаляцией, довольно специфичные для острой некротизирующей энцефалопатии. Помимо этого, патологоанатомическое исследование обнаружило множественные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, паренхиму и строму внутренних органов; стазы и сладжи эритроцитов, пристеночные эритроцитарно-фибриновые тромбы в просвете сосудов микроциркуляторного русла. Данные изменения характерны для ДВС синдрома, развивающегося на фоне системного эндотелиита при COVID 19.

Публикации последних лет свидетельствуют не только о нейротропном поражении ЦНС при коронавирусной инфекции, но и о сложных иммуноопосредованных неврологических осложнениях COVID 19. Отрицательные результаты ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и

цереброспинальной жидкости не исключают наличие коронавирусной инфекции. Развитие тяжелых поражений мозга у пациентов с интерстициальной пневмонией и синдромом системного гипервоспаления в сочетании с ДВС синдромом дают повод предполагать COVID 19 ассоциированные осложнения, в том числе такие грозные как острая некротизирующая энцефалопатия.

Необходим дальнейший систематизированный сбор и анализ медицинских данных по неврологическим осложнениям новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Распознавание и понимание патологических механизмов повреждения нервной системы, вызванной вирусом SARS-CoV-2 важно для улучшения клинического ведения пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов : не заявлен

Вклад авторов:

Альжанова Д.С. - научное сопровождение статьи, научное руководство.

Иманова А.А., Садыкова Ф.М., Танирханова Э.Ж. - написание первоначального текста, работа с выпиской истории болезни, подготовка резюме.

Финансирование: Источников финансирования нет. Материал для данной статьи не подавался для публикации в другие издания.

Литература:

1. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses // A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*, 2021. № Jan-Feb.177(1-2). P. 51-64.
2. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study // *The Lancet Psychiatry*. 2020. №7(10). P.875–882.
3. Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W. Virus infections in the nervous system // *Cell Host Microbe*. 2013. №13(4). P.379–393.
4. Desforges M., Le Coupance A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? // *Viruses*. 2019. № Dec 20. 12(1).P.14.
5. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem. Neurosci*. 2020. № 11(7). P. 995–998.
6. Swanson P.A. 2nd, McGavern D.B. Viral diseases of the central nervous system // *Curr. Opin. Virol*. 2015. №1. P.44–54.
7. Big C., Reineck L.A., Aronoff D.M. Viral infections of the central nervous system: A case-based review // *Clin. Med. Res*. 2009. №7. P.142–146.
8. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednicky J., Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J Med Virol*. 2020. Jul. 92(7). P.699-702.

9. *Abdenmour L., Zeghal C., Deme M., Puybasset L.* Interaction brain-lungs // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2012. 31(6) e. P.101–107.
10. *Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B.* COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // *Radiology.* 2020. Aug. 296(2). P.E119-E120.
11. *Dixon L., Varley J., Gontsarova A., Mallon D., Tona F., Muir D., Luqmani A., Jenkins I.H., Nicholas R., Jones B., Everitt A.* COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020. May 26. 7(5):e. P. 789.
12. *Ziemele D., Kauke G., Skrejane K., Jaunozolina L., Karelis G.* A fatal case of COVID-19-associated acute necrotizing encephalopathy // *Eur J Neurol.* 2021. Nov; 28(11). P.3870-3872.
13. *Virhammar J., Kumlien E., Fällmar D., Frithiof R., Jackmann S., Sköld M.K., Kadir M., Frick J., Lindeberg J., Olivero-Reinius H., Ryttefors M., Cunningham J.L., Wikström J., Grabowska A., Bondeson K., Bergquist J., Zetterberg H., Rostami E.* Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid // *Neurology.* 2020. Sep 8;95(10). P.445-449.
14. *Wang H.S., Huang S.C.* Acute necrotizing encephalopathy of childhood // *Chang Gung Medical Journal.* 2001. №24 (1). P.1–10.
15. *Mariotti P., Iorio R., Frisullo G., et al.* Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A (H1N1) virus infection // *Annals of Neurology.* 2010. №68(1). P. 111–114.
16. *Hoshino A., Saitoh M., Oka A., et al.* Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes // *Brain and Development.* 2012. № 34(5). P.337–343.
17. *Mizuguchi M.* Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan // *Brain Dev.* 1997. № Mar. 19(2). P.81-92.
18. *Wong A.M., Simon E.M., Zimmerman R.A., Wang H.S., Toh C.H., Ng S.H.* Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome // *Am J Neuroradiol.* 2006. № 27. P. 1919–1923.
19. *Kansagra S.M., Gallentine W.B.* Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy // *Pediatric Neurology.* 2011. № 45(6). P. 400–402.
20. *Akiyoshi K., Hamada Y., Yamada H., Kojo M., Izumi T.* Acute necrotizing encephalopathy associated with hemophagocytic syndrome // *Pediatric Neurology.* 2006. №34(4). P.315–318.

Контактная информация:

Альжанова Динара Сагындыковна - Доцент кафедры неврологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. I. Есенберлина 38, кв.9.

e-mail: dinara.alzhanowa@yandex.ru

Телефон: +77013737768