

О.М. Радченко, Н.С. Бек

Львівський національний медичний
університет імені Данила ГалицькогоУДК: 616.13/.16-002-039.54-
02:616.98:578.834.1

СИСТЕМНИЙ ВАСКУЛІТ ЯК ПРОЯВ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

Резюме. Вірус SARS-CoV-2 має тропність до ендотеліоцитів, що зумовлює різноманітні клінічні прояви. Системне запалення ендотелію призводить до зсідання крові в судинах. У літературі описано близько сотні випадків системних васкулітів як проявів COVID-19, що проявлялись ішемічно-некротичними змінами в кінцівках/пальцях, нервовій системі, кишках, сітківці ока, висипаннями на шкірі, а також інфарктами міокарда та інфарктами/інсультами мозку. Найбільш частим судинним проявом COVID-19 є синдром, подібний до хвороби Кавасакі (Kawasaki-like syndrome). Це ілюструється клінічним випадком.

Ключові слова: системний васкуліт, COVID-19, прояви, клінічний випадок.

Реальністю нашого життя є те, що ми тепер постійно будемо співіснувати з гострими та хронічними проявами вірусної ковід-інфекції, що викликає потреби підвищення обізнаності лікарів із цією проблемою. Змінюючи імунну реактивність та системну регуляцію на клітинному рівні, вірус призводить до запалення судин — васкулітів і васкулопатій, що може відігравати патогенетичну роль у постковідних станах, викликаючи важкі наслідки з множинними тромбозами [1, 2]. Зв'язки васкулітів із ковідом доведені через виявлення рецепторів до ангіотензин-конвертуючого ферменту 2 у васкулатурі, у літературі описані клінічні прояви васкуліту, подібного до хвороби Кавасакі, та ознаки ендотеліального ураження в усіх пацієнтів із фатальними випадками COVID-19 [3].

З метою вивчення зв'язків ковід-інфекції з ураженням судин і виникненням системних васкулітів проведено огляд літератури в базі Pubmed (ключові слова: «COVID-19 and systemic vasculitis»), де знайдено понад 300 джерел із цієї проблеми; до огляду не включені питання вакцинальних та поствакцинальних васкулітів, що ілюстровано власним клінічним спостереженням.

Результати та обговорення

Вірус SARS-CoV-2 має тропність насамперед до пневмоцитів, імунних клітин та ендотеліоцитів [4], що зумовлює множинні клінічні прояви. Практично в усіх хворих на COVID-19 виникає системне запалення ендотелію, що призводить до прискореного неконтрольованого зсідання крові в кровоносних судинах [5, 6], може відбуватись

генералізовано чи локально, зумовлюючи різноманітність клінічної симптоматики [1, 2]. Під час біопсії були виявлені множинні мікросудинні тромбози в артеріях і артеріолах, венах, венулах та капілярах унаслідок лімфоцитарного ендотеліиту й апоптозу [7]. Важливо, що вірусні ураження судин виявляються навіть без проникнення вірусу в клітини ендотелію внаслідок каскаду реакцій запалення та апоптозу [8], метаболічних змін, надмірного окисного стресу, гіперпродукції хемокінів, цитокінів та інших ендотоксинів [9].

На сьогодні в науковій літературі описано близько сотні випадків системних васкулітів як проявів інфекції COVID-19, які проявлялись ішемічно-некротичними змінами в кінцівках/пальцях, нервовій системі, кишках, сітківці ока, висипаннями на шкірі, а також інфарктами міокарда та інфарктами/інсультами мозку [5, 10]. У двох пацієнтів діагностовано лейкоцитокластичний васкуліт, а лімфоцитарний васкуліт, що проявлявся ураженнями шкіри пальців та стоп, частіше спостерігався в дітей і підлітків; біопсія в цих випадках показувала наявність дерматиту та судинної дегенерації базального епідермального шару, а запальний інфільтрат містив зрілі Т-лімфоцити з перевагою хелперів [11].

Найбільш частим судинним проявом COVID-19 вважається синдром, подібний до хвороби Кавасакі (Kawasaki-like syndrome), який виникає внаслідок надмірної Т- та В-імунної відповіді на вірусну інфекцію на тлі зменшення загальної кількості лімфоцитів і зростання моноцитів, які секретують цитотоксичні цитокіни і можуть викликати так

© О.М. Радченко, Н.С. Бек

званий цитокиновий шторм [12]. Науковці вважають, що він виникає через стимуляцію генів інтерферонів, що запускається дією аспірину та доведеного введення імуноглобулінів, однак цей механізм не може пояснити усіх описаних випадків. Кавасакі-подібний синдром є класичним проявом токсичного шоку з мультисистемним запаленням, переважно трапляється в дитячому чи підлітковому віці [13, 14], хоча описаний випадок хвороби Кавасакі і в дорослого пацієнта східно-азійського походження, у якого вона проявлялася утворенням коронарних аневризм [15].

Тут слід ще раз згадати Томісаку Кавасакі — японського практика-педіатра, який помер у липні 2020 року у віці 95 років саме від ускладнень ковіду (рис. 1), і нагадати критерії хвороби Кавасакі, що на сьогодні вважається типовим проявом ковідного системного васкуліту: 1) двобічна кон'юнктивальна ін'єкція; 2) зміни на губах або в порожнині рота («малиновий/полуничний» язик, еритема або тріщини на губах, ін'єкованість слизової порожнини рота і глотки); 3) поліморфна екзантема на тулубі без пухирців або кірочок; 4) гостра негнійна шийна лімфаденопатія (діаметр лімфатичного вузла >1,5 см); 5) зміни на кінцівках (еритема долонь/стоп, щільний набряк кистей/стоп на 3-5-й день хвороби, лущення шкіри на кінчиках пальців на 2-3-му тижні). Для діагнозу хвороби Кавасакі необхідна наявність гарячки понад 5 днів і будь-які чотири зазначені критерії.

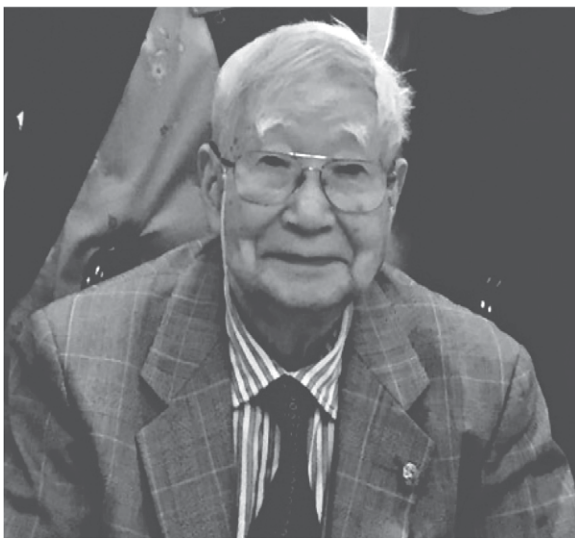


Рис. 1. Томісаку Кавасакі — японський практик-педіатр (1925-2020)

Лікування усіх системних васкулітів є тривалим наполегливим процесом, який має здійснюватись під наглядом не лише лікаря загальної практики — сімейної медицини чи терапевта, а й ревматолога та імунолога. Пацієнти з активною фазою системних васкулітів підлягають стаціонарному лікуванню. Протоколи лікування ковідних системних васкулітів продовжують вдосконалюватись,

однак основні принципи залишаються незмінними — пригнічення системної імунної відповіді та надмірного запалення (імуносупресори й цитостатики, амінохінолінові препарати), зменшення активності запалення (глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні препарати), сучасні потужні антикоагулянти для запобігання тромбозам [16], прицільне пригнічення імунних реакцій моноклональними антитілами, симптоматичне та допоміжне лікування [17].

Для ілюстрації системного васкуліту як прояву COVID-19 наводимо **клінічний випадок**. Пацієнт 63 р. у жовтні 2020 р. лікувався стаціонарно з діагнозом: Позалікарняна двобічна вірусна пневмонія SARS-CoV-2, ДНІ; ІХС, атеросклеротичний коронарокардіосклероз, стан після аортокоронарного шунтування (2017), артеріальна гіпертензія 2-го ст.; СН ІІ ФК; цукровий діабет 2-го типу в стадії субкомпенсації; геморагічний васкуліт, легкий перебіг. Сатурація кисню була в межах норми, індекс маси тіла 23,5 кг/м² (норма). Постійно отримує конкор, раміприл, аспірин, квестор, форксіа, глюкофаж, новонорм. Уперше звернувся до лікаря з приводу геморагічних висипань, які в динаміці наведені на рис. 2. Під час обстеження виявлено позалікарняну двобічну вірусну пневмонію. Комп'ютерна томографія (10.10.2020): у паренхімі обох легень визначаються необширні зони зниженої пневматизації легеневої тканини за типом матового скла, ділянки пневмофіброзу в нижньобазальних відділах правої легені; просвіти трахеї, головних сегментарних бронхів збережені, плевральні порожнини вільні, органи середостіння не зміщені, контури судин чіткі, патологічних утворів у судинах не виявлено; дегенеративні зміни грудного відділу хребта; аортокоронарокальциноз. Висновок: КТ-ознаки двобічної вірусної пневмонії, характерні для COVID-19, ураження 15-20% паренхіми легень. Особливістю цього клінічного випадку було те, що пацієнт звернувся до лікаря саме через геморагічні висипання, тоді як ковід-асоційована пневмонія була діагностована в процесі обстеження.

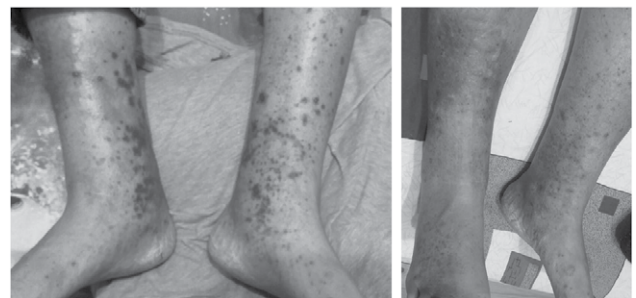


Рис. 2. Динаміка геморагічних висипань з утворенням пігментації через 2 тижні в пацієнта 63 р. із геморагічним васкулітом як проявом COVID-19

Висновки

Системні васкуліти характеризуються мульти-синдромністю, а в сучасних умовах можуть бути проявами інфекції COVID-19, частіше в молодих пацієнтів, у яких можуть перебігати подібно до хвороби Кавасакі (Kawasaki-like syndrome); за

умов підозри на системний васкуліт особливу увагу слід звертати на специфічну імунну діагностику інфекції COVID-19 та самого системного васкуліту; кожного пацієнта із системним васкулітом необхідно націлювати на наполегливу тривалу терапію. Це ілюструється клінічним випадком.

Список використаної літератури

1. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293.
2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM [et al.] Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;S0049-3848(20):30157-30162.
3. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;cvaa 230. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
4. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
5. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54-67.
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
7. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020.
8. Sharma A, Garcia G, Arumugawami V, Svendsen CN. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.21.051912.
9. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A [et al.] An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-1778.
11. Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:419-423.
12. Kaniakakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic («COVID TOES»): histologic, immunofluorescence and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am. Acad. Dermatol*. 2020. doi:10.1016/j.jaad. 2020.05.145.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A [et al.]. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
14. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
15. Zazoulina J, Cheung CC, Hurlburt A, Chahal D, Wong S. A case of adult-onset Kawasaki Disease shock syndrome complicated by coronary aneurysms. *CJC Open*. 2019;1:206-20.
16. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149.
17. Hoffman GS, Weyand CM, Langford CA [et al.]. *Inflammatory diseases of blood vessels. Second edition*. L.: Blackwell Publishing Ltd., 2012:567.

SYSTEMIC VASCULITIS AS A MANIFESTATION OF COVID-19 INFECTION

O.M. Radchenko, N.S. Bek

Abstract

The SARS-CoV-2 virus has a tropism for endotheliocytes, and it causes various clinical manifestations. Systemic inflammation of the endothelium leads to blood clotting in the vessels. In the literature, about a hundred cases of systemic vasculitis are described as manifestations of COVID-19. These cases were manifested by ischemic and necrotic changes in the limbs/fingers, nervous system, intestines, and retina, skin rashes, as well as myocardial infarctions and brain infarctions/strokes. The most frequent vascular manifestation of COVID-19 is Kawasaki-like syndrome. It is illustrated here by a clinical case.

Keywords: systemic vasculitis, COVID-19, manifestations, clinical case.