



ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ



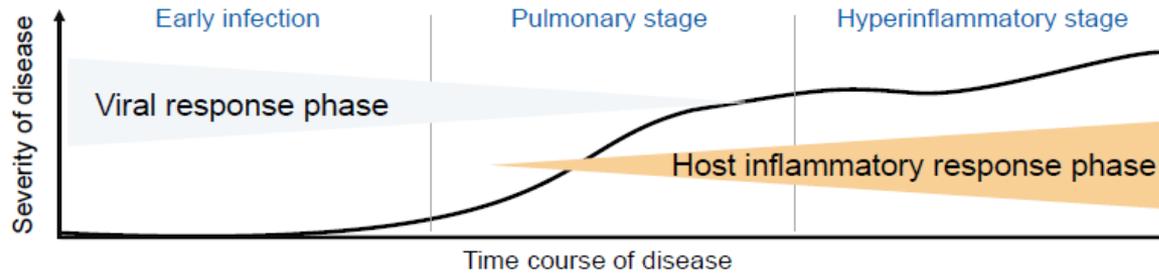
Параревматические проявления инфекции COVID-19

**Д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии
Санкт-Петербургского государственного педиатрического
медицинского университета Костик М.М.**

Основные параревматические проявления инфекции, вызванные вирусом COVID-19.

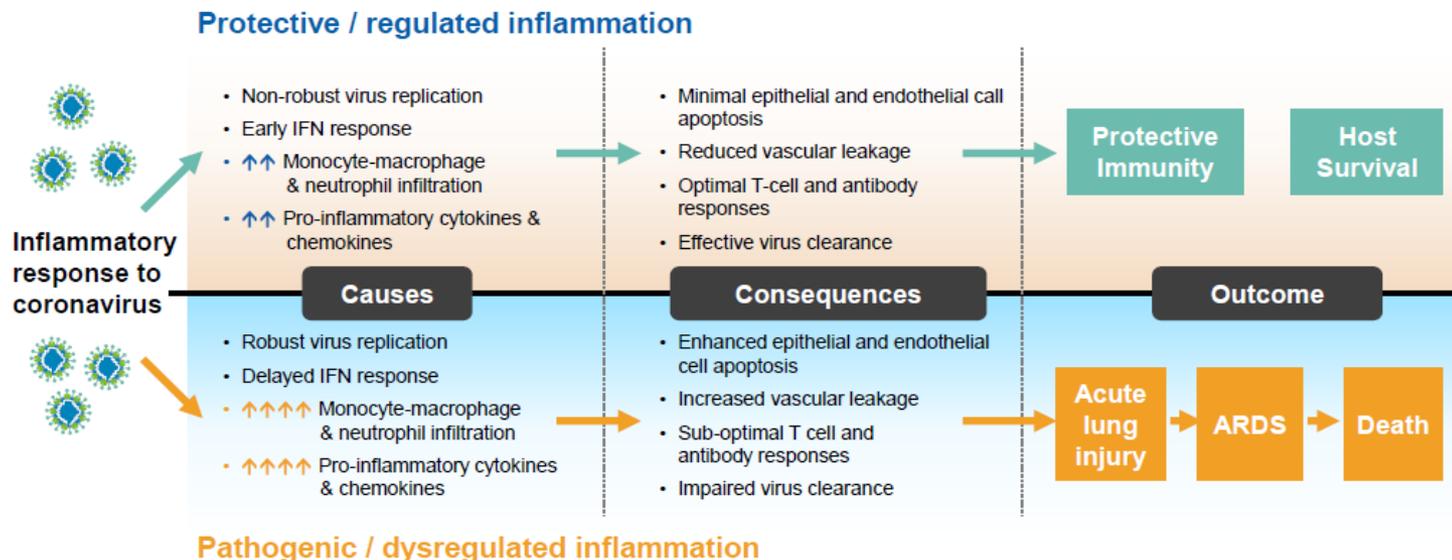
1. Цитокиновый шторм (вирус-ассоциированный гемофагоцитирующий лимфогистиоцитоз)
2. Острый респираторный дистресс-синдром
3. Кавасаки-подобный синдром
4. Васкулит/васкулопатия, ассоциированная с вирусом COVID-19

SARS-CoV-2 infection induces a two-phased immune response

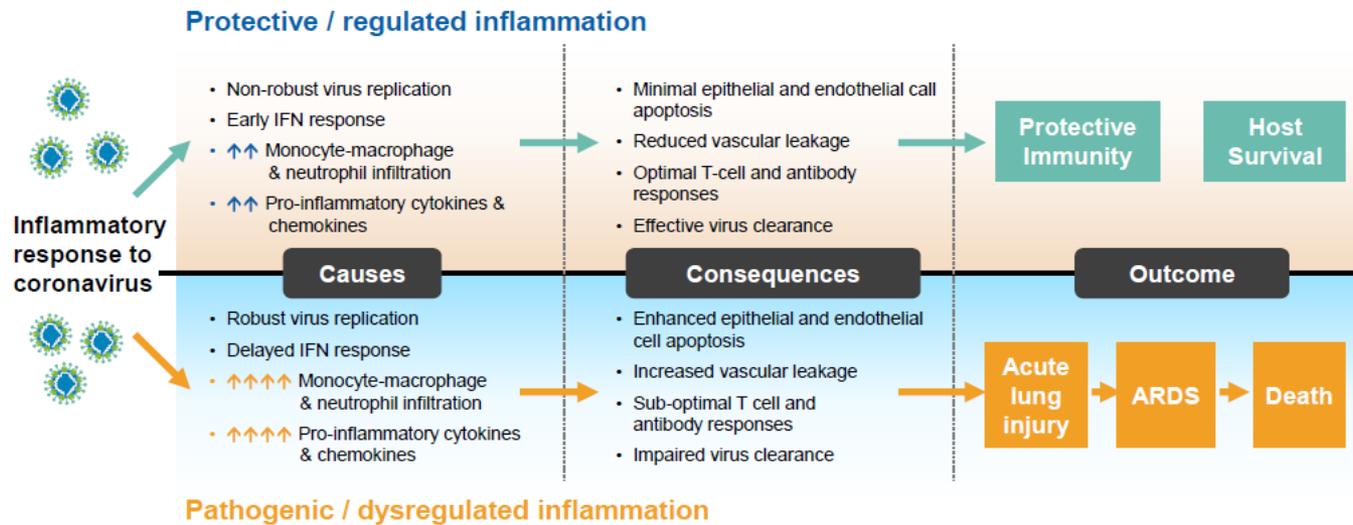


- During incubation and non-severe stages of infection, a specific **adaptive immune response** is required to combat the virus and prevent progression of disease
- To elicit the specific antiviral immunity, a host should be in **good general health**
- When the protective **immune response** is **impaired**, the virus **propagates** and damages affected tissues, particularly organs with high ACE2 expression (which SARS-CoV-2 uses to gain access to host cells) such as lung, heart, kidney, GI tract
- This induces **a hyperinflammatory state** in the **lungs**, the primary cause of **life-threatening** respiratory conditions during the severe stage of infection

ACE, angiotensin converting enzyme

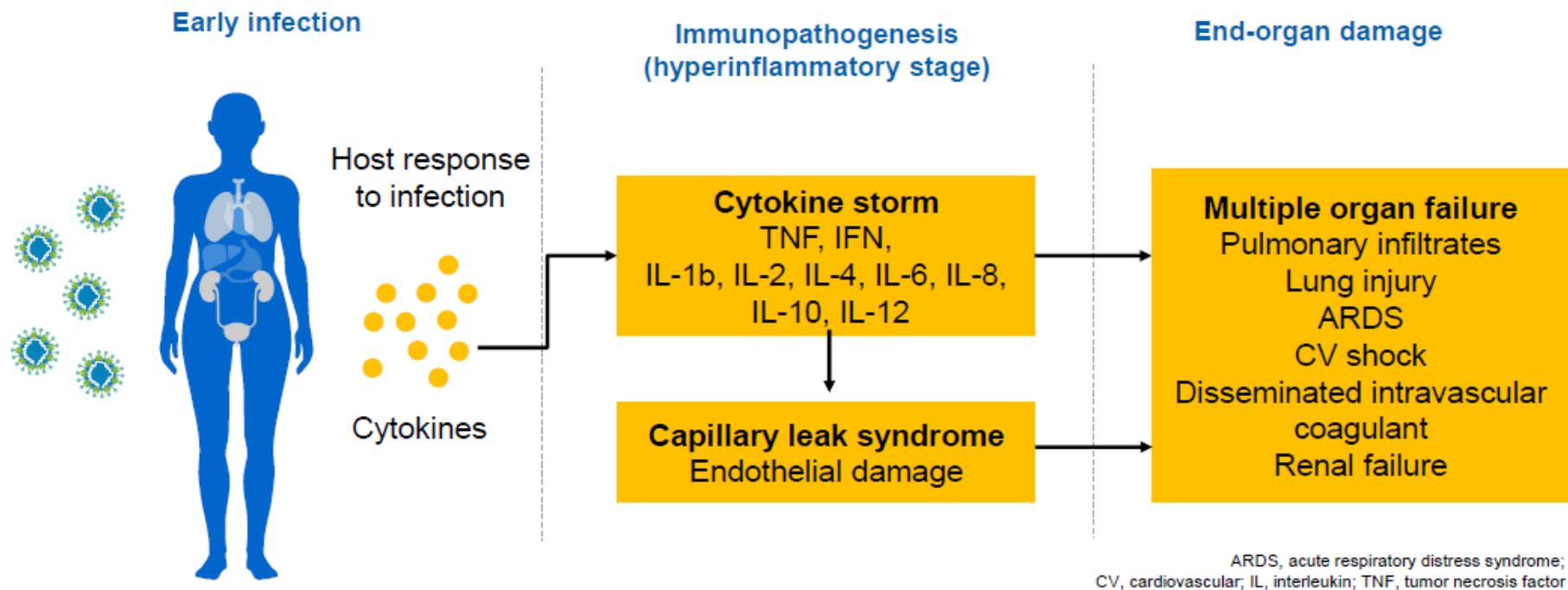


ARDS, acute respiratory distress syndrome; IFN, interferon.



ARDS, acute respiratory distress syndrome; IFN, interferon.

Cytokine storm is implicated in COVID-19 end-organ damage and mortality^{1,2}

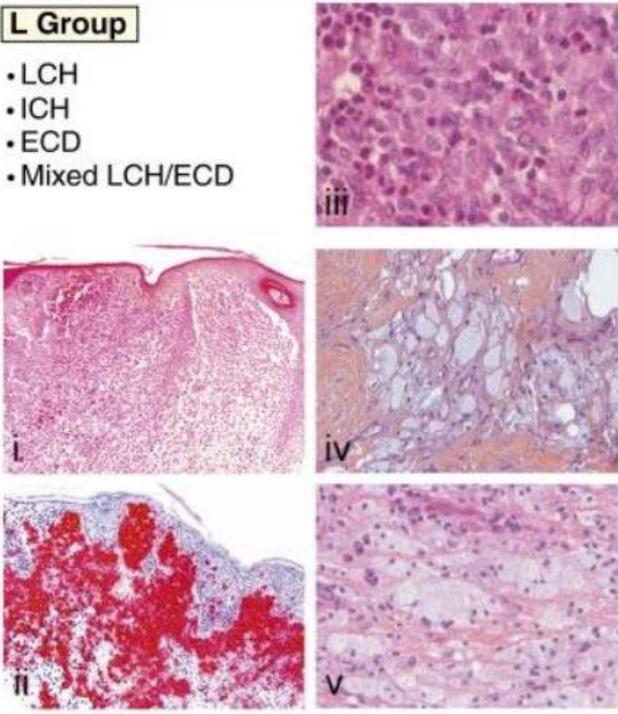


1. Mehta et al, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0);
2. Channappanavar R, Periman S. Semin. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, 2017 *Jul*;39(5):529-539, doi: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)

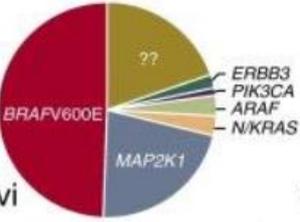
Классификация гистиоцитарных заболеваний

A L Group

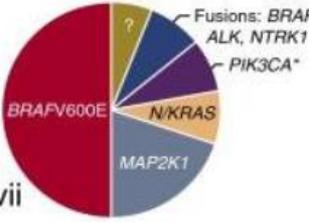
- LCH
- ICH
- ECD
- Mixed LCH/ECD



vi



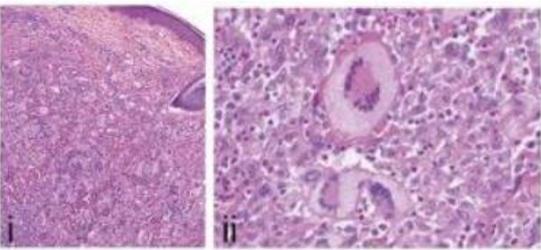
vii



* A proportion of PIK3CA mutant patients have concomitant BRAFV600E mutations.

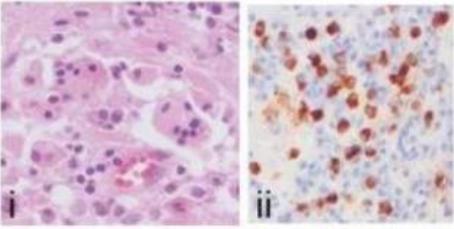
B C Group

- Cutaneous non-LCH
- XG family: JXG, AXG, SRH, BCH, GEH, PNH
- Non-XG family: cutaneous RDD, NXG, other NOS
- Cutaneous non-LCH with a major systemic component



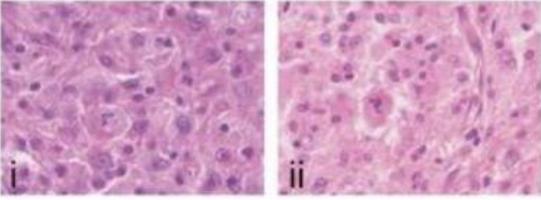
C R Group

- Familial Rosai-Dorfman Disease (RDD)
- Sporadic RDD
- Classical RDD
- Extra-nodal RDD
- RDD with neoplasia or immune disease
- Unclassified



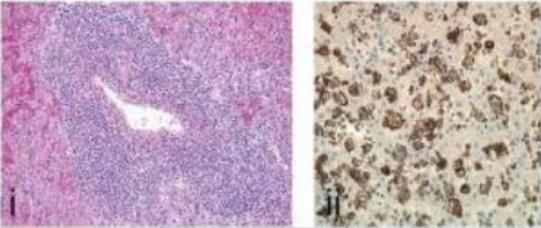
D M Group

- Primary Malignant Histiocytoses
- Secondary Malignant Histiocytoses (following or associated with another hematologic neoplasia)
- Subtypes: Histiocytic, Interdigitating, Langerhans, Indeterminate Cell



E H Group

- Primary HLH: Monogenic inherited conditions leading to HLH
- Secondary HLH (non-Mendelian HLH)
- HLH of unknown/uncertain origin



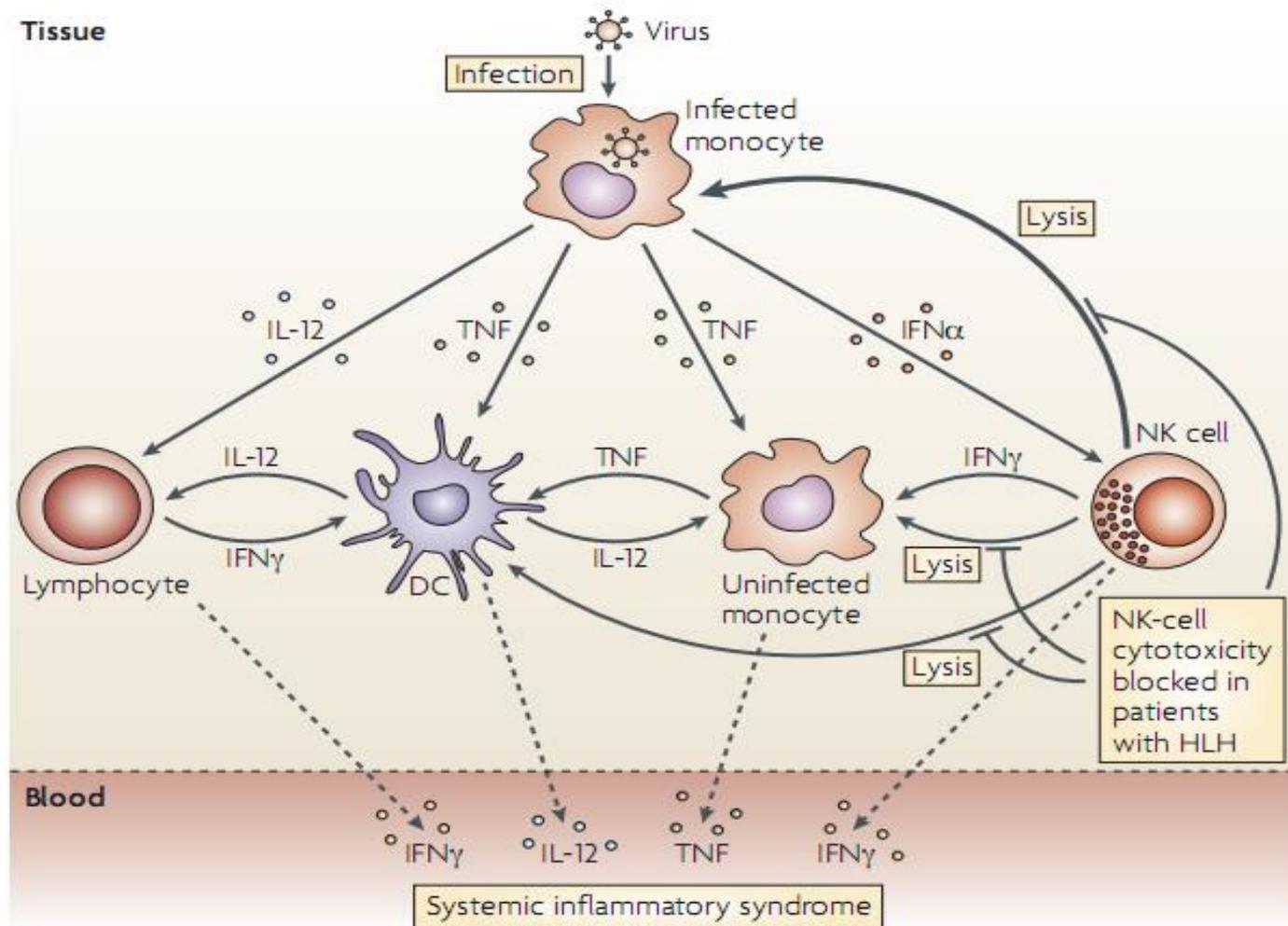
Группа Н

НЛН

Первичный
(менделевский)
гемофагоцитарный
лимфогистиоцитоз

Вторичный
(неменделевский)
гемофагоцитарный
лимфогистиоцитоз

Теория патогенеза НЛН



Критерии диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза HLH-2004

- 1. Лихорадка
- 2. Спленомегалия
- 3. Бицитопения (Hb < 90 г/л, тромбоциты < 100 тыс/мкл, нейтрофилы < 1 тыс/мкл)
- 4. Гемофагоцитоз
- 5. Триглицериды > 3 ммоль/л и/или фибриноген < 1,5 г/л
- 6. Ферритин > 500 мкг/л
- 7. Тест дегрануляции естественных киллеров
- 8. CD25 сыворотки > 2400 Ед/мл

5 из 8

Триггеры САМ

- Инфекция: герпес-вирусы, ЦМВ, ВЭБ, лейшмании, парвовирус В19, сальмонелла, ВИЧ, энтеровирус, VZV, пневмоциста, энтерококк
- ИДС: с-м Грисцелли тип 2, с-м Чедиака-Хигаши и др.
- Лейкозы и лимфопролиферативные заболевания
- Ревматические заболевания: системный артрит, СКВ, болезнь Кавасаки, аутовоспалительные заболевания
- Лекарственные препараты: НПВС-ибупрофен, индометацин, напроксен, D-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, биологические препараты: этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, БЛОКАТОРЫ IL-1, иммуносупрессивные и цитостатические препараты
- АТСК

Финальные критерии САМ у пациентов с ЮИЯ (2014)^{*†§}

Гиперферритинемия (> 700 нг/л) в сочетании с как минимум 2/4 критериями:

1. Снижение тромбоцитов $< 180 \cdot 10^9$ /л
2. Повышение АСТ > 50 Ед/л
3. Повышение триглицеридов > 160 мг/дл ($> 1,75$ ммоль/л)
4. Снижение фибриногена ≤ 360 мг/мл (3,6 г/л)

Наиболее значимыми оказались изменение критериев: тромбоциты, ферритин, АСТ.

* Данные MAS consensus Conference, Genoa, Italy, 2014.;

† A. Ravelli, Oral Presentation, PRSYM, Orlando, USA, 2014.

§ С разрешения A. Ravelli

Уровень ферритина и САМ:

Ферритин – основной внутриклеточный белок, ответственный за аккумуляцию железа в клетке. В норме в сыворотке ферритин на 60-80% представлен гликозилированной фракцией. Внутриклеточный ферритин – негликозилированный.

Отрезные диагностические значения ферритина отличаются в разных исследованиях:

- HLH -2004: 500 мкг/мл
- Ravelli (2005) ферритин не учитывался
- Ravelli 10.000 мкг/мл
- Imashuku 1000 мкг/мл
- Наши данные 400 мкг/мл
- Ravelli (2014) 684 мкг/мл
- Lehmborg (2014): 2000 мкг/л (для FHLH, sHLH)
- Гликозилированный ферритин < 20%

Сравнение MAS/FHLH/VA-НЛН (sНЛН)

Признак (p vs MAS)	MAS (n=27)	FHLH (n=90)	VA-SAM (n=42)
Гемоглобин, г/л	94	71 (0.012)	83 (0.005)
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	3.2	2.3 (0.004)	1.9 (0.006)
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	45	16 (0.023)	41 (0.96)
Ферритин мкг/мл	4820	1420 (<0.001)	1590 (0.01)
Фибриноген (г/л)	1.2	0.5 (0.048)	1.0 (0.47)
Триглицериды ммоль/л	2.6	2.7 (0.7)	2.4 (0.7)
sCD25 U/ml	3000	11500 (0.009)	6600 (0.034)
СРБ, мг/л	75	12 (<0.01)	14 (<0.01)
Возраст дебюта, г	5.0	0.2 (<0.01)	0.31

Особенности цитокинового шторма

1. Цитопения/лимфопения
2. Высокий СРБ (как при САМ при сЮИА)
3. Ферритин в диапазоне 500-2500 нг/мл
4. Высокий уровень ЛДГ (2-3 нормы)
5. Нетипично высокое отношение ЛДГ/ферритин, нетипичное для сЮИА и других форм САМ
6. ОРДС
7. Молниеносность развития

Подходы к терапии

- 1) Системные ГКС (равномерное распределение дозы)
 - а) дексаметазон 10 мг/м^2 в день либо
 - б) метилпреднизолон 120 мг каждые 8 часов
- 2) Терапия ВВИГ*
- 3) ГИБТ: блокаторы ИЛ-6 или ИЛ-1

Кавасаки-подобный синдром

- С апреля 2020 г. увеличение числа больных с болезнью Кавасаки/гипервоспалительным синдромом/шоком, ассоциированным с болезнью Кавасаки
- Многие пациенты имели неполные набор синдрома Кавасаки (поражение КА и 2-3 критерия)

Особенности Kawasaki-подобного синдрома

- Более старший возраст 4-15 лет
- Неполный набор симптомов
- Абдоминальный синдром
- Высокий СРБ, ферритин, ЛДГ и низкие тромбоциты, нейтрофилез, лимфопения
- Поражение сердца, КА, ОСН, шок
- Отсутствие легочного поражения
- Высокие цифры тропонина и proBNP
- Необходимость ИВЛ, инотропной терапии, ЭКМО
- Тесты на SARS-CoV2 – мб отрицательными

Терапия Kawasaki-подобного синдрома

- ВВИГ
- Аспирин при наличие полного комплекса БК
- Системные кортикостероиды
- Блокаторы ИЛ-6 либо ИЛ-1
- Сопроводительная терапия, ИВЛ, гемодинамическая поддержка
- NB: быть готовым к ухудшению состояния ребенка!!!





Спасибо за внимание!