

# Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых пациентов с COVID-19

Врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная  
больница» г. Минска, к.м.н., доцент Соловей Н.В.

15.02.2022

# MIS-A

- в настоящее время описаны случаи и серии случаев взрослых пациентов с активной или недавно перенесенной COVID-19 инфекцией (подтвержденной ПЦР или детекцией АГ), развивающих различные органные поражения на фоне лихорадки (вплоть до септического шока и СПОН) при минимальной респираторной симптоматике, сопровождающиеся маркерами тяжелого воспаления (высокие значения СРБ, ферритина, Д-димеров, повышение кардиоспецифических ферментов, АЛТ и АСТ, креатинина)
- данные случаи получили название **мультисистемный воспалительный синдром у взрослых (MIS-A)** по аналогии со схожим состоянием у детей (MIS-C)

# Критерии MIS-A

1. Тяжелое заболевание, требующее госпитализации у пациентов  $\geq 21$  года
2. Текущий или в недавнем прошлом (в предшествующие 12 недель)\* эпизод COVID-19
3. Тяжелая дисфункция в одном или более органе, помимо легких
4. Лабораторные признаки системного воспаления (СРБ, ферритин, Д-димеры, ИЛ-6)
5. Отсутствие тяжелого поражения легких
6. Отсутствие альтернативного диагноза, объясняющего состояние пациента (например, септического шока иной этиологии)

# Критерии MIS-A CDC

Пациент  $\geq 21$  года, госпитализированный  $\geq 24$  часов, или с заболеванием, приведшим к неблагоприятному исходу, который отвечает следующим клинико-лабораторным критериям и не имеет альтернативной причины для своего состояния (например, бактериального сепсиса)

## 1. Клинические критерии

- субъективно ощущаемая или документированная ( $\geq 38,0$  \*C) лихорадка  $\geq 24$  часов до госпитализации или в течение первых трех дней госпитализации и по меньшей мере три из следующих клинических критериев, появившихся до госпитализации или в течении первых трех дней госпитализации. По меньшей мере 1 из них должен быть первичным клиническим критерием:

### А. Первичные клинические критерии:

- тяжелое кардиальное поражение, включая миокардит, перикардит, дилатацию коронарных артерий / аневризму, впервые развившуюся право- или левожелудочковую дисфункцию (фракция выброса ЛЖ  $< 50\%$ ), АВ-блокада 2 или 3 степени, желудочковая тахикардия
- сыпь и не гнойный конъюнктивит

### Б. Вторичные клинические критерии:

- впервые появившиеся неврологические симптомы (энцефалопатия у пациента без предшествующего нейрокогнитивного дефицита, судороги, менингизм, периферическая нейропатия)
- шок или гипотензия, не связанная с медицинскими вмешательствами
- абдоминальные боли, рвота или диарея
- тромбоцитопения

## 2. Лабораторные признаки: наличие признаков воспаления И SARS-CoV-2 инфекции:

- повышенные уровни по меньшей мере двух из следующих: СРБ, ферритин, ИЛ-6, СОЭ, прокальцитонин
- положительный тест на текущую или в недавнем прошлом SARS-CoV-2 (ПЦР, серология или детекция АГ)

# Анализ серии случаев MIS-A от CDC, США (1)

- 16 случаев MIS у взрослых пациентов:
  - возраст от 21 до 50 лет, 7 мужчин, 9 женщин, 10/16 – афроамериканцы
  - 9/16 – без какой-либо сопутствующей патологии
  - только у 50% – респираторные симптомы до развития MIS-A
- лихорадка + частое вовлечение сердечно-сосудистой системы, реже – дерматологические, гастроинтестинальные и неврологические симптомы:
  - 12/16 имели лихорадку  $> 38,0$  °C длительностью  $\geq 24$  ч на момент обращения за помощью
  - 6/16 пациентов – кардиальные жалобы; у всех 16 признаки кардиальной дисфункции по данным изменений ЭКГ, повышения кардиоспецифических маркеров, ЭхоКГ признаков дисфункции левых или правых отделов сердца
  - 13/16 пациентов – гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли)
  - 5/16 – поражения кожи (включая 3 случая мукозита)
  - несмотря на минимальные респираторные проявления, у 10/16 – «матовые стекла» на КТ ОГК, у 6/16 – плевральный выпот

# Анализ серии случаев MIS-A от CDC, США (2)

- выраженное повышение провоспалительных маркеров:
  - СРБ (от 84 до 580 мг/л, ВГН – 10 мг/л)
  - ферритина (от 196 до >100.000 нг/мл, ВГН 150 нг/мл для женщин, 300 нг/мл для мужчин)
  - Д-димеров (275–8691 нг/мл, ВГН 500 нг/мл)
  - лимфоциты от 120 до 2120 кл/мкл (у 10/16 – абсолютная лимфопения)
- у 2/3 пациентов инфицирование SARS-CoV-2 подтверждено ПЦР, у 1/3 недавно перенесенная COVID-19 на основе серологических данных
- оптимальная тактика лечения не определена, обычно используются подходы как при варианте MIS у детей (MIS-C):
  - 7 пациентов получили лечение ВНИГ
  - 10 пациентов – ГКС
  - 2 пациента - тоцилизумаб
- исходы в целом благоприятные:
  - 10 пациентов потребовали госпитализации в ОРИТ, 7 – назначения инотропов или вазопрессоров, 3 – ИВЛ, 1 – ЭКМО
  - летальность 2/16

# Клиническая характеристика MIS-A: результаты систематического обзора

- 221 пациент, медиана возраста 21 год (IQR 19-34 лет), 70% мужчины
- 58% без каких-либо сопутствующих заболеваний
- у 68% - клинически манифестная COVID-19 инфекция в недавнем прошлом (медиана дней от COVID-19 до дебюта MIS-A 28 дней, IQR 20-36 дней)
- медиана количества вовлеченных в патологический процесс органов – 5 (интерквартильный интервал от 4 до 6)
- клинически: лихорадка – 96%, гипотензия – 60%, кардиальная дисфункция – 54%, диспноэ – 52%, диарея – 52%
- у 10/221 – синдром, подобный болезни Kawasaki
- у 90% - маркеры системного воспаления и/или коагулопатии
- медиана длительности госпитализации – 8 дней (IQR 5-12 дней)
- 57% госпитализированы в ОРИТ, 47% требовали респираторной поддержки
- 15/221 (7%) – неблагоприятный исход

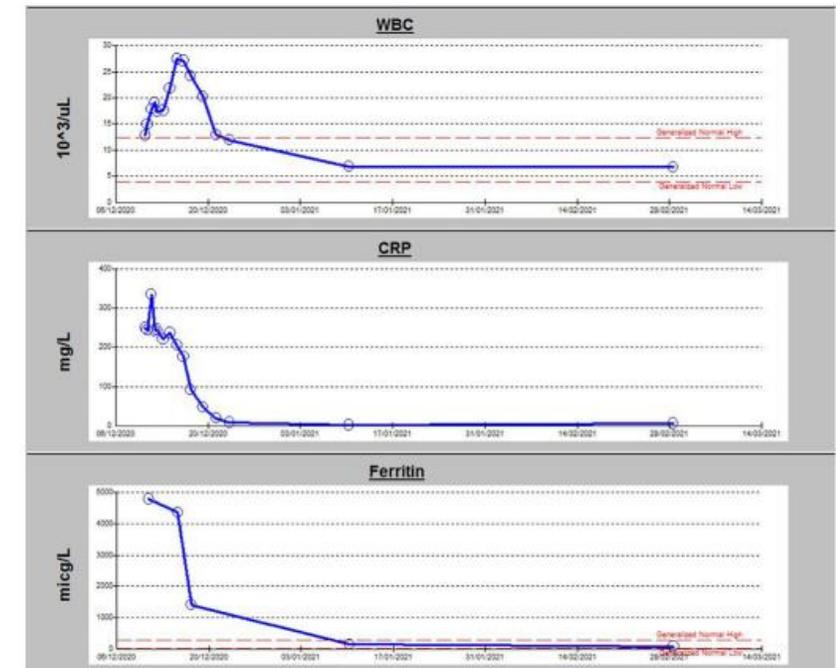
# Лабораторные показатели при MIS-A могут имитировать сепсис!

**Table 1** Lab investigation results on admission day

Lab value	Admission day	Reference range
WBC ( $10^9/L$ )	15	4–12.4
Platelet ( $10^9/L$ )	122	130–400
Creatinine (mmol/L)	115	63.6–110.5
AST (U/L)	53	5–34
ALT (U/L)	81	0–55
Direct bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	35	0–8.6
Albumin (g/L)	16	35–50
C reactive protein (mg/L)	249	0–5
Ferritin (ng/mL)	4357	21–274
D-dimer (mg/mL)	14	0–0.5
Procalcitonin (ng/mL)	9	0–0.1
Interleukin-6 (pg/mL)	90	0–7

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; WBC, white blood cell.

- прокальцитонин часто повышается при MIS-A
- быстрая нормализация провоспалительных маркеров после инициации иммуномодулирующей терапии подтверждает предположение о MIS-A



# Сыпь на фоне MIS-A



Сливающаяся макулярная сыпь на спине (A), правой руке (B) и животе (C)

# Конъюнктивит и мукозит вследствие MIS-A



Периорбитальная сыпь, вовлекающая верхние и нижние веки, билатеральная диффузная гиперемия конъюнктив (негнойный конъюнктивит) и периоральные изменения слизистой

Двусторонний  
конъюнктивит и  
исчезающая  
диффузная  
пятнистая сыпь  
при MIS-A

Howard-Jones A. et al. MJA 2022; 216





Эритематозная пятнисто-папулезная сыпь на голове, шее, туловище, верхних конечностях у пациента с MIS-A



Генерализованная  
сыпь на туловище и  
конечностях  
вследствие MIS-A

# Аннулярный вариант сыпи при MIS-A



**Table I.** Clinical characteristics of 6 patients with probable multisystem inflammatory syndrome in adults at 2 New York health centers between March 23, 2020, and December 18, 2020

Characteristic	Patients					
	1	2	3	4	5	6
Age (years); sex (M/F)	43; M	56; F	76; M	57; F	83; M	59; M
Comorbidities	Former alcohol abuse, fatty liver disease	Diabetes mellitus	Tobacco use, COPD, hypertension, congestive heart failure	Obesity, rheumatic heart disease	None	None
Days from onset of acute COVID-19 symptoms to MIS symptoms	16	32	19	32	27	49
Morphology of mucocutaneous findings	Morbilloform eruption of chest, extremities, and back; nonexudative conjunctivitis	Purpura of the neck; necrosis of the cheeks	Purpura of the arms and hands	Petechiae of the trunk, arms, and thighs	Retiform purpura of bilateral legs	Morbilloform eruption of the arms; retiform purpura of the arms and hands
Abdominal symptoms	Diarrhea	Diarrhea	Diarrhea	Diarrhea, abdominal pain	Diarrhea, abdominal pain, nausea and vomiting	None
Neurologic signs/symptoms	Encephalopathy	Encephalopathy	Encephalopathy	Encephalopathy, new-onset upper and lower extremity weakness	Seizures	Encephalitis
Severe cardiac illness	LV systolic dysfunction, RV strain, pericardial effusion	Pericarditis, RV enlargement, RV systolic dysfunction	Ventricular tachycardia, LV systolic dysfunction, pericardial effusion	Diastolic dysfunction, RA enlargement, pulmonary hypertension	Global hypokinesia, cardiomyopathy, atrioventricular conduction abnormalities	RV enlargement, PE
Hypotension/shock requiring vasopressors	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Minimum platelet count (reference, 150-400 K/uL)	145	129	147	150	66	467
Maximum D-dimer (reference <229 ng/mL)	1086	1914	1077	3228	2434	4452
Outcome	Discharged	Expired	Expired	Discharged	Expired	Expired

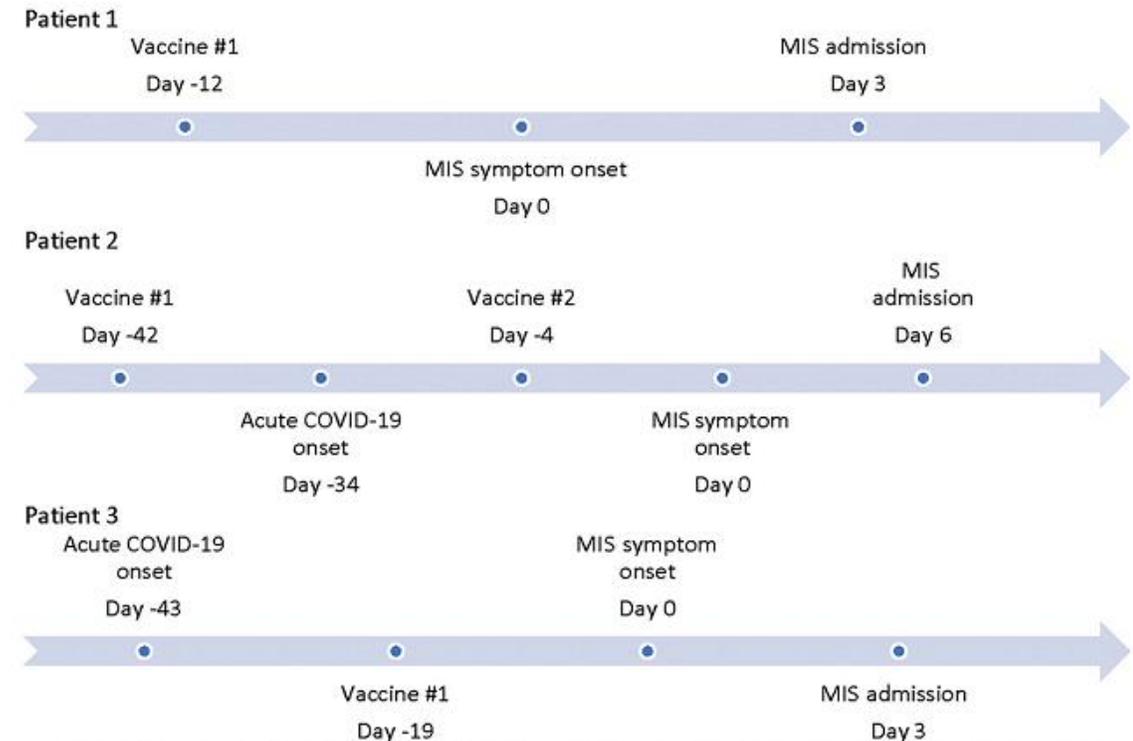
Геморрагическая сыпь как проявление MIS-А у лиц пожилого возраста?

COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; LV, left ventricular; MIS, multisystem inflammatory syndrome; PE, pulmonary embolism; RA, right atrial; RV, right ventricular.

**Table 1.** Demographic, laboratory, and clinical characteristics of 3 patients who had multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 immunization, Southern California, USA

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age, y/sex	20 y/F	40 y/M	18 y/M
Race/ethnicity	Hispanic/Latina	Hispanic/Latino	Asian/Filipino
Underlying conditions	Asthma	Depression, hyperlipidemia	Asthma
Symptoms	Fever and rash for 3 d, diarrhea, vomiting, cardiogenic shock, acute renal failure	6 d of fevers, malaise, diarrhea, neck pain, headache, lethargy	3 d of fever, 2 d of abdominal pain, diarrhea, vomiting and headache
Initial vital signs	Pulse: 130 beats/min, BP 73/56 mm Hg, RR 20 breaths/min, temp 99.4°F, repeat temp 101.4, O2 sats 99% on RA; BMI: 27.85	Pulse 102 beats/min, BP 136/88 mm Hg, RR 20 breaths/min, temp 99.2°F, O2 sats 97% on RA; BMI: 28.89	Pulse 96 beats/min, BP 98/58 mm Hg, RR 20 breaths/min, temp 97.9°F, sats 97% on RA; BMI: 23.99
Treatment	Vasopressors × 3 d, IVIG 100 g, methylprednisolone 1 g/d for 3 d, heparin, broad spectrum antibiotics, remdesivir	Dexamethasone 6 mg/d for 10 d, ceftriaxone, azithromycin, enoxaparin	IVIG 100 g, methylprednisolone 1 g/d for 3 d, anakinra 100 mg/d for 3 d, broad-spectrum antibiotics, aspirin
Imaging	TTE: normal LV, mildly reduced EF 45% which decreased to 30%–35% the next day; chest radiograph: subtle bibasilar ground glass opacities	EKG: ST depression and T wave inversion in inferior leads; TTE: normal LV; EF: 50%–55%; CT angiogram: no pulmonary embolism, minimal ground glass opacities	TTE: normal LV size with mild to moderately reduced EF 40%–45%, right ventricle mildly dilated with normal systolic function; chest radiograph: right pleural effusion; CT abdomen and pelvis: hepatomegaly, splenomegaly, small ascites; pericholecystic fluid; retroperitoneal adenopathy.
Length of hospital stay	8 d	3 d	9 d
First vaccine	12 d before symptom onset	42 d before symptom onset	19 d before symptom onset
Second vaccine	NA	4 d before symptom onset	NA
Previously known COVID-19 disease	No	34 d before symptom onset	43 d before symptom onset
Initial lab results (reference range)			
Serum leukocytes, × 1,000/mcL (4.5–14.5)	32.3	11.3	7
Lymphocytes absolute, × 1,000/mcL (1.5–6.8)	0.55	0.94	0.26
Neutrophils absolute, × 1,000/mcL (1.5–8.00)	31.75	12.68	6.28
Platelets, × 1,000/mcL (130–400)	155	312	63
Creatinine, mg/dL (<1.00)	2.64	1.12	1.12
C-reactive protein, mg/L (<7.4)	378	199.4	185.5
D-dimer, µg FEU/mL (<0.49)	3.01	1.15	3.44
Ferritin, ng/mL (17–168)	533	1,079.7	3,002
Fibrinogen, mg/dL (218–441)	801	875	693
Troponin, ng/mL (<0.03)	1.54	0.37	0.06
BNP, pg/mL (<99)	1,498	672	106
LDH, U/L (<279)	251	156	291
AST, U/L (<34)	43	55	59
ALT, U/L (<63)	28	83	58
Procalcitonin, ng/mL (0.0–0.1)	160.92	0.01	4.41
SARS-COV-2 nucleocapsid IgG qualitative	Positive	Positive	Positive
SARS-COV-2 PCR	Positive	Positive	Negative
Blood culture	Negative × 2	Negative × 2	Negative × 2
Urine culture	Negative	Not done	Negative (after antibiotics)
Bacterial GI PCR panel	Negative	Not done	Negative

## В редких случаях MIS-A возможен после недавней вакцинации против COVID-19



**Figure.** Timeline displaying intervals between coronavirus (COVID-19) vaccine, acute COVID-19 symptom onset, and MIS symptom onset in patients in California, USA. MIS, multisystem inflammatory syndrome.

# Другие случаи MIS-A, потенциально ассоциированные с вакцинацией против COVID-19

- мужчина 30-ти лет, 22 дня после второй дозы мРНК-овой вакцины Pfizer/BioNTech, летальный исход от кардиогенного шока вследствие тяжелой кардиальной дисфункции и присоединения СПОН

Grome H. et al. Emerging Infectious Diseases 2021; 27:2914

- мужчина 46 лет, 12 дней после введения аденовирусной вакцины (Johnson&Johnson), лихорадка, сыпь, выраженная слабость, выпот в перикарде, провоспалительные маркеры, разрешившиеся после введения ГКС

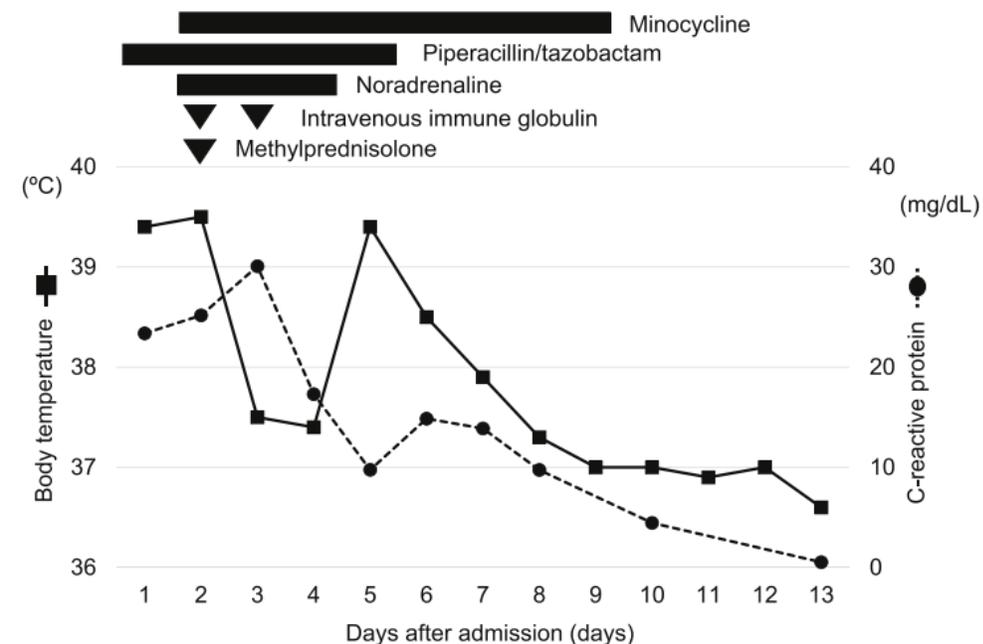
Bova C. et al. IDCases 2022; 27:e01411

- женщина 22 лет, 10 дней после введения аденовирусной вакцины (AstraZeneca), миоперикардит, миопатия, гастроэнтерит, сыпь; в анамнезе – без COVID-19, лечение 2 месяца (ГКС, ВНИГ, тоцилизумаб) с благоприятным клиническим исходом

Choi Y. et al. Emerging Infectious Diseases 2022; 28:411

# Лечение MIS-A

- оптимальные подходы к терапии не изучены
- большинство описанных в литературе пациентов отвечало на один или несколько из следующих вариантов:
  - ГКС (от 6 мг/сут дексаметазона до метилпреднизолона 250-1000 мг/сут, иногда ГКС назначались ступенчато перорально с постепенной отменой)
  - ВНИГ (доза достоверно не известна, в тяжелых случаях курсовая 2 г/кг в течение 3-5 дней)
  - блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб), ИЛ-1 (анакинра)
  - плазмаферез



Miyamoto K. et al. Journal of Infection and Chemotherapy 2022; 28:99

Быстрый клинический ответ с нормализацией температуры и провоспалительных маркеров подтверждает диагноз MIS-A!