



Лурье Т.В.¹✉, Федулов А.С.¹, Дрик О.Н.², Санкович Е.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых пациентов, ассоциированный с COVID-19, в клинической практике невролога. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лурье Т.В. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Федулов А.С. – редактирование статьи; Дрик О.Н. – сбор клинических данных, динамическое наблюдение за пациенткой; Санкович Е.В. – редактирование статьи.

Подана: 16.09.2022

Принята: 29.09.2022

Контакты: lurye@tut.by

Резюме

Мультисистемный воспалительный синдром является самым сложным и тяжелым проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 как у детей и подростков, так и у взрослого населения. Представлен клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у взрослого пациента как редкого, критического варианта течения заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, с поражением нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и других систем. В статье обсуждаются соответствие клинических проявлений мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у представленного пациента данным литературы и критериям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), клинико-лабораторные особенности описываемого клинического случая. Клиницисты обязаны рассматривать возможность постановки диагноза мультисистемного воспалительного синдрома у лиц с гипervоспалительным заболеванием и тяжелой внелегочной полиорганной дисфункцией, возникшей в течение 2–12 недель после предшествующего COVID-19 или контакта с человеком с диагностированным COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, мультисистемный воспалительный синдром, MIS-A, взрослые пациенты



Lurye T.¹✉, Fedulov A.¹, Drik O.², Sankovich E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult Patients Associated with COVID-19 in Clinical Practice of a Neurologist: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lurie T. – study concept and design, review of publications on the topic, text writing; Fedulov A. – article editing; Drik O. – clinical data collection, case follow-up; Sankovich E. – article editing.

Submitted: 16.09.2022

Accepted: 29.09.2022

Contacts: lurye@tut.by

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome is the most complex and severe manifestation of the new coronavirus infection COVID-19 in both children and adolescents and adults. A clinical case of multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection (COVID-19) in an adult patient is presented, as a rare, crucial variant of the course of disease caused by SARS-CoV-2 coronavirus, with damage of nervous, respiratory, cardiovascular, hepatobiliary and other systems. This article discusses the relevance of clinical manifestations of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in the presented case according to literature data and criteria of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), as well as clinical and laboratory features of the described clinical case.

Clinicians are required to consider the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in individuals with hyperinflammatory disease and severe extrapulmonary multiple organ dysfunction occurring within 2–12 weeks after the prior COVID-19 or contact with a person diagnosed with COVID-19.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome, MIS-A, adult patients

■ ВВЕДЕНИЕ

Учитывая, что COVID-19 будет еще длительное время напоминать о себе, а также тяжесть и нередко фатальность мультисистемного воспалительного синдрома при этом заболевании, любые описания клинических проявлений и осложнений этой новой коронавирусной инфекции являются актуальными.

Мультисистемный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 (MIS-A), – редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 недель от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения ≥ 1 органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления [1, 2].

Исходно мультисистемный воспалительный синдром после COVID-19 был описан у детей (MIS-C) (впервые был зарегистрирован в апреле 2020 г. как гиперинфляционный синдром с 2 переменными признаками болезни Кавасаки [9]). Спустя время (июнь 2020 г.) в литературе стали появляться первые описания подобных клинических проявлений у взрослых (MIS-A). Однако описания данного синдрома у взрослых немногочисленны [1, 2].

Точных статистических данных о частоте MIS-A к настоящему времени нет, но, учитывая небольшое количество публикаций по данной нозологии, по-видимому, он встречается редко. Согласно имеющимся данным, этот синдром описан у лиц в возрасте до 50 лет (от 21 года) и чаще развивается при наличии у пациента сопутствующих заболеваний. У взрослых синдром поражает больше систем организма, чем описывается у детей: одновременно страдают почки и печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая и нервная системы, другие органы и ткани. Также у взрослых отмечается более тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы и более высокая частота тромбозов, чем у детей [3, 4].

Патофизиология мультисистемного воспалительного синдрома как у детей, так и у взрослых в настоящее время изучена недостаточно.

Известно, что острый период COVID-19 может протекать тяжело с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. При этом триггером быстрого прогрессирования и полиорганной недостаточности является системное воспаление. Развитие MIS-C/A также характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов, имеющими определенное сходство с синдромом активации макрофагов. Также определенную роль, возможно, играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, который, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, желудочно-кишечный тракт и др. Важное значение имеет вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эндотелиальная дисфункция определенно является одним из основных патогенетических механизмов тяжелого течения острого периода COVID-19 [5, 6].

Основными клиническими проявлениями MIS-A являются персистирующая лихорадка (до 96%), гипотензия и другие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (60%), одышка (52%) и диарея (52–80%). Наиболее часто поражаются система крови, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Тяжелое течение мультисистемного воспалительного синдрома отмечается примерно у 50% пациентов, летальность составляет около 7%. Что касается лабораторных данных, то в большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечались повышение уровней Д-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства пациентов были повышены маркеры коагулопатии и/или воспаления (90%), такие как интерлейкин-6, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, натрийуретический пептид [7–9].

Стойкая (продолжительная) лихорадка – наиболее частый и ключевой симптом заболевания, может достигать высоких цифр и быть устойчивой к действию жаропонижающих средств. Возможен длительный субфебрилитет с тенденцией к повышению температуры в ночное время.

Признаки, указывающие на поражение сердца, связанные с мультисистемным воспалением, включают признаки сердечной недостаточности, новый сердечный



шум, ритм галопа, сохраняющуюся необъяснимую тахикардию, аритмии, снижение артериального давления и другие отклонения ЭКГ или кардиомегалию на рентгенограмме грудной клетки. При эхокардиографии наблюдаются снижение функции левого желудочка, митральная регургитация, перикардальный выпот и др. Пациенты с мультисистемным воспалением подвержены риску развития аневризм коронарных артерий [10–14]. Повторная эхокардиограмма через 7–14 дней и через 4–6 недель после обращения рекомендуется всем пациентам, включая тех, у кого изначально не было сердечных аномалий.

Учитывая высокую частоту бессимптомного течения коронавирусной инфекции, необходима лабораторная ее верификация при подозрении на MIS-A и обязательным является проведение ЭхоКГ с визуализацией коронарных артерий.

Желудочно-кишечные симптомы включают боль в животе, тошноту или рвоту (повторную рвоту), диарею. В ряде случаев эти симптомы появляются первыми в дебюте заболевания [15, 16].

Неврологические симптомы – изменение состояния сознания, энцефалопатия, очаговые дефицитарные неврологические симптомы, симптомы раздражения мозговых оболочек или отек диска зрительного нерва (в том числе незначительные симптомы) [17, 18].

Повреждение печени у пациентов с COVID-19, как правило, проявляется повышением уровня печеночных аминотрансфераз (в том числе транзиторным) и билирубина (14–66%), реже лабораторными признаками печеночно-клеточной недостаточности, явлениями внутрипеченочного холестаза [19–26]. COVID-19-ассоциированное повреждение печени определяется как любое повреждение печени, возникающее в период прогрессирования и лечения COVID-19 у пациентов с ранее существующей патологией печени или без нее. При аутопсии в печени пациентов описываются признаки умеренного микровезикулярного стеатоза, лобулярного и портального воспаления [20]. Предполагается, что причина повышения показателей аминотрансфераз кроется не только в патологии печени, их повышение может быть следствием миозита, подобного тому, который наблюдается при тяжелом течении гриппа [19, 20, 27].

У пациентов без предшествующего поражения почек на фоне коронавирусной инфекции возможно развитие как легких нарушений функции почек (протеинурия и гематурия – 25–50%), так и острой почечной недостаточности (примерно 15%).

Имеют значение индикаторы даже легкого поражения почек или печени [28–30].

Поражение мышц, связок и суставов определяется при наличии у пациента миалгий, артралгий и повышенного уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови (более 200 Ед/л) при миозите [31]. Мышечная патология при инфекции COVID-19 требует тщательной дифференциальной диагностики между воспалительной миопатией и проявлением в рамках синдрома полиорганной недостаточности и диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции.

Что касается лабораторных данных, то в большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечались повышение уровней Д-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства пациентов были повышены маркеры коагулопатии и/или воспаления (90%), такие как интерлейкин-6, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, натрийуретический пептид [21].

Изначально рабочее определение случаев MIS-A, представленное экспертами (октябрь, 2020 г.), включало 5 критериев:

- 1) тяжелое заболевание, требующее госпитализации, у человека в возрасте ≥ 21 года;
- 2) положительный результат теста на текущую или предыдущую инфекцию SARS-CoV-2 (ПЦР, антиген или антитело) во время госпитализации или в предыдущие 12 недель;
- 3) тяжелая дисфункция одной или нескольких систем внелегочных органов (например, гипотензия или шок, сердечная дисфункция, артериальный или венозный тромбоз или тромбоэмболия, или острое повреждение печени);
- 4) лабораторные доказательства тяжелого воспаления (например, повышенный уровень СРБ, ферритина, D-димера или интерлейкина-6);
- 5) отсутствие тяжелых респираторных заболеваний (чтобы исключить пациентов, у которых воспаление и дисфункция органов могут быть связаны просто с гипоксией тканей).

Были включены пациенты с легкими респираторными симптомами, которые соответствовали этим критериям. Пациенты исключались, если были выявлены альтернативные диагнозы, такие как бактериальный сепсис [7].

В 2021 г. Vogel T.P. и соавт. предложены диагностические критерии MIS-A, ассоциированного с COVID-19. MIS-A можно диагностировать при наличии следующих критериев:

- 1) возраст от 21 года и старше;
- 2) персистирующая лихорадка в течение 3 и более дней;
- 3) ≥ 2 клинических признаков (поражение кожи и слизистых; поражение ЖКТ; шок, гипотензия; неврологические симптомы; миокардит и др.);
- 4) лабораторные маркеры воспаления и коагулопатии (СРБ, Д-димер, фибриноген, ИЛ-6 и др.);
- 5) ≥ 2 признаков активности заболевания (повышение уровней NT-proBNP и/или тропонина; нейтрофилия, лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на ЭКГ и ЭхоКГ);
- 6) подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [29].

Наиболее четкое определение случая MIS-A дает Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) (табл. 1).

У пациентов, которые не соответствуют критериям определенного случая MIS-A, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение и лечение, особенно в случае подтвержденной связи, в том числе эпидемиологической, с SARS-CoV-2. Также необходимо дифференцировать данный синдром от волнообразного течения острого периода COVID-19. В этом могут помочь повторные исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и серологические тесты на наличие антител. При этом нужно иметь в виду, что у ряда коморбидных пациентов образование антител может быть более поздним и в течение длительного времени может наблюдаться положительный тест на РНК SARS-CoV-2.

В настоящее время нет каких-либо четких рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Подходы к лечению таких пациентов носят эмпирический характер и включают в себя внутривенное введение иммуноглобулина в высоких дозировках (2 г/кг), кортикостероидов (терапия первой линии) и иных иммуномодуляторов (например, ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба) (терапия второй линии), антикоагулянтов в лечебных дозировках длительно (особенно в случае формирования аневризм коронарных артерий), плазмообмен (до 1,5 объема



Таблица 1
Критерии MIS-A CDC
Table 1
MIS-A CDC Criteria

Пациент ≥ 21 года, госпитализированный ≥ 24 часов назад или с заболеванием, приведшим к неблагоприятному исходу, который отвечает следующим клинико-лабораторным критериям и не имеет альтернативной причины для своего состояния (например, бактериального сепсиса или обострения хронического заболевания)	
I. Клинические критерии	
Субъективно ощущаемая или документированная ($\geq 38,0$ °C) лихорадка ≥ 24 часов до госпитализации или в течение первых 3 дней госпитализации и по меньшей мере 3 из следующих клинических критериев, появившихся до госпитализации или в течение первых трех дней госпитализации. По меньшей мере 1 из них должен быть первичным клиническим критерием:	
А. Первичные клинические критерии	Б. Вторичные 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-й или 3-й степени, желудочковая тахикардия; сыпь и негнойный конъюнктивит	Впервые появившиеся неврологические симптомы (энцефалопатия у пациента без предшествующего нейрокогнитивного дефицита, судороги, менингеальные знаки, периферическая невропатия (включая синдром Гийена – Барре)); шок или гипотензия, не связанная с медицинскими вмешательствами; абдоминальные боли, рвота или диарея; тромбоцитопения
II. 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)	

Примечание: эти критерии должны быть выполнены к концу 3-го дня пребывания в больнице, где датой госпитализации является больничный день 0.

циркулирующей плазмы), интенсивную терапию, включая инотропные препараты и вазопрессоры, иногда экстракорпоральную мембранную оксигенацию, временные вспомогательные устройства для левого и правого желудочков, ИВЛ [7, 32].

Своевременное начало терапии с иммуномодулирующим лечением может предотвратить тяжелые исходы.

В условиях быстрой и интенсивной помощи быстрый клинический ответ с нормализацией температуры и провоспалительных маркеров подтверждает диагноз MIS-A.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ш., 1973 г. р., поступила в неврологическое отделение УЗ «10-я городская клиническая больница» 09.06.21 с жалобами (со слов матери) на повышение температуры до 39 °C, слабость, бредовое состояние на фоне высокой температуры.

Анамнез: со слов матери, проблем со здоровьем до настоящего случая не было. В 2017 г. вернулась из Эмиратов в связи с закрытием фирмы и по настоящее время (4 года) не работала (не хотела). В январе 2021 г. перенесла легкую форму COVID-19. С 25.02.21 по 22.03.21 находилась на лечении в хирургическом отделении УЗ «БСМП», куда поступила по экстренным показаниям в связи с жалобами на тошноту, боли в животе, рвоту. Диагноз: острый билиарный панкреатит, хронический калькулезный

холецистит, обострение. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эритематозная гастродуоденопатия.

В хирургическом отделении выполнены:

- 25.02.21 – рентгенография органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) – патологии не выявлено;
- 25.02.21 – ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП: ЖКБ, гепатомегалия, диффузные изменения печени, хронический панкреатит, обострение.

В связи с сохраняющимися жалобами на фоне консервативного лечения выполнена компьютерная томография (КТ) ОБП (01.03.21). Заключение: диффузные изменения печени.

В анализах: лимфопения, умеренное повышение билирубинов, аминотрансфераз, фибриногена, высокие цифры амилазы, СРБ, Д-димера, СОЭ.

17.03.21 проведена операция: видеоассистированная пластика диафрагмальной грыжи. Задняя крурорафия. Фундопликация по Ниссену. Лапароскопическая холецистэктомия. Пластика пупочной грыжи местными тканями.

18.03.21 – контакт с COVID-19.

Выписана в удовлетворительном состоянии без неврологической симптоматики. В послеоперационном периоде дома в течение 10–12 дней постоянная многократная рвота, перестала принимать пищу, только небольшое количество воды. С конца апреля перестала самостоятельно передвигаться из-за слабости в ногах, затем присоединились проблемы с памятью, нарушения функции тазовых органов (НФТО), периодическое повышение температуры. С 04.05.21 по 31.05.21 стационарное лечение в неврологическом отделении № 4 Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. В неврологическом статусе при поступлении: в сознании, сонлива, дезориентирована в месте и времени, эйфорична. Снижена память на текущие события. Межъядерная офтальмоплегия. Крупноразмашистый горизонтальный нистагм. Центральный парез 7-го черепного нерва справа. Глоточный рефлекс снижен. Симптомы орального автоматизма (+). Диффузная мышечная дистония. Снижение мышечной силы в н/конечностях проксимально до 2 б., дистально – до 3 б. Глубокие рефлексы с рук $S > D$, низкие, с ног – отсутствуют. Патологические рефлексы не вызываются. Пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием.

Выполнены следующие исследования.

04.05.21. Рентгенография ОГК, КТ головного мозга (ГМ) – без особенностей.

ЭхоКГ. 05.05.21. Регургитация на трикуспидальном клапане 1–2-й ст. Дополнительное количество жидкости в полости перикарда, минимальное количество. 17.05.21. Чрезмерная тахикардия! Регургитация на митральном клапане и трикуспидальном клапане 1-й ст. Дополнительное количество жидкости в плевральных полостях, справа – 19 мм, слева – 22 мм.

КТ ОГК. 14.05.21. Двусторонний гидроторакс (жидкость в плевральных полостях: слева и справа – 15 мм).

УЗИ ОБП, органов забрюшинного пространства, плевры и плевральных полостей. 25.05.21. Гепатомегалия, стеатоз 1-й ст.

27.05.21. ЭГДС: эрозивный эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастропатия в фазе обострения.

Лабораторные исследования на протяжении всей госпитализации: общий анализ крови (ОАК) – лейкоциты $11,64\text{--}17,4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,18\text{--}2,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин



89,2–77,2 г/л, СОЭ 22–34 мм/ч. Биохимический анализ крови (БАК): общий белок 46–59 г/л, С-реактивный белок 406–221 мг/л.

Коагулограмма: фибриноген 3,36–5,31 г/л, Д-димеры 1263–3324 нг/мл. 05.07.21: фибриноген 4,94 г/л, Д-димеры 710 нг/мл. 21.07.21: фибриноген 3,67 г/л, Д-димеры 1577–3324 нг/мл.

Выполнены также исследования цереброспинальной жидкости, исследования на маркеры повреждения миокарда, антиэритроцитарные антитела, гликемический профиль, вирусологическое исследование крови, маркеры острого коронарного синдрома, маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний – без отклонений от нормы.

Coronavirus SARS-CoV-2. 14.05.21; 20.05.21: РНК не обнаружена.

Антитела к SARS-CoV-2. 04.05.21. Ig M – отрицательные, Ig G – слабоположительные.

Получала лечение: гипотензивную, метаболическую, антиагрегантную, антибактериальную и антимикотическую терапию, нейропротекторы, гастропротекторы, нейролептики, антидепрессанты, альбумин, плазмол, метилпреднизолон, 3 сеанса лечебного плазмафереза.

Выписана без существенной динамики в неврологическом статусе с диагнозом «COVID-19-ассоциированный острый рассеянный энцефаломиелит с выраженными когнитивными нарушениями, умеренным стволово-мозжечковым синдромом». На протяжении всей госпитализации и дома продолжала держаться повышенная температура (38–39 °C).

10.06.21 госпитализирована в УЗ «10-я городская клиническая больница». В неврологическом статусе при поступлении: в сознании, ориентирована в собственной личности, месте, дезориентирована во времени. Когнитивно снижена. Глазодвигательных нарушений нет. Двусторонний горизонтальный нистагм. Симптомы орального автоматизма (+). Движения в конечностях симметричны, объем в ногах снижен. При проверке мышечного тонуса – выраженный болевой синдром (мышцы, суставы) – достоверно оценить не представляется возможным. Снижение мышечной силы в н/конечностях проксимально и дистально до 2 б. Глубокие рефлексы с рук и ног отсутствуют. Патологические рефлексы (симптом Бабинского) с двух сторон. Пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием с двух сторон.

КТ ОГК. 09.06.21. Застойные явления в малом круге кровообращения. Левосторонний гидроторакс. Узловые образования в обеих долях щитовидной железы.

УЗИ ОБП, почек. 13.06.21. Диффузные изменения печени. Нарушение пассажа по кишечнику. Жидкость в плевральной полости слева.

ЭхоКГ с доплеровским анализом. 14.06.21. Регургитация на митральном клапане 1-й степени. ФВ 61%. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени. Регургитация на легочной артерии 1-й степени.

МРТ ГМ. 16.06.21. Единичные мелкие очажки демиелинизации в белом веществе обоих полушарий головного мозга, в том числе в правом полушарии с ограничением диффузии – необходима корреляция с данными предыдущих МРТ/КТ. Плоскостная частично обызвествленная менигеома в переднем отделе серпа. Умеренное расширение ликворных пространств заместительного характера.

МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга. 17.06.21. Выраженная воспалительная инфильтрация мягких тканей спины на уровне сканирования (подкожно-жировая клетчатка, остистые и длиннейшие мышцы). Ограниченные

скопления высокобелкового содержимого в толще воспалительно инфильтрированной правой подвздошной мышцы. МРТ-признаки дегенеративно-дистрофических изменений в грудном и поясничном отделах позвоночника по типу остеохондроза, спондилоартроза. Выбухания МПД на описанных уровнях. Убедительных данных за наличие очагов патологического сигнала в спинном мозге на уровне исследования не выявлено. На постконтрастных изображениях очагов патологического накопления контрастного вещества в спинном мозге и оболочках не определяется.

КТ малого таза, позвоночника, костей и суставов. 16.07.21. КТ-признаки могут соответствовать двустороннему асептическому некрозу головок бедренных костей (предположительно 3-я стадия справа и 4-я стадия слева по Steinberg).

КТ ГМ 13.06.21; УЗИ матки, придатков трансабдоминально и трансвагинально 30.06.21; ультразвуковая дуплекс-сонография артерий и вен н/конечностей 09.07.21 – патологии не выявлено.

Лабораторные исследования на момент поступления. Общий анализ крови: лейкоциты $16,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 88,2 г/л, тромбоциты $551,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 68 мм/ч.

Биохимический анализ крови 10.06.21: общий белок 56,5 г/л, альбумин 24,6 г/л, КФК – 316,6 Е/л, миоглобин 126,6 мкг/л, ферритин 683,8 мкг/л, С-реактивный белок 260,3 мг/л. 05.07.21: общий белок 64 г/л, альбумин 21,6 г/л, КФК – 24,2 Е/л, ферритин 652,4 мкг/л.

Коагулограмма 09.06.21: фибриноген 9,19 г/л. 18.06.21: Д-димеры 1263 нг/мл.

Исследование цереброспинальной жидкости (общий анализ и вирусология). 13.06.21: общий белок 0,57 г/л, глюкоза 3,17 ммоль/л, хлориды 120 ммоль/л, цитоз $1,33 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты $1,33 \times 10^6/\text{л}$; ВПГ-1, 2, ВЭБ, ЦМВ – ДНК не выявлена. 27.07.21: ВПГ-1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВЗВ – ДНК не выявлена.

Антитела к SARS-CoV-2. 04.05.21: Ig G – слабоположительные. 9.06.21: Ig G – отрицательные. 14.06.21: Ig G – положительные.

Маркеры сепсиса. 13.06.21; 18.06.21: прокальцитонин 0,21; 023 нг/мл.

Диагностика аутоиммунных заболеваний (ANA, АТ-МПО, АТ-PR3); исследование крови на Лайм-боррелиоз, клещевой энцефалит, ЦМВ, ВПГ, токсоплазмоз (ИФА: Ig M и G); антитела к рецепторам глутамата (тип NMDA) – отрицательные.

Coronavirus SARS-CoV-2. 15.06.21; 02.07.21: РНК не обнаружена.

Бактериологическое исследование крови. 16.06.21: посев роста не дал.

Неоднократно осматривалась психиатром. F05? Острое психотическое состояние на фоне COVID-19.

Лечение. Получала гипотензивную, метаболическую, антикоагулянтную, антибактериальную и антимикотическую терапию, нейропротекторы, гастропротекторы, нейролептики, альбумин, эритроцитарную массу, бактолакт, уросептики, препараты железа, витамин, биовен № 3.

В неврологическом статусе при выписке: в сознании, ориентирована в собственной личности, дезориентирована в месте, частично во времени. Когнитивно снижена. Критика к своему состоянию отсутствует. Глазодвигательных нарушений, нистагма нет (положительная динамика). Лицо симметричное. Глотание, речь не нарушены (положительная динамика). Симптомы орального автоматизма (+). Снижение мышечной силы в н/конечностях проксимально до 2 б. Глубокие рефлексы с рук S=D, средней живости, с ног – отсутствуют. Патологические рефлексы не вызываются.



Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Убедительных чувствительных нарушений не выявлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме всей истории заболевания нашей пациентки:

1. Январь 2021 г. – COVID-19, легкая форма.
2. Дебютом заболевания (MIS-A) следует считать гастроинтестинальные и гепатобилиарные проявления (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) до (и/или после) госпитализации в хирургическое отделение. С учетом высоких СРБ, фибриногена, Д-димера, лимфопении уже на этом этапе и отсутствия эффекта от консервативной терапии можно предположить, что именно этот период и был дебютом заболевания.
3. Март-апрель 2021 г. – присоединились неврологические симптомы (острое психотическое состояние, нижний парапарез), минимальные кардиальные нарушения (дополнительная жидкость в полости перикарда, минимальное количество, митральная, трикуспидальная регургитация, регургитация на клапане легочной артерии, длительно сохраняющаяся желудочковая тахикардия); дополнительная жидкость в плевральных полостях.
4. Костно-мышечные симптомы (боли в мышцах, суставах; КФК 366,6–621,7 Е/л, миоглобин 126,6 мкг/л; изменения в мышцах по данным МРТ).
5. На протяжении 3 госпитализаций у пациентки наблюдались высокие цифры маркеров воспаления: СРБ, фибриногена, ферритина, СОЭ; Д-димера. Также наблюдались лимфопения и анемия.
6. Однако, несмотря на перенесенный COVID-19 (январь 2021 г.) и контакт с COVID-19 18.03.21, антитела к SARS-CoV-2 класса Ig G при неоднократных исследованиях попеременно отрицательные/слабоположительные/отрицательные/положительные.

С учетом анамнеза, объективных данных, данных лабораторных и инструментальных методов исследования выставлен диагноз: мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2. Энцефалополирадикулоневропатия с выраженным психоорганическим синдромом, легким стволово-мозжечковым синдромом, выраженным нижним парапарезом и НФТО по центральному типу. Миозит смешанной этиологии (аутоиммунный, инфекционный) мышц спины (длиннейшие, остистые) и правой подвздошной мышцы с абсцедированием. Плоскостная частично обызвествленная менигеома в переднем отделе серпа (по данным МРТ). Эритематозная гастродуоденопатия. Состояние после оперативного лечения (лапароскопическая холецистэктомия, пластика пупочной грыжи, фундопликация по Ниссену от 17.03.21). Двусторонняя полисегментарная коронавирусная пневмония, стадия рассасывания. ОДН 0. Левосторонний гидроторакс. Узловой зоб. Острый билиарный панкреатит. Двусторонний коксартроз справа 3-й ст., слева 4-й ст. Асептический некроз головок бедренных костей с 2 сторон. Полифакторная анемия тяжелой степени.

Представленный случай, по нашему мнению, демонстрирует MIS-A в не совсем типичном клиническом проявлении, если руководствоваться критериями CDC, однако он соответствует критериям, представленным ранее (2020–2021 гг.) (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительная характеристика критериев MIS-A, представленных CDC, и клинических проявлений у описываемого пациента
Table 2
Comparative characteristics of MIS-A criteria presented by CDC and clinical manifestations in the described case

Критерии MIS-A, CDC	Клинические проявления у пациента
Субъективно ощущаемая или документированная ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) лихорадка ≥ 24 часов до госпитализации или в течение первых трех дней госпитализации	Лихорадка ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) ≥ 24 часов до госпитализации и в течение первых трех дней (и более) госпитализации
I. Клинические критерии	
А. Первичные клинические критерии:	
1. Тяжелое кардиальное поражение, включая миокардит, перикардит, дилатацию коронарных артерий / аневризму, впервые развившуюся право- или левожелудочковую дисфункцию (фракция выброса ЛЖ $< 50\%$), АВ-блокада 2-й или 3-й степени, желудочковая тахикардия	1. Дополнительная жидкость в полости перикарда, минимальное количество (перикардит) по данным ЭхоКГ от 05.05.21; митральная, трикуспидальная регургитация, регургитация на клапане легочной артерии по данным ЭхоКГ от 14.06.21; длительно сохраняющаяся желудочковая тахикардия
2. Сыпь и негнойный конъюнктивит	–
Б. Вторичные клинические критерии:	
впервые появившиеся неврологические симптомы (энцефалопатия у пациента без предшествующего нейрокогнитивного дефицита, судороги, менингеальные знаки, периферическая невропатия (включая синдром Гийена – Барре)); шок или гипотензия, не связанная с медицинскими вмешательствами; абдоминальные боли, рвота или диарея; тромбоцитопения	впервые появившиеся неврологические симптомы (энцефалопатия (F45, острое психотическое состояние на протяжении всей госпитализации) у пациента без предшествующего нейрокогнитивного дефицита; нижний парапарез; гастроинтестинальные, гепатобилиарные симптомы (абдоминальные боли, рвота или диарея) в дебюте заболевания и в последующем; костно-мышечные симптомы (миозит, асептический некроз головок бедренных костей)
II. Лабораторные признаки	
повышенные уровни по меньшей мере двух из следующих показателей: СРБ, ферритин, ИЛ-6, СОЭ, прокальцитонин	повышенные уровни: СРБ, ферритин, СОЭ, Д-димер, фибриноген; гипоальбуминемия; лимфопения
положительный тест на текущую или в недавнем прошлом SARS-CoV-2 (ПЦР, серология или детекция АГ)	01.21 перенесла COVID-19; 18.03.21 контакт с COVID-19; антитела к SARS-CoV-2 04.05.21: Ig G – слабopоложительные. 09.06.21: Ig G – отрицательные. 14.06.21: Ig G – положительные

Нижний парапарез, скорее, имеет смешанную этиологию (как вследствие полирадикулоневропатии, так и вследствие миозита мышц нижних конечностей, преимущественно бедра). Пациентке не выполнялись УЗИ/МРТ мышц нижних конечностей, не выполнялись ЭНМГ/ЭМГ, однако клинические данные могут свидетельствовать об этом.

Особенностью данного случая является гетерогенность клинической симптоматики (гастроинтестинальные, гепатобилиарные симптомы, вовлечение сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем), поэтапность вовлечения различных органов и систем, а также сложности в интерпретации результатов анализов на SARS-CoV-2 в рамках MIS-A на протяжении всего периода заболевания.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром является редким, но тяжелым осложнением как у детей и подростков, так и у взрослых после инфекции SARS-CoV-2.

Демонстрация клинических случаев МВС у взрослых является важной и актуальной информацией для практикующих врачей и исследователей. Данный клинический случай демонстрирует необходимость ориентации при постановке диагноза мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых прежде всего на эпидемиологическую связь с инфекцией, клинико-лабораторную картину (учитывая длительную лихорадку, гетерогенность и мультиорганность клинических проявлений и исключая альтернативные заболевания) и только после на лабораторное подтверждение COVID-19 (иммунный ответ может отсутствовать, быть слабым и/или запоздалым). Повышенные маркеры воспаления поддерживают диагноз.

Клиницисты обязаны рассматривать возможность постановки диагноза MIS-A у лиц с гипервоспалительным заболеванием и тяжелой внелегочной полиорганной дисфункцией, возникшей в течение 2–12 недель после предшествующего COVID-19 или контакта с человеком с диагностированным COVID-19. Поскольку данные об известной инфекции или воздействии SARS-CoV-2 не всегда доступны на момент госпитализации, клиницисты должны поддерживать высокий индекс подозрения на MIS-A среди пациентов, у которых история болезни неизвестна, и независимо от вирусного статуса. Эти пациенты должны пройти обследование на текущую или предшествующую инфекцию SARS-CoV-2 (с помощью ОТ-ПЦР, экспресс-тестов на антигены или серологических тестов на антитела, включая измерение титров) и на наличие тяжелого воспаления и/или коагулопатии (например, повышенный уровень С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6 или уровни D-димеров).

Своевременное начало иммуномодулирующего лечения может предотвратить тяжелые исходы.

Дополнительные исследования (описания и заключения), анализы, консультации специалистов, видеофайлы по данному клиническому случаю могут быть представлены по запросу на адрес электронной почты: neuro@bsmu.by.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) case definition information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html> (accessed 11.03.2022).
2. Bolieva L., Malyavin A., Aidarova N., Byazrova S. Multisystem inflammatory syndrome in adults associated with COVID-19. *Therapy*. 2022;3:134–143. (in Russian)
3. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(10):e007485. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485
4. Morris S.B. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450–1456.
5. Bamrah M.S., Schwartz N., Patel P. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *Morbidity/Mortal. Wkly. Rep*. 2020;69:1450–1456.
6. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med. Virol.* 2021;93:1320–1342. doi: 10.1002/jmv.26610
7. Patel P., DeCuir J., Abrams J. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
8. Parums D.V. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the Spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2021;27:e935005. doi: 10.12659/MSM.935005
9. Kibanova V., Sakhipov M., Suslov N. COVID-19 in new conditions. The best scientific article 2022: collection of articles of the XLVII International Research Competition, Penza, January 30, 2022. Penza: Science and Education. 2022:199–201. (in Russian)
10. Yavelov I. COVID-19 and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020;8(27):4–13 (in Russian)
11. ESC. Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *ESC: European Heart Journal*. 2020.

12. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395:1516. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30912-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30912-0) 13
13. Schilling J.D., Ravichandran A.K., Mandras S.A. Feature. Management of the Hospitalized COVID-19 Patient with Acute Cardiomyopathy or Heart Failure. *AMC*. 2020 (accessed October 14, 2020).
14. Golukhova E., Sokolova N., Bulaeva N. Cardiovascular diseases and complications in patients with COVID-19. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(7):72–77. doi: 10.17116/profmed20202307172. (in Russian)
15. Turchina M., Mishina A., Veremeichik A., Reznikov R. Clinical features of gastrointestinal tract damage in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Challenges in modern medicine*. 2020;44(1):5–15. doi: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15. (in Russian)
16. Ivashkin V., Sheptulin A., Zolnikova O., Okhlobystin A., Poluektova E., Trukhmanov A., Shirokova E., Gonik M., Trofimovskaya N. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7. (in Russian)
17. Novikova Yu., Ovsyannikov D., Abramov D. *Children's multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection (COVID-19): textbook*. M.: RUDN, 2020:62. (in Russian)
18. Alexandrovich Yu., Alekseeva E., Bakradze M. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (in Russian)
19. Ilchenko L., Nikitin I., Fedorov I. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):188–197. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (in Russian)
20. Akhmedov V., Bikbavova G., Khomutova E. Features of the liver condition against the background of a new COVID-19 infection. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2021;16(3):343–348. doi: 10.14300/mnnc.2021.16082. (in Russian)
21. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A., Reddy S., Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol*. 2020;214(5):1078–1082. doi: 10.2214/AJR.20.22969
22. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
23. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID 19: management and challenges. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
24. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020;8(1):13–17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019
25. Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin. Exp. Pediatr*. 2020;63(4):119–124. doi: 10.3345/cep.2020.00493
26. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020;133(9):1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775
27. Greenough T.C., Carville A., Coderre J., Somasundaran M., Sullivan J.L. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Am. J. Pathol*. 2005;167:455–463. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62989-6
28. *International Society of Nephrology (ISN)* [electronic resource]. Available at: <https://www.theisn.org/covid-19> (accessed 22.01.2021).
29. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021;39(22):3037–3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054
30. Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2020.02.22.2002650010.1101/2020.02.22.20026500 (accessed 28.02.2020).
31. Morris S. NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2022. *MMWR*. 2020;69:1450.
32. Vorobyeva P. (ed.) Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7–8:3–96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096. (in Russian)