ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА УОТЕРХАУСА-ФРИДЕРИКСЕНА

DIAGNOSTIC ASPECTS OF WATERHOUSE-FRIDERICHSEN SYNDROME

УДК 616.94:616.453

Филиппова Юлия Александровна, студентка, 6 курс факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, г. Москва

Образцов Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Россия, г. Москва

Бабаджанова Гульнара Юсуповна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, г. Москва

Filippova Yulia Aleksandrovna, 6th year student, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Russia, Moscow

Obraztsov Igor Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, GBUZ DGKB No. 9 named. G. N. Speranskiy DZM, Russia, Moscow

Babadzhanova Gulnara Yusupovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Russia, Moscow

Аннотация

Статья посвящена редкому заболеванию – синдрому Уотерхауса-Фридериксена (СУФ), встречающемуся преимущественно у детей в возрасте до 2 лет. Данное заболевание в большинстве случаев вызывается Neisseria meningitidis, обычно манифестирует на фоне полного благополучия и

стремительно прогрессирует. В течение нескольких часов развиваются геморрагическая сыпь по типу пурпуры по всему телу; полиорганная недостаточность, нарушения сознания, поэтому очень важно заподозрить синдром на самом раннем этапе. В статье рассматриваются основные диагностические аспекты данного синдрома: объективные клинические и лабораторные данные, описаны заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику.

Annotation

The article is dedicated to a rare disease – Waterhouse-Friderichsen Syndrome (WFS), which occurs mainly in children under the age of 2 years. It is usually caused by Neisseria meningitidis. The disease is characterised by sudden onset and fulminant progress. Within a few hours a hemorrhagic rash covers the whole body, multiple organ failure, disturbance of consciousness often occur. Thus, it is very important to suspect the syndrome as soon as possible. In the article the main diagnostic aspects of this syndrome are described.

Ключевые слова: синдром Уотерхауса-Фридериксена, редкие болезни надпочечников, инфекционные заболевания, сепсис, менингококкемия.

Keywords: Waterhouse-Friderichsen syndrome, rare diseases of the adrenal glands, infectious diseases, sepsis, meningococcemia.

Введение

Синдром Уотерхауса-Фридериксена синдром (СУФ), также известен под названием менингококкового синдрома или фульминантной менингококкемии, и представляет собой надпочечниковую недостаточность, развивающуюся в результате кровоизлияния в надпочечники [0].

В настоящее время не существует чёткого определения данного заболевания. В 2012 году Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) было представлено следующее определение: Фульминантная бактериальная инфекция, чаще вызываемая Neisseria meningitidis и характеризующаяся

стремительно развивающейся гипотензией и шоком [1], синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), проявляющегося кожной сыпью (пурпура), а также быстрым развитием недостаточности надпочечников, вызванным массивными двусторонними кровоизлияниями.

В редких случаях СУФ вызывают другие высоковирулентные штаммы, в частности, пневмококки, бактерии рода Pseudomonas, Haemophilus influenzae и в исключительных случаях – стафилококки [3].

Клиническое описание СУФ было впервые дано в 1894 году Артуром Фрэнсисом Велькером (1861-1946) и в 1901 году британским дерматологом Эрнестом Гордоном Грэмом Литтлом (1867-1950). Случай А. Велькера характеризовался фульминантной пурпурой, которая была принята за проявление натуральной оспы. При вскрытии было обнаружено двустороннее кровоизлияние в надпочечники [4].

В 1911 году Руперт Уотерхаус описал синдром у 8-месячного ребёнка [5]; в 1918 Фридрихсен в работе Adrenal Apoplexy in Children объединил и систематизировал имеющиеся данные и описал подобный случай фульминантного сепсиса, характеризовавшийся ступором, цианозом, рвотой, пурпурой, а также массивными кровоизлияниями в надпочечниках. Название синдрома было предложено Гланцманном в 1933 году [6].

Патогенез СУФ реализуется за счёт двух основных компонентов: геморрагического некроза коры надпочечников на фоне фульминантного сепсиса. Развитие сепсиса представляет собой вариант ответа организма на инфекцию, характеризующийся полиорганной недостаточностью с иммунной дисрегуляцией [7]. Дискоординация иммунного ответа при СУФ происходит стремительно в результате избыточного синтеза провоспалительных активирующих цитокинов и медиаторов («цитокиновый шторм»), который быстро истощает иммунные эффекторы, способные бороться с патогенным фактором. Развивающийся при этом компенсаторный противовоспалительный ответ, который реализуется благодаря как существующим в организме Т-регуляторным клеткам, так и за счёт патологических незрелых миелоидных

клеток-супрессоров, приводит к окончательному подавлению систем защиты и прогрессированию инфекционного процесса. В результате развивается тканевое повреждение, повреждение эндотелия, гипоксия и органная дисфункция [8]. Надпочечниковая недостаточность в результате кровоизлияний усугубляет и без того тяжёлое состояние пациента, в результате чего прогноз для пациентов с СУФ становится весьма сомнительным.

СУФ может развиваться у представителей всех возрастных групп, однако чаще он встречается в детском возрасте [9]. Так, 90 % заболевших СУФ находились в возрасте до 9 лет; 70 % - до 2 лет [3].

Диагностика

Заболевание манифестирует на фоне полного благополучия. Описаны случаи с продромальным периодом в течение 6 – 12 часов, однако его признаки неспецифичны и характерны для любой детской инфекции. Разгар заболевания сопровождается симптомами, характерными для манифестации септического процесса. Отмечается одышка, сердцебиение, беспокойство пациента, а также тошнота, рвота и боли в животе. Температура тела поднимается до фебрильных значений. По мере прогрессирования заболевания симптоматика нарастает: возможны эпизоды потери сознания, а также фебрильные судороги. Температура тела достигает гиперфебрильных и даже гиперпиретических цифр. Прогресс заболевания стремительный; в течение нескольких часов развивается геморрагическая сыпь по типу пурпуры по всему телу; прогрессирует полиорганная недостаточность, характерны нарушения сознания. Также развивается метаболический ацидоз и коагулопатия (ДВС-синдром), клинически проявляющаяся в виде кровоточивости слизистых; возможно появление кровавых прожилок в мокроте и стуле. Описана [4] характерная для СУФ форма цианоза, который не сопровождается одышкой и начинается с губ и ногтей. Цианоз распространяется по телу очень быстро и может быстро пропадать и появляться вновь. При этом конечности на ощупь ледяные, а туловище – очень горячее. Обычно за развитием цианоза следует

дестабилизация гемодинамики и шок, который приводит к летальному исходу в течение суток [10, 11, 12, 13].

Диагностика СУФ достаточно очевидна из-за характерной клинической симптоматики фульминантного септического процесса, сопровождающегося двусторонней надпочечниковой недостаточностью. Таким образом, внезапное развитие гиперпирексии, шока и переменчивого цианоза позволяют заподозрить СУФ с высокой степенью вероятности.

По лабораторным данным в общем анализе крови – лейкоцитоз, нейтрофилия; отмечается значительное повышение содержания С-реактивного белка и прокальцитонина. Характерны электролитные нарушения в виде гипокалиемии, гипохлоремии, гипернатриемии. Кроме того, у пациентов снижается уровень сахара в крови [14].

Согласно современным критериям сепсиса (Сепсис-3) оценку полиорганной недостаточности следует проводить на основании индекса SOFA (sepsis-related organ failure assessment). Индекс SOFA рассчитывается при оценке функции органов и систем: дыхательной (PaO2/FiO2, ИВЛ), гемостаза (уровень тромбоцитов), ЦНС (шкала комы Глазго), сердечно-сосудистой (среднее АД, вазопрессоры), печени (уровень билирубина) и почек (уровень креатинина). При этом наиболее угрожаемым является острый прогресс органной дисфункции, о развитии которой заключают по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения. Септический шок характеризуется циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего АД более 65 мм рт. ст. [15].

При подозрении на течение СУФ, как и при любом септическом процессе, абсолютно необходимо микробиологическое исследование крови. Проба забирается на высоте лихорадки трижды с получасовым интервалом между взятиями во флаконы для аэробных, анаэробных культур и грибов. Кроме того, целесообразно выполнение спинальной пункции для микробиологического

исследования ликвора. Описан случай развития СУФ у пациента с герпес-вирусной инфекцией, поэтому можно рекомендовать также и ПЦР исследование крови на вирусы герпес-группы [16].

Диагностически важным подтверждающим тестом на СУФ является исследование уровня эозинофилов крови и проведение пробы с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). В норме ответ организма на тяжёлую инфекцию сопровождается снижением содержания эозинофилов ниже 75/мкл (обычно наблюдается падение показателя практически до нуля). В процессе реконвалесценции наблюдается постепенное восстановление уровня эозинофилов до 125 – 300/мкл. Наличие у пациента клинической картины, описанной выше, вместе с содержанием эозинофилов выше 75/мкл свидетельствует о развитии острой надпочечниковой недостаточности. Подъём уровня эозинофилов на фоне течения тяжёлого септического процесса может свидетельствовать как о начале реконвалесценции, так и об угрожающем СУФ, поэтому для дифференциальной диагностики следует провести пробу с АКТГ. Пациенту вводится 10 мг АКТГ и выполняется оценка содержания эозинофилов спустя 6 часов после введения. Падение количества эозинофилов свидетельствует об интактной функции коры надпочечников, рефрактерность – о развивающейся надпочечниковой недостаточности, требующей немедленной заместительной терапии.

У пациента следует исследовать уровень кортизола (понижен при СУФ); также необходимо выполнять мониторинг, стандартный для отделений интенсивной терапии: клинический анализ крови с подсчётом лейкоформулы, биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, общего белка и белковых фракций, электролитов. Необходимо оценить уровень СРБ и ПКТ (при цитировании первый раз – дать полное название, затем аббревиатуру); мониторировать кислотно-щелочное состояние. Также следует организовать мониторинг витальных функций [17, 18].

СУФ необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

- Острая надпочечниковая недостаточность. Обычно развивается при резкой отмене ГКС у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью. Клиника напоминает течение шока: характерно падение АД, олигоанурия, нарушение сознания, возможны аритмии, тошнота и боли в животе. Признаки инфекционного процесса, сыпь не выражены. Необходимо введение кортикостероидов и комплекс стандартных мероприятий интенсивной терапии [19].
- Острое надпочечниковое кровотечение. Развивается у новорождённых после осложнённых родов. Характерны лихорадка, озноб, тошнота и рвота, пятнисто-папулярная сыпь. Медикаментозное лечение: препараты плазмы крови, глюкоза, кортикостероиды, витамины [20].
- Полиорганная недостаточность вследствие течения сепсиса. Развитие полиорганной недостаточности является нозогностическим при течении септического процесса любой этиологии. Следует тщательно оценивать динамику функции органов и систем, проводить регулярные микробиологические исследования с целью определения оптимального этиотропного лечения; а также проводить терапию, компенсирующую органную дисфункцию (см. ниже). Отсутствие признаков поражения надпочечников позволяет исключить диагноз СУФ и улучшает прогноз [7]
- Острая геморрагическая пурпура Шенлейн-Геноха. Системный васкулит, обусловленный циркулирующими иммунокомплексами и комплемент-зависимым поражением эндотелия. В молниеносной форме, характерной для острого некротического тромбоваскулита, клиническая картина напоминает СУФ. Заболевание чаще развивается на первом-втором году жизни через 1-4 недели после детской инфекции (ветряная оспа, краснуха, скарлатина и т. д.). Характерны симметричные обширные кровоизлияния, некрозы, появление цианотичных участков кожи (кисти, стопы, ягодицы, лицо), имеющих сливной характер. В дальнейшем возможно развитие гангрены кистей и стоп, развитие комы, шока. Важным признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является увеличение концентрации

IgA в сыворотке крови. У 30 % - 40 % больных обнаруживается РФ. У детей в 30 % случаев наблюдается увеличение титра АСЛ-О [21].

Лечение

При развитии септического процесса, в особенности – септического шока и подозрении на СУФ, пациент должен быть немедленно переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В ОРИТ следует начать инфузионную поддержку: коллоидный болюс при нестабильной гемодинамике (гидроксиэтилкрахмал), затем – инфузия кристаллоидов в объёме 4 л / м2 / сутки. Также нужно восполнять потери электролитов [22, 23]. В ОРИТ должен быть отлажен мониторинг витальных показателей; при развитии дыхательной недостаточности требуется подключение аппарата ИВЛ; при сохранении гипотонии – введение вазопрессоров (допамин, норадреналин, адреналин). С целью коррекции гемостаза проводят трансфузионную терапию тромбоконцентратом и свежезамороженной плазмой; заместительную антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами при ДВС-синдроме [24].

Этиотропная терапия антибиотиками крайне важна и должна быть начата при подозрении на СУФ немедленно в режиме деэскалациии. В качестве стартовой комбинации назначают 3 антибиотика: широкого спектра и обладающие активностью против Грам-положительных и Грам-отрицательных микроорганизмов (например, меронем, ванкомицин, амикацин). После получения результатов бактериологического исследования следует назначить антибиотики в соответствии с чувствительностью выделенных микробов [25, 26].

Заместительная терапия кортизоном должна быть назначена при любом подозрении на СУФ. Кроме того, существуют данные об эффективности назначения дексаметазона перед началом антибактериальной терапии [27].

Заключение

Синдром Уотерхауса-Фридериксена – редкое заболевание надпочечников. Внезапное развитие гиперпирексии, шока и переменчивого цианоза позволяют

врачам заподозрить СУФ с высокой степенью вероятности. Несмотря на то, что диагностика данного синдрома достаточно очевидна из-за характерной клинической симптоматики, ввиду редкости заболевания, дебюта на фоне полного здоровья и стремительного течения можно упустить время и не назначить вовремя соответствующую терапию.

Прогноз СУФ неоднозначный, но, в целом, неблагоприятный. В середине 20 века среднее время жизни пациентов с СУФ составляло около 16 часов [4]. В настоящее время, учитывая современное развитие антибактериальных препаратов, летальность составляет до 50 % [14].

Так как данный синдром чаще встречается у детей и вызывается Neisseria meningitidis, в целях профилактики Центр по контролю и профилактике заболеваний в США (Center for Disease Control and Prevention (CDC)) рекомендует проводить плановые прививки против менингококковой инфекции всем лицам в возрасте от 11 до 18 лет, а также людям с функциональными отклонениями селезёнки и различными иммунными нарушениями, такими как недостаточность системы комплемента [10].

Литература

1. Vyas JM, Zieve D, Black B. Waterhouse-Friderichsen syndrome. MedlinePlus. September 1, 2013, URL http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000609.htm
2. Muhammad A. Nonplatelet Hemostatic Disorders. Medscape 2016, URL http://emedicine.medscape.com/article/210467-overview
3. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. J Clin Pathol. 2004 Feb;57(2):208-9.
4. Friderichsen C. Waterhouse-Friderichsen syndrome. Acta Endocrinologica, 1955; 18: 482 – 492
5. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. Lancet. 1911;1:577–8
6. Aegerter E. E. The Waterhouse-Friderichsen syndrome: review of the literature and a report of two cases. JAMA. 1936;106(20):1715-1719

7. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 2016 May 23;353:i1585
8. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):517-528
9. Tritos A N. Adrenal Hemorrhage. Medscape 2018, URL http://emedicine.medscape.com/article/126806-overview
10. Agrawal A, Jasdanwala S, Agarwal A, Eng M. Fatal Waterhouse-Friderichsen syndrome due to serotype C Neisseria meningitidis in a young HIV negative MSM (men who have sex with men). BMJ Case Rep. 2014 Sep 29;2014
11. Pode-Shakked B, Sadeh-Vered T, Kidron D, Kuint J, Strauss T, Leibovitch L. Waterhouse Friderichsen syndrome complicating fulminant Enterobacter cloacae sepsis in a preterm infant: the unresolved issue of corticosteroids. Fetal Pediatr Pathol. 2014 Apr;33(2):104-8
12. Hata Y, Chiba T, Ohtani M, Ishizawa S, Nishida N. An autopsy case of pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome with possible functional asplenia/hyposplenia. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1;8(6):7518-25
13. Tormos LM, Schandl CA. The significance of adrenal hemorrhage: undiagnosed Waterhouse-Friderichsen syndrome, a case series. J Forensic Sci. 2013 Jul;58(4):1071-4.
14. Friedl C, Hackl G, Schilcher G, Rosenkranz AR, Eller K, Eller P. Waterhouse-Friderichsen syndrome due to Neisseria meningitidis infection in a young adult with thrombotic microangiopathy and eculizumab treatment: case report and review of management. Ann Hematol. 2017 May;96(5):879-880.
15. Singer M et al. JAMA. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016 Feb 23;315(8):801-1015
16. Heitz AFN, Hofstee HMA, Gelinck LBS, Puylaert JB. A rare case of Waterhouse- Friderichsen syndrome during primary Varicella zoster infection. Neth J Med. 2017 Oct;75(8):351-353.
17. Smeenk C. Recover from Waterhouse-Friderichsen's disease after ACTH administration Maandschr Kindergeneeskd. 1952 Sep;20(8):286-7

18. Levin J, Cluff LE. Endotoxemia and adrenal hemorrhage. a mechanism for the waterhouse-friderichsen syndrome. J Exp Med. 1965 Feb 1;121:247-60.18
19. Fares AB, Santos RA. Conduct protocol in emergency: Acute adrenal insufficiency. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016 Nov;62(8):728-734.
20. Zessis NR, Nicholas JL, Stone SI. Severe bilateral adrenal hemorrhages in a newborn complicated by persistent adrenal insufficiency. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018 Feb 20;2018. pii: 17-0165.
21. Spronk PE, Rommes JH, Schaar C, Ince C. Thrombolysis in fulminant purpura: observations on changes in microcirculatory perfusion during successful treatment. Thromb Haemost. 2006 Mar;95(3):576-8.
22. Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. Clin Chest Med. 2016 Jun;37(2):241-50
23. Loflin R, Winters ME. Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. Emerg Med Clin North Am. 2017 Feb;35(1):59-74.
24. Fox B. Disseminated intravascular coagulation and the Waterhouse-Friderichsen syndrome. Arch Dis Child. 1971 Oct;46(249):680-5
25. Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, Hayashi Y, Iwase S, Kurita T, Saito D, Yamaji Y, Oda S. Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. Surg Infect (Larchmt). 2016 Apr;17(2):210-6
26. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014 Aug;42(8):1749-55.
27. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev. 2000 Jan; 13(1):144-66