

Г.М. Хващевская¹, Ю.М. Громова¹, С.Н. Лихачева²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА УОТЕРХАУЗА-ФРИДЕРИКСЕНА У ПАЦИЕНТА С ДОЛЕВОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ по г. Минску и Минской области ГСМСЭ,
судебно-гистологическая лаборатория²

В статье описан редкий случай развития синдрома Уотерхауза-Фридериксена неменингококковой этиологии у пациента с долевой (крупозной) пневмонией, выявленный при проведении морфологического исследования.

Ключевые слова: пневмония, острая надпочечниковая недостаточность

G.M. Hvashevskaya, Y.M. Gromova, S.N. Lihacheva

THE CLINICAL CASE OF FRIDERICHSEN-WATERHOUSE-SYNDROME IN PATIENT WITH LOBAR PNEUMONIA

A rare case of non-meningococcal etiology of Friderichsen-Waterhouse-syndrome, which was morphologically diagnosed, in the patient with lobar pneumonia is reported in this communication.

Key words: pneumonia, acute adrenal failure.

Синдром Уотерхауза-Фридериксена (Waterhouse-Friderichsen syndrome) - клинический синдром, обусловленный острым нарушением функции коры надпочечников вследствие кровоизлияний в оба надпочечника - является следствием острого снижения или полного прекращения продукции глюко- и минералокортикоидных гормонов без предшествующей хронической надпочечниковой недостаточности.

Данный синдром впервые был описан Voelcker в 1894 г. Более полное описание клинической картины острой недостаточности надпочечников дал Waterhouse в 1911 г. на основании собранных им из литературы 15 случаев, а также своего собственного наблюдения. В 1918 г. Friderichsen опубликовал обзор литературы по этому вопросу.

Острая недостаточность коры надпочечников встречается у лиц обоего пола с одинаковой частотой и может наблюдаться в любом возрасте, но преимущественно у новорожденных, детей и молодых людей. Причинами возникновения данного синдрома могут быть:

1. Кровоизлияние в надпочечники при инфекционных заболеваниях, главным образом при остром, молниеносном сепсисе, обусловленном чаще менингококком (65-70% случаев) или стрептококком, изредка стафилококком, а также при дифтерии, кори, скарлатине, тифе. Под действием бактериальных эндотоксинов происходит повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, активация XII фактора свертывания крови, а также агрегация тромбоцитов и лейкоцитов. Активация гемостаза приводит к гиперкоагуляции крови, следствием чего является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови с микротромбозами терминального сосудистого русла и прогрессирующим потреблением факторов свертывания крови с последующим истощением свертывающего потенциала и склонностью к генерализованным кровотечениям. В результате внутрисосудистого тромбообразования развиваются тяжелые нарушения кровоснабжения жизненно важных органов и недостаточность их функции (шоковое легкое, шоковая печень, шоковые почки, нарушение проницаемости кишечной стенки, кровоизлияние в надпочечники).

2. Кровоизлияния в надпочечники при ДВС-синдроме, заболеваниях крови (гемофилии, лейкозах), злокачественных опухолях, перитоните.

3. Тромбозы сосудов надпочечников.

4. Осложнение первичной или вторичной хронической недостаточности надпочечников в результате неадекватной заместительной терапии, (снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов, стрессовые ситуации (инфекция, травма, операция).

5. Внутриутробное кровоизлияние в надпочечники во время тяжелых или осложненных родов.

6. Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит), системные васкулиты. Причиной возникновения острой надпочечниковой недостаточности при данной патологии является острый тромбоз сосудов надпочечников или кровоизлияние в надпочечники.

7. Адреналэктомия.

8. Гепатоадреналовый синдром у пациентов с молниеносной формой печеночной недостаточности, а также терминальная стадия хронической печеночной недостаточности, при которых происходит угнетение синтеза кортизола в результате действия эндотоксинов и цитокинов воспаления.

В основе патогенеза синдрома Уотерхауза-Фридериксена лежат два процесса: выпадение функции коры надпочечников и интоксикация организма вследствие острой инфекции, в результате чего развивается декомпенсация всех видов обмена и процессов адаптации, связанная с прекращением секреции гормонов коры надпочечников.

Из-за отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов корой надпочечников в организме происходит потеря ионов натрия и хлоридов с мочой и уменьшение всасывания их в кишечнике, из организма выделяется жидкость, наступает обезвоживание за счет потери внеклеточной жидкости и вторичного перехода воды из внеклеточного пространства в клетку. Потеря жидкости происходит и через желудочно-кишечный тракт. Наступление неукротимой рвоты, частый жидкий стул являются проявлением тяжелых нарушений электролитного баланса. Уменьшение объема крови вследствие резкой дегидратации организма приводит к шоку.

Нарушение обмена калия сопровождается повышением его уровня в сыворотке крови, в межклеточной жидкости и в клетках, уменьшается выделение калия с мочой. Избыток калия в сердечной мышце ведет к нарушению сократительной способности миокарда, могут возникнуть локальные изменения, снижаются функциональные резервы миокарда. Сердце не в состоянии адекватно реагировать на повышенную нагрузку.

Нарушается углеводный обмен: уровень сахара в крови снижается, уменьшаются запасы гликогена в печени и скелетных мышцах, повышается чувствительность к инсулину. При недостаточной секреции глюкокортикоидов синтез и метаболизм гликогена в печени нарушены. В ответ на гипогликемию в печени не наступает повышение освобождения глюкозы. В некоторых случаях в результате резкого дефицита глюкозы в тканях развивается гипогликемическая кома.

При недостатке глюкокортикоидов снижается уровень мочевины - конечного продукта азотистого обмена.

Патогенез классического синдрома Уотерхауса – Фридериксона, возникающего на фоне тяжелой, остро текущей (обычно септической) инфекции, окончательно не выяснен. Высказывается мнение, что этот синдром является частным случаем, так называемого общего адаптационного синдрома, т.е. следствием тяжелого сепсиса, вызывающего перенапряжение и истощение адаптационных гипофизарно-адреналовых механизмов.

Острая недостаточность надпочечников изредка осложняет некоторые системные заболевания (узловатый периартериит, системная красная волчанка и др.). Наблюдаемые в этих условиях кровоизлияния в надпочечниках или их острая ишемия обусловлены тромбозом центральной надпочечниковой вены или (чрезвычайно редко) тромбозом либо эмболией многочисленных мелких артериальных сосудов надпочечников.

Если рассматривать синдром Уотерхауса – Фридериксона как стадию истощения общего адаптационного синдрома, то, очевидно, сюда же следует отнести и аддисонический криз, развивающийся иногда во время тяжелых соматических заболеваний, обширных травм или сложных хирургических вмешательств. Адаптивная роль гипофизарно-адреналовой системы в формировании ответных реакций на воздействие экзогенных факторов установлена и общепризнана. В соответствии с теорией общего адаптационного синдрома при длительном воздействии неблагоприятных (стрессовых) факторов развивается стадия истощения, которая сопровождается снижением функции надпочечников и морфологическими изменениями в их корковом слое (Селье, 1960). Многочисленные клинические исследования подтвердили, что функция коры надпочечников снижается при тяжелых нагноительных заболеваниях, туберкулезе легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественных опухолях, пороках сердца и др.

При обширных ожогах, тяжелых множественных переломах, массивных кровопотерях, а также тяжелом течении перечисленных заболеваний и во время хирургических вмешательств, предпринимаемых у этих

больных, в послеоперационном периоде (особенно если он осложнился кровотечением, перитонитом, пневмонией, сепсисом и т.д.) относительная недостаточность надпочечников усугубляется и может развиваться синдром острой их недостаточности.

Относительно редкой патогенетической разновидностью острой недостаточности коры надпочечников является синдром, развивающийся при травматическом повреждении надпочечных желез. Это иногда происходит при закрытых повреждениях почек, печени или селезенки в результате тупой травмы живота, поясничной области, падении с высоты и т.д. Реже травма надпочечников (тем более двусторонняя) является следствием обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства.

Хирургическая или острая недостаточность надпочечников, патогенетическая, связанная с врожденным нарушением ферментных систем в надпочечниках или с изменением чувствительности к АКТГ соответствующих надпочечниковых структур, обычно развивается в младенческом или раннем детском возрасте. В этой группе больных наиболее частой причиной функциональной недостаточности надпочечников является врожденная гиперплазия коры надпочечников, точнее, ее сольтерьяющая разновидность (синдром Дебре – Фибигера), связанная с ферментным дефектом гидроксирования стероидного кольца в положении 21. При этой форме врожденной гиперплазии коры надпочечников развивается дефицит глюкокортикоидов и минералокортикоидов, что сопровождается выраженными метаболическими (главным образом электролитными) нарушениями.

При патоморфологическом исследовании выявляют тотальный или частичный некроз ткани надпочечников с кровоизлияниями и отеком, иногда преобладают отек и кровоизлияния. Надпочечники увеличены, темно-вишневого цвета.

Клиническая картина острой надпочечниковой недостаточности характеризуется наличием признаков сердечно-сосудистой недостаточности, желудочно-кишечных проявлений и психоневрологической симптоматики различной степени тяжести.

При сердечно-сосудистой форме преобладают симптомы сосудистой недостаточности. Прогрессивно снижается артериальное давление, пульс становится слабого наполнения, сердечные тоны глухие. Отмечается цианоз кожных покровов, температура тела снижается. При дальнейшем развитии этих симптомов развивается коллапс.

Желудочно-кишечные проявления вначале характеризуются полной потерей аппетита до отвращения к пище и даже запаху от нее. Затем возникает тошнота, рвота, которая нередко становится неукротимой, присоединяется жидкий стул. Многократные рвота и понос быстро приводят к обезвоживанию организма. Появляются боли в животе, которые носят разлитой спастический характер. Иногда возникает картина острого живота с характерными симптомами для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости.

Церебральные нарушения обусловлены отеком мозга, изменениями электролитного баланса,

Случай из практики

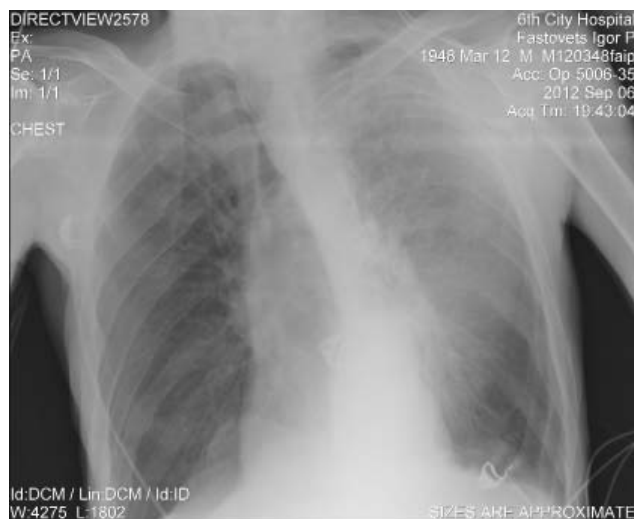


Рис. 1. Рентгенограмма ОГК при поступлении в стационар.



Рис. 2. Рентгенограмма ОГК после пункции центральной вены.

гипогликемией. Наблюдаются эпилептические судороги, менингеальные симптомы, бредовые реакции, заторможенность, затемнение сознания, ступор.

В клинической картине острой надпочечниковой недостаточности, кроме симптомов, свойственных острой надпочечниковой недостаточности, всегда можно обнаружить нарушения, являющиеся причинами его возникновения: сепсис, инфекции, чаще пневмонии, бронхиты, операционный стресс.

Патогномоничных лабораторных признаков при острой надпочечниковой недостаточности нет. В общем анализе крови наблюдается увеличение количества гемоглобина и эритроцитов за счет сгущения крови, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, лимфоцитоз и увеличение СОЭ. В моче выявляется белок, единичные цилиндры, эритроциты, иногда ацетон. В биохимическом анализе крови – гипогликемия, гиперкалиемия, гиперазотемия, гипонатриемия и гипохлоремия.

Изменения на ЭКГ обусловлены гиперкалиемией. Это может быть увеличение амплитуды зубца Т, он становится высоким и остроконечным, уширение комплекса QRS, замедление атриовентрикулярной проводимости.

У пациентов при септических состояниях может развиваться относительная (функциональная) острая надпочечниковая недостаточность – состояние, характеризующееся обратимой остро возникшей надпочечниковой недостаточностью. Данная патология сопровождается снижением артериального давления, которое не корректируется вазопрессорными препаратами и приходит к норме после введения гидрокортизона.

В основе развития относительной острой надпочечниковой недостаточности лежит подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и функции глюкокортикоидных рецепторов в тканях под действием провоспалительных цитокинов. Для диагностики, помимо вышеизложенных признаков, используется:

- выявление бактериемии при посевах крови;
- выраженная артериальная гипотензия и со-

храняющаяся гемодинамическая нестабильность, несмотря на адекватную терапию;

- в крови уровень кортизола < 277 нмоль/л или < 10 мкг/дл, или повышение содержания кортизола в крови через 60 минут после введения синактена (препарат АКГ) составляет менее 250 нмоль/л (< 9 мкг/дл).

В основе лечения острой относительной недостаточности надпочечников лежит применение глюкокортикостероидов. Глюкокортикостероиды должны быть назначены пациентам в критическом состоянии в случаях подтверждения острой функциональной надпочечниковой недостаточности, при тяжелом септическом состоянии пациентов с нестабильной гемодинамикой и гипотензией при неэффективной инфузионной терапии вазопрессорами (при длительности рефрактерной артериальной гипотензии более 60 минут).

Основным препаратом является солукортэф или гидрокортизона гемисукцинат (сукцинат), суточная доза составляет 200-300 мг и делится на 3-4 введения или титруется со скоростью 100 мг/ч. Длительность лечения составляет 5-7 дней. Подбор дозы препарата осуществляется в зависимости от показателей артериального давления. После стабилизации АД на уровне 100/60 мм рт. ст. переходят на внутримышечный или пероральный прием препарата в суточной дозе 150 мг (по 50 мг каждые 8 часов), доза уменьшается каждые 2-3 дня на 50% под контролем АД с последующей отменой.

Клинический пример. Пациент Ф., 64 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение клинической больницы в 17:45 с жалобами на одышку в покое, слабость, сердцебиение, кашель. Из анамнеза заболевания и жизни пациента выяснено, что он курит, неоднократно переносил острый бронхит, с 48 лет страдал хроническим бронхитом, а в 56 лет ему был выставлен диагноз «ХОБЛ средней тяжести». Амбулаторно получал лечение: атровент, беротек, дitek, теофедрин.

За два дня до госпитализации, находясь на даче, почувствовал ухудшение состояния, усилилась одышка. На следующий день, вернувшись домой, пациент

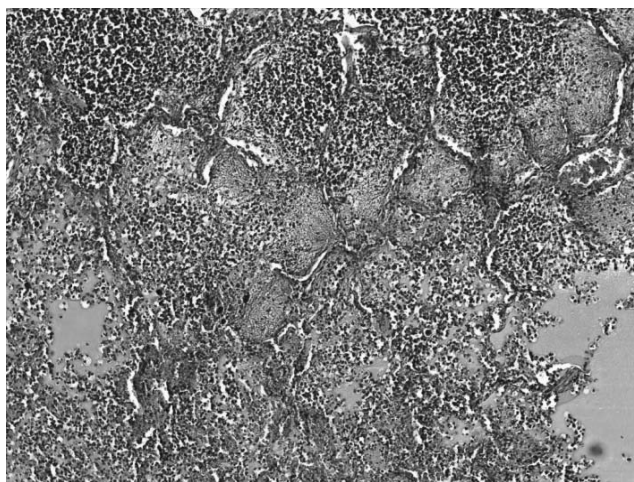


Рис.3. Микрофотография легочной ткани пациента Ф. Фибриновый и фибринозно-гнойный экссудат в просветах альвеол. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10х4.

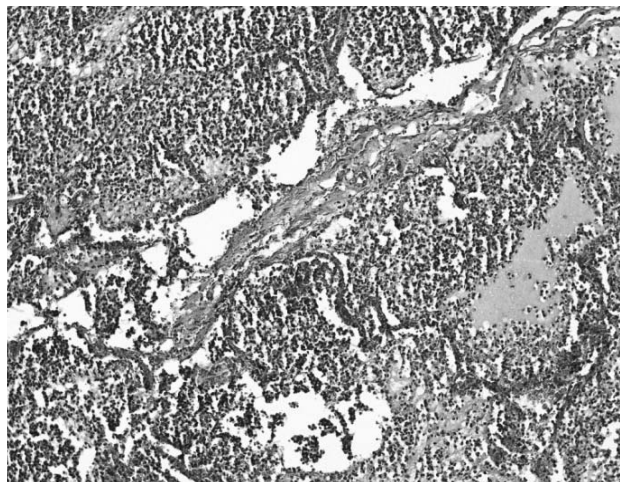


Рис.4. Микрофотография легочной ткани и мелких бронхов пациента Ф. Интактные и щелевидные бронхи малого калибра. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10х4.

вызвал участкового врача на дом, которым и был экстренно направлен в стационар с диагнозом «ХОБЛ, затянувшийся приступ удушья. Хроническое легочное сердце. H2A».

При осмотре в приемном покое клиники сознание пациента ясное, положение вынужденное, питание пониженное (рост 167 см, вес 50 кг). SpO₂ 56%. Акроцианоз. Температура тела 36,3°C; ЧСС 106 ударов в минуту АД 90/60 мм рт.ст.; границы сердца расширены влево, тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Одышка смешанная, ЧД 32 в минуту. При аускультации дыхание над левым легким ослаблено, влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, при пальпации край безболезненный.

Результаты дополнительных обследований:

1. Общий анализ крови: СОЭ 28; л – 5,2; эр – 5,6; Нв – 160; э – 2%; пал – 41%; сегм – 18%; лимф – 21%; мц – 10%; юные – 8%.

2. ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 132, признаки перегрузки правого желудочка.

3. Рентгенограмма органов грудной клетки (рис. 1): слева в проекции всей верхней доли определяется неоднородное инфильтративное затемнение легочной ткани, левый корень инфильтрирован, бесструктурен. Размеры камер сердца не изменены. Заключение: R-картина левосторонней верхнедолевой полисегментарной пневмонии.

В приемном отделении пациенту в/в было введено 20 мг дексаметазона, 1 г цефтриаксона. В связи с тяжестью состояния пациент был госпитализирован в АРО.

При осмотре в АРО: состояние пациента тяжелое, сознание спутанное, контакт затруднен из-за выраженной одышки. Кожные покровы мраморные, цианотичны. Менингеальные симптомы отсутствуют. Одышка смешанная, ЧД = 26-30. Сатурация 96% на кислородной маске. Перкуторно над легкими - притупление перкуторного звука слева. В легких дыхание жесткое, ослаблено больше слева в верхних отделах, выслушиваются влажные и сухие хрипы с обеих сторон в большом количестве. Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный, ЧСС 119, АД=80/53 мм рт.ст.

В ходе динамического наблюдения наблюдалась стойкая артериальная гипотензия с систолическим артериальным давлением 85-65 мм рт.ст., диастолическим - 44-53 мм рт.ст., тахикардия 119-109 в минуту; центральное венозное давление 0 см вод.ст.; частота дыхания 23-30 в минуту; температура тела 36,1°C; диурез 150 мл за весь период наблюдения (6 ч 15 мин).

Результаты лабораторных исследований (приведены отличные от нормы показатели):

1. Биохимический анализ крови: мочевины 20,21 ммоль/л; креатинин 0,242 ммоль/л; альбумин 32,96 г/л; глюкоза 2,48 ммоль/л; АЛТ – 506 е/л; АСТ – 2 е/л; калий 6,0; натрий, хлориды 94 (норма 95-110 ммоль/л).

2. Коагулограмма: фибриноген А – 10,8 г/л (2-4,5 г/л).

3. Общий анализ мочи: мутная, удельный вес 1028; реакция кислая, белок 0,617 г/л; эпителий плоский 1-2; эритроциты – 20-30; бактерии +.

4. Показатели кислотно-основного состояния крови: рН 7,15 (норма 7,35-7,45), pCO₂ 25,8 mmHg (35,0-48,0 mmHg), sO₂ 94,4%, К 6,2, , cLac 10,9 (0,5-1,6), AcidBaseStatusABEc -19,6 mmol/L (-2-3), SBEC -18,5 mmol/L(-1,5-3,0), ctCO₂(B)c 17,8 Vol%, cHCO₃(P)c 8,7 mmol/L (21,0-28,0), pO₂(a)/FO₂(l) 481mmHg.

После пункции подключичной вены была выполнена повторная рентгенограмма ОГК (лежа), на которой сохраняется массивная инфильтрация легочной ткани верхней доли слева, легочный рисунок прослеживается на всем протяжении с обеих сторон (рис. 2).

Пациент получал лечение: инфузионная терапия (ГЭК 10% 400 мл в/в, глюкоза 5% 500 мл + инсулин 12 ЕД), антибактериальная терапия (цилапенем 0,5 г в/в каждые 6 часов, левофлоксацин 500 мг в/в), солюмедрол 250 мг на 500 мл физраствора в/в капельно, беродуал через небулайзер по 2 вдоха, амброксол по 1 ст.л. 2 раза, ранитидин 2,5% - 2 мл в/в, фраксипарин 0,3 мл п/к, фуросемид 80 мг в/в. Объем инфузионной терапии за время лечения составил 1500 мл, диурез - 150 мл.

В 21:30 состояние пациента ухудшилось, на кардиомониторе - брадикардия до 43 в минуту, с последующим выходом на асистолию, апноэ. В

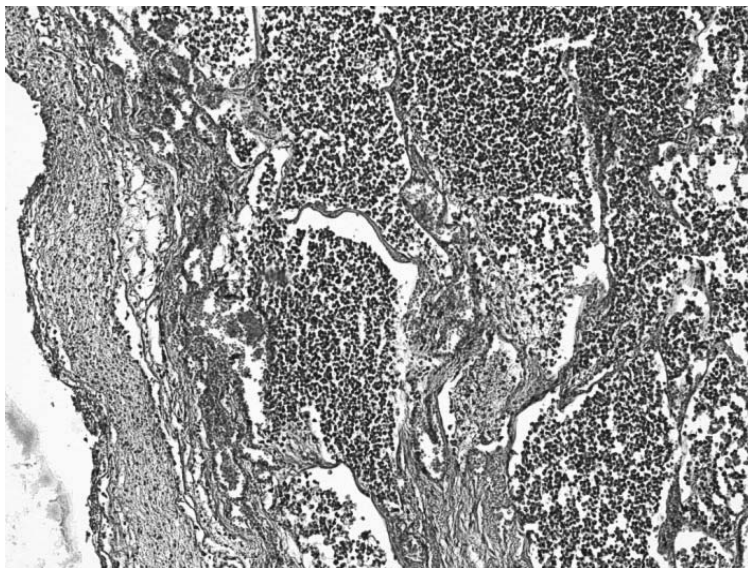


Рис.5. Микрофотография плевры пациента Ф. Воспалительная инфильтрация плевры с обилием нитей фибрина. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10x4.



Рис.6. Микрофотография надпочечников пациента Ф. Кровоизлияния в надпочечники. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10x4.

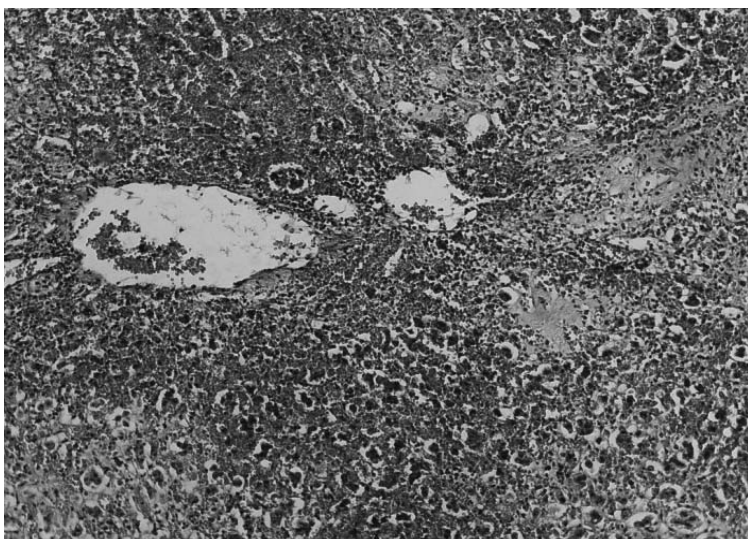


Рис.7. Микрофотография надпочечников пациента Ф. Кровоизлияния в надпочечники. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10x10.

результате реанимационных мероприятий сердечная деятельность восстановлена, ЧСС 123 в минуту, АД 88/53 мм рт.ст., дыхание обеспечивается ИВЛ. Сознание угнетено: сопор-кома I. Гемодинамически пациент оставался нестабильным, отмечалась гипотензия на фоне титрования 0,1% раствора левонора: АД 68/47 мм рт.ст., ЧСС 118 в минуту.

В 23:20 на мониторе снова брадикардия с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия, проводимые в течение 40 минут оказались неэффективны. На мониторе – асистолия. В 0:00 констатирована биологическая смерть пациента.

Результаты морфологического исследования. При исследовании органов дыхания выявлено резкое увеличение и уплотнение верхней доли левого легкого, легочная ткань серая, плотная. Выпот объемом 200 мл в левой плевральной полости.

При микроскопическом исследовании легочной ткани: в верхней доле левого легкого просветы альвеол выполнены фибринозным и фибринозно-гнойным экссудатом (рис.3), внутрилегочные бронхи мелкого калибра щелевидные, интактны (рис. 4), легочная плевра с воспалительной инфильтрацией, обильным наложением фибрина (рис. 5).

Таким образом, макро- и микроскопически выявленные изменения легочной ткани соответствуют крупозной пневмонии, стадия серого опеченения.

При морфологическом исследовании в надпочечниках выявлены массивные кровоизлияния в коре и мозговом слое (рис. 6-7), тромбоз сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, у пациента Ф. имела место левосторонняя верхнедолевая крупозная (лобарная, плевропневмония) пневмония, стадия серого опеченения. Заболевание осложнилось развитием синдрома Уотерхауза-Фридериксена, ДВС-синдрома, острой легочно-сердечной недостаточностью. Деструктивный процесс в надпочечниках протекал интенсивно, синдром недостаточности надпочечников развился внезапно, без предшествующей стадии хронического дефицита кортикостероидов, отмечалась стойкая гипотензия, рефрактерная к терапии вазопрессорами и глюкокортикостероидами. В данном клиническом случае синдром Уотерхауза-Фридериксена у пациента с долевой пневмонией тяжелого течения послужил одной из причин летального исхода.

Литература

1. Балаболкин, М.И. / Эндокринология. – М.: Универсум публишинг. 1998.-582с.
2. Балаболкин, М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руко-

Случай из практики



водство. – М.: Медицина, 2002. - 752 с.

3. *Благосклонная, Я.В., Шляхто Е.В., Бакенко А.Ю.* Эндокринология: Учебник для медицинских вузов / Я.В. Благосклонная и др. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 398 с.

4. *Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова и др.; Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова.* – М.: Медицина, 2000. – 568 с.

5. *Дедов, И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.

6. *Мкртумян, А.М., Нелаева А.А.* Неотложная эндокринология: учебное пособие. – М.: Гэотар-медиа, 2008. – 128 с.

7. *Неотложная эндокринология: Учебное пособие / Жуков Л.А., Сумян С.А., Лебедев Т.Ю. и др.* – М.: Медицинское

информационное агентство, 2006. – 160 с.

8. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, С.Д. Арапова и др.; Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.* – М.: Литтерра, 2006 – 1080 с.

9. *Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко* – М.: Гэотар-медиа, 2008. – 1072 с.

10. *Hamilton, D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA.* Waterhouse–Friderichsen syndrome as a result of non–meningococcal infection. *J ClinPathol* 2004;57:208–9.

Поступила 5.02.2013 г.