

Клинический случай развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников

Альпидовская О.В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

Представлено клиническое наблюдение, в котором причиной смерти пациентки явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней вирусной интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Наличие фоновых заболеваний — ревматоидного артрита и вторичного АА-амилоидоза надпочечников — ухудшило прогноз. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 развился синдром Уотерхауса–Фридериксена с кровоизлияниями и очагами некроза в коре надпочечников. Обращает на себя внимание длительное благоприятное течение заболевания и его быстрое прогрессирование после инфицирования SARS-CoV-2. Приблизившийся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания еще более усугубил состояние пациентки.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; кровоизлияния; некроз; надпочечники; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Контакты: Ольга Васильевна Альпидовская; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Альпидовская ОВ. Клинический случай развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников. Современная ревматология. 2023;17(4):86–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-86-89

A clinical case of development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary adrenal AA-amyloidosis

Alpidovskaya O. V.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary
15, Moskovsky prospect, Cheboksary 428015, Russia

We present a clinical observation of a patient whose cause of death was a new coronavirus infection COVID-19 complicated by bilateral viral interstitial pneumonia and adult acute respiratory distress syndrome. The presence of background diseases—rheumatoid arthritis and secondary AA-adrenal amyloidosis—worsened the prognosis. Waterhouse–Friderichsen syndrome with hemorrhage and foci of necrosis in the adrenal cortex developed against a background of SARS-CoV-2 infection. The unique feature of this case is the long-term favorable course of the disease and its rapid progression after infection with SARS-CoV-2. The associated syndrome of disseminated intravascular coagulation further aggravated the patient's condition.

Keywords: COVID-19; pneumonia; hemorrhage; necrosis; adrenal glands; syndrome of disseminated intravascular coagulation.

Contact: Olga Vasilievna Alpidovskaya; olavorobeva@mail.ru

For reference: Alpidovskaya OV. A clinical case of development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary adrenal AA-amyloidosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):86–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-86-89

Амилоидоз — системное заболевание, при котором в тканях откладывается амилоид (сложный белково-полисахаридный комплекс). Распространенность амилоидоза составляет не менее 1:50 тыс., заболевание в основном возникает после 60 лет. Амилоид состоит из легких цепей иммуноглобулинов, их синтез резко увеличен при хронических заболеваниях [1] и сопровождается развитием прогрессирующей органной дисфункции [2]. Вторичный амилоидоз зачастую является осложнением ревматоидного артрита (РА). В основе РА лежит системное аутоиммунное воспаление, приводящее наряду с поражением суставов к развитию широкого спектра

внесуставных органных нарушений. В дебюте заболевания выявляется антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу с увеличением синтеза интерферона и интерлейкина (ИЛ) 17 в сочетании с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, ИЛ1, ИЛ8, ИЛ18) и относительным дефицитом синтеза противовоспалительных факторов (ИЛ4, антагонист рецептора ИЛ1). ИЛ6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, в первую очередь СРБ.

У пациентов с РА отмечается более высокий риск развития инфекций, чем в общей популяции, что является следствием

иммунопатологического дисбаланса. Инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, но у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжелая вирусная пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мультиорганной недостаточности [3–5].

Представляем клинический случай развития синдрома Уотерхауса—Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с РА и вторичным АА-амилоидозом надпочечников.

Клинический случай

Больная Г., 60 лет, 20.03.2023 поступила в БУ «Чебоксарская районная больница» Минздрава Чувашской Республики в тяжелом состоянии, предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,2 °С, сухой малопродуктивный кашель. Со слов сопровождавшей пациентку дочери, в течение 2 нед у ее матери отмечалось повышение температуры тела до 37,0–37,2 °С, за медицинской помощью больная не обращалась, применяла травяные чаи. Последние несколько дней температура поднималась до 38,4 °С, беспокоили слабость, головокружение, снижение артериального давления (АД) до 70/40 мм рт. ст. В связи с этим бригадой скорой медицинской помощи проводилась инфузия допамина для поддержания гемодинамики.

Перенесенные заболевания: с 2017 г. находилась на диспансерном наблюдении по поводу РА, проходила стационарное лечение в ревматологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница». В 2018 г. во время госпитализации получала терапию инфликсимабом (ИНФ, Ремикейд), однократно, из расчета 3 мг/кг внутривенно капельно. В последующем в амбулаторных условиях выполнены еще три инфузии препарата (с интервалом в 2, 4 и 8 нед). Динамика СОЭ на фоне терапии ИНФ: исходно — 53 мм/ч, после первого введения — 41 мм/ч, после второго — 34 мм/ч, после третьего — 20 мм/ч, после четвертого — 15 мм/ч. При боли принимала мелоксикам. В 2020 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом: РА, серопозитивный, активность 3-й степени по DAS28 (DAS28 — 5,18), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), позитивный по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), функциональный класс (ФК) 3, с осложнениями — вторичный АА-амилоидоз надпочечников, диагностированный после иммунофлуоресцентного исследования биоптатов.

При поступлении по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки имелись признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии, тяжесть — 19 баллов (максимально — 25 баллов). Распространенность поражения легочной ткани составляла 74%, КТ-4. На электрокардиограмме (ЭКГ) — высокий заостренный зубец Q; удлинение интервала ST и комплекса QRST; низковольтная ЭКГ. Диагноз COVID-19 был поставлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции в мазках из носоглотки.

Данные объективного осмотра: гиперстеническое телосложение, подкожная жировая клетчатка равномерно распределена, удовлетворительного питания. Рост — 155 см, масса тела — 63 кг. При аускультации в легких — ослабленное дыхание в задненижних отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы, укорочение перкуторного звука. Число дыхательных движений — 24 в минуту. Частота сердечных сокращений — 41 в минуту. АД — 80/40 мм рт. ст.

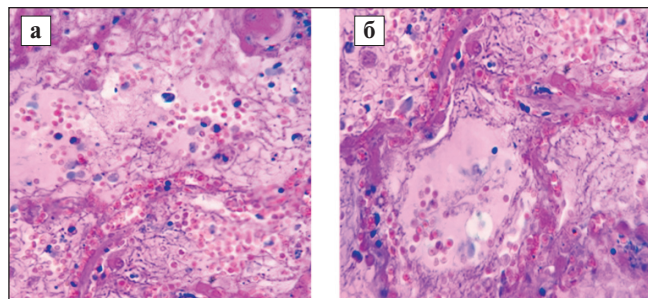


Рис. 1. Микроскопическое исследование легких: а, б — картина воспалительного экссудата с примесью эритроцитов в просвете альвеол, альвеолярных макрофагов, по контуру альвеол определяется гиалиновая мембрана. Окраска гематоксилином и эозином, ×900

Fig. 1. Microscopic examination of the lungs: а, б — inflammatory exudate with admixture of erythrocytes in the lumen of the alveoli, alveolar macrophages, a hyaline membrane is noted along the contour of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin, ×900

Общий анализ крови: л. — $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма — $4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$), лимф. — 48% (норма 19–37%), СОЭ — 30 мм/ч (норма 2–15 мм/ч). Глюкоза в крови — 2,2 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л).

Коагулограмма (экспресс): активированное частичное тромбопластиновое время >180 с (норма — 22–40 с), протромбиновое время — 34 с (норма 10–12 с), фибриноген А — 7,26 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), D-димер — 786 нг/мл (норма ≤243 нг/мл). Растворимые фибрин-мономерные комплексы — 26,0 мг/100 мл (норма — 3,39–4,0 мг/100 мл), pCO_2 — 84,40 мм рт. ст. (норма 35–45 мм рт. ст.), pO_2 — 32 мм рт. ст. (норма 38–40 мм рт. ст.), Na^+ — 103,10 ммоль/л (норма 135–148 ммоль/л), K^+ — 21,48 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л), соотношение Na/K — 17 (норма — 32). Тропонин I сердечный — 0,1 нг/мл.

Несмотря на начатое лечение глюкокортикоидами, введение вазопрессоров, антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, антибактериальную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности, зафиксирован летальный исход.

Заключительный клинический диагноз: основное заболевание — вирусная интерстициальная пневмония, тяжелой степени. Конкурирующее заболевание — РА, серопозитивный, активность 3-й степени по индексу DAS28 (DAS28 — 5,18), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП+, ФК 3, вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Осложнение основного заболевания — дыхательная недостаточность 2–3-й степени. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Острая надпочечниковая недостаточность.

При микроскопическом исследовании секционного материала легких выявлены полнокровие, эритросты, сладжи; распространенные дистелектазы/ателектазы. К стенкам отдельных альвеол прилежали фрагментированные гиалиновые мембраны (рис. 1, а, б); неравномерно выраженный интраальвеолярный отек.

В надпочечниках — отложение амилоидных масс между атрофичными эндокриноцитами (рис. 2, а–е, рис. 3). Определялись признаки сладж-феномена и гиалиновых микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Выявлялись генерализованные гемореологические расстройства: многочисленные мелкие петехиальные кровоизлияния во внутренние органы, преимущественно в надпочечники, очаги некроза

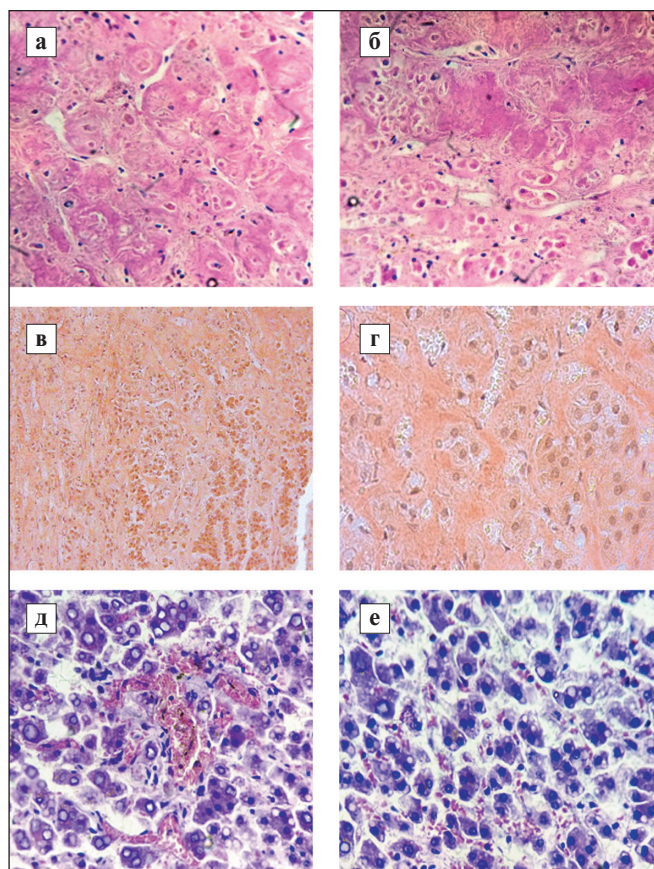


Рис. 2. Микроскопическое исследование надпочечников: а–г — видны атрофичные эндокриноциты, между которыми располагаются амилоидные массы; д, е — картина полнокровия капилляров, интерстициальных участков кровоизлияний, вакуолизации цитоплазмы эндокриноцитов, интерстициального отека. Окраска гематоксилином и эозином (а, б, д, е) и Конго красным (в, з), $\times 900$

Fig. 2. Microscopic examination of the adrenal glands: а–г — atrophic endocrinocytes are seen, with amyloid masses between them; д, е — a picture of capillary fullness, interstitial hemorrhage areas, vacuolization of endocrinocyte cytoplasm, interstitial edema. Stained with hematoxylin and eosin (а, б, д, е) and Congo red (в, з), $\times 900$

коркового слоя надпочечников с перифокальной инфильтрацией и кровоизлияниями (синдром Уотерхауса—Фридериксена). Признаки васкулита мелких вен, микротромбоз артериальных ветвей надпочечников.

При вирусологическом исследовании секционного материала в лаборатории вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике—Чувашии» в легком и надпочечниках обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — новая коронавирусная инфекция COVID-19 (по данным вирусологического исследования секционного материала): РНК SARS-CoV-2 выявлена в легком и надпочечниках. Фоновое заболевание — РА, серопозитивный, активность 2, поздняя стадия, АЦЦП+,

ФК 4, рентгенологическая стадия III; вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Осложнения основного заболевания — двусторонняя вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. ДВС-синдром. Кровоизлияния и очаги некроза в корковом слое надпочечников с выраженной перифокальной инфильтрацией (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

Обсуждение. SARS-CoV-2 поражает преимущественно легкие и приводит к чрезмерной иммунной активации и цитокиновому ответу в их альвеолярных структурах [6]. Ключевая роль новой коронавирусной инфекции в развитии тяжелых последствий связана с неконтролируемой гиперпродукцией цитокинов. Поражение надпочечников при коронавирусной инфекции может иметь разные формы: прямое цитопатическое влияние вируса на адреналовые клетки [6]; тромботические осложнения при возникновении синдрома гиперкоагуляции [7–9].

В представленном клиническом наблюдении имело место развитие синдрома Уотерхауса—Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с АА-амилоидозом надпочечников. Его патогенез реализуется за счет геморрагического некроза коры надпочечников на фоне фульминантного сепсиса. Дискоординация иммунного ответа происходит стремительно в результате избыточного синтеза провоспалительных активирующих цитокинов и медиаторов. Цитокиновый шторм быстро истощает иммунные эффекторы, способные бороться с патогенным фактором. Развивающийся при этом компенсаторный противовоспалительный ответ поддерживается благодаря как Т-регуляторным клеткам, так и патологическим незрелым миелоидным клеткам-супрессорам, что приводит к окончательному подавлению систем защиты и прогрессированию инфекционного процесса. Возникают тканевое повреждение, повреждение эндотелия, гипоксия и органная дисфункция [10–12]. Надпочечниковая недостаточность вследствие кровоизлияний усугубляет и без того тяжелое состояние пациента, и прогноз при синдроме Уотерхауса—Фридериксена становится весьма неблагоприятным. Несомненное значение для летального исхода в нашем наблюдении имело сопутствующее заболевание — АА-амилоидоз надпочечников. Особенность представленного случая — развитие синдрома Уотерхауса—Фридериксена без признаков сепсиса.

Закключение. Таким образом, причиной смерти пациентки явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней вирусной интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Наличие фоновых заболеваний (РА с вторичным АА-амилоидозом надпочечников) ухудшило прогноз. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 развился синдром Уотерхауса—Фридериксена с кровоизлияниями и очагами некроза в коре надпочечников за счет поражения артериальных ветвей. Обращает на себя внимание длительное благоприятное течение заболевания и быстрое его прогрессирование после инфицирования SARS-CoV-2. Присоединившийся ДВС-синдром еще более усугубил состояние пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Складнова МВ, Калягин АН, Щербанов ГИ, Зими́на ИА. Амилоидоз в практике врача-ревматолога. Сибирский медицинский журнал. 2009;(3):150-152. [Sklyanova MV, Kalyagin AN, Shcherbanov GI, Zimina IA. Amyloidosis in the practice of a rheumatologist. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;(3):150-152. (In Russ.)].
2. Михалева ЛМ, Гюева ЗВ, Рёкен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени. Архив патологии. 2015;77(4):11-16. [Mikhaleva LM, Goeva ZV, Røken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(4):11-16. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):123-132. (In Russ.)].
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
5. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 30;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.
6. Santana MF, Borba MGS, Baia-da-Silva DC, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1604-1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
7. Iuga AC, Marboe CC, Yilmaz M, et al. Adrenal Vascular Changes in COVID-19 Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Oct 1;144(10):1159-1160. doi: 10.5858/arpa.2020-0248-LE.
8. Porfidi A, Pola RJ. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1516-1517. doi: 10.1111/jth.14842.
9. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol*. 2021 Feb;31(2):895-900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5. Epub 2020 Aug 27.
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
11. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ, Гималдинова НЕ. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза. Современные проблемы науки и образования. 2020;(3):151. [Vorobeva OV, Lastochkin AV, Gimaldinova NE. Clinical and morphological characteristic case of systemic AL-amyloidosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(3):151. (In Russ.)].
12. Воробьева ОВ, Романова ЛП. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. Современная ревматология. 2022;16(2):69-73. [Vorobeva OV, Romanova LP. Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):69-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2023/24.05.2023/27.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Альпидовская О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>