

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией – редкая патология, развивающаяся в основном у детей раннего возраста. В этом обзоре представлены современные данные о патофизиологии, клинической картине и методах лечения этого заболевания и обсуждаются трудности диагностики.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе заболеваний с различными этиологией и патогенезом, при которых развиваются тромбозы в микроциркуляторном русле и которые объединяются термином «тромботическая микроангиопатия» (ТМА). При ГУС, помимо ишемических поражений органов (прежде всего почек), развиваются тромбоцитопения потребления и микроангиопатическая неиммунная гемолитическая анемия, отличительным признаком которой является наличие в циркуляции более 1% фрагментированных эритроцитов (шизоцитов). При этом присутствуют и другие лабораторные маркеры внутрисосудистого гемолиза, такие, как повышение уровня лактатдегидрогеназы и снижение уровня гаптоглобина плазмы. ГУС наиболее часто возникает на фоне инфекции, вызванной кишечной палочкой, продуцирующей шига-токсин (STEC). Но это не единственное инфекционное заболевание, осложняющееся данным синдромом. Необходимо помнить и об особой форме ГУС, которая развивается при пневмококковой инфекции. Shenk et al. в 1970 г. описали при пневмококковой септицемии 3 случая тромбоцитопении в сочетании с тромбозом гломерул и почечных артериол. Авторы в своей публикации не применяли термин ГУС и не сообщили о том, была ли у пациентов гемолитическая анемия. В 1971 г. Fisher et al. впервые описали развитие ГУС на фоне пневмококковой инфекции, а в 1977 г. Klein et al. представили первую аналогичную публикацию на английском языке. В последующие 10 лет, с 1977 по 1987 г. в англоязычной литературе были опубликованы наблюдения за 12 детьми с ГУС, ассоциированным с пневмококковой инфекцией (ПГУС) с очень серьёзным прогнозом: 6 детей умерли в острый период, а ещё у 4 развилась хроническая болезнь почек.

ПГУС – редкое заболевание, составляющее около 5% всех случаев ГУС у детей. На фоне инвазивной пневмококковой инфекции ПГУС развивается в 0,4-0,6% случаев. Тем не менее многие авторы считают, что встречаемость этой формы ГУС может быть выше, так как недостаточная настороженность педиатров и инфекционистов в этом плане может приводить к ошибкам диагностики, при которых ПГУС принимается за синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром), развитие которого нередко предполагается при тяжёлом инфекционном процессе и может возникать параллельно с ПГУС. Наиболее часто ПГУС встречается у детей младше 5 лет и крайне редко у взрослых. К моменту подготовки данной статьи к печати в англоязычной литературе было описано всего 4 случая этого заболевания у взрослых, причём у 2 пациентов в недавнем анамнезе присутствовала спленэктомия. В PubMed за послед-

ние 35 лет имеется описание в общей сложности 85 случаев ПГУС у детей, из которых у 61 (72%) это осложнение развилось на фоне пневмонии и/или эмпиемы плевры, у 20 (23%) – на фоне менингита, а у 4 больных (5%) отмечалось сочетание пневмонии с менингитом на фоне пневмококкового сепсиса.

Патогенетические механизмы ПГУС остаются не вполне ясными. Однако не вызывает сомнения роль антигена Томсона – Фриденрейха (Т-антиген).

В клиниках и лабораториях

Гемолитико-уремический синдром при пневмококковой инфекции

Недостаточная настороженность педиатров и инфекционистов может приводить к ошибкам диагностики этого серьёзного осложнения

Т-антиген является компонентом многих мембранных и сывороточных гликопротеинов и гликолипидов и входит в структуру мембран эритроцитов, тромбоцитов и гломерулярного эндотелия. В норме он «зашифрован», то есть является криптантеном, так как покрыт сиаловыми кислотами и поэтому не распознаётся анти-Т-антителами. Естественные анти-Т-антитела, относящиеся к классу IgM, в норме присутствуют в сыворотке крови каждого человека и их уровень практически постоянен с периода новорождённости. Пневмококки выделяют нейраминидазу, которая способна разрушить N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, делая Т-антиген эритроцитов, тромбоцитов и эндотелия доступным для взаимодействия с собственными IgM-антителами, что инициирует каскад событий, приводящих к развитию ПГУС. Активированный Т-антиген присутствует также на гепатоцитах, чем объясняется развитие транзиторной печёночной дисфункции у некоторых пациентов. Обнажение Т-антигена на эритроцитах и его взаимодействие с антителами приводит к различным лабораторным феноменам, которые могут иметь определённое значение для диагностики. В частности, у 90% больных с ПГУС отмечается положительная прямая реакция Кумбса, и этот тест является очень чувствительным. У ряда пациентов, в связи с неспецифической агглютинацией, могут выявляться трудности при проведении АВО кросс-матча. Но, к сожалению, неизвестна специфичность этих тестов, так как не проводились достоверные исследования их встречаемости при пневмококковой инфекции, не осложнённой ГУС.

У всех серотипов *S. pneumoniae* встречаются штаммы с активностью нейраминидазы, достаточной для активации Т-антигена. Поэтому любая инвазивная пневмококковая инфекция потенциально способна вызывать определённый спектр патологических состояний от изолированной гемолитической анемии до развёрнутой клинической картины ПГУС. Некоторые авторы предполагают, что распространённость инфекционного процесса и степень «бактериальной нагрузки» оказывают влияние на риск развития ПГУС. Эта гипотеза основывается на фактах более

частого развития ПГУС у пациентов с пневмонией в сочетании с плевральными осложнениями.

ПГУС обычно развивается на 3-13-й день (чаще с 7-го по 9-й) после начала пневмококковой инфекции, что сближает это состояние со STEC ГУС, который также развивается не с 1-го дня инфекционного заболевания. Мальчики и девочки поражаются в равной степени. Дети с ПГУС в среднем обычно младше детей со STEC ГУС, имеют более тяжёлые начальные

анемия) будет сочетаться с изменением коагуляционных тестов и положительной реакцией Кумбса. В ранних публикациях предполагалось, что для диагностики пневмококкового ГУС может иметь значение выявление активности нейраминидазы сыворотки крови. Однако в последующем было показано, что это исследование обладает высокой чувствительностью (100%) в плане диагностики любой инвазивной пневмококковой инфекции, включая и неослож-

имелась клиника ГУС, положительный тест Кумбса и отсутствие лабораторных признаков ДВС-синдрома.

Терапия ПГУС направлена на поддержание водно-электролитного баланса, нутритивного статуса, коррекцию анемии и других возможных осложнений. Больные часто нуждаются в проведении диализа или гемодиализации. В связи с распространением резистентных к антибиотикам штаммов пневмококка Американская

проявления и более длительный период олигоанурии. Они чаще нуждаются в диализе и переливании эритроцитарной массы. В сериях пациентов (в общей сложности 73 ребёнка), которые были описаны за последние 25 лет (1987-2012 гг.), 9 (12,3%) умерли в острую фазу болезни и 8 (10,3%) развили хроническое заболевание почек. Эти показатели более чем в 2 раза превышают аналогичные данные при STEC ГУС. Однако необходимо отметить, что летальные исходы при ПГУС в ряде случаев могли быть обусловлены в большей степени самим тяжёлым инфекционным процессом (менингит, сепсис), чем ГУС.

У пациентов с пневмококковой инфекцией нелегко отличить ГУС от ДВС-синдрома, так как при этих состояниях в равной степени развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек. Однако в большинстве случаев ПГУС уровни фибриногена и протромбина плазмы остаются нормальными, частичное тромбопластиновое время не изменяется значительно, и отсутствуют активные кровотечения. Положительная прямая реакция Кумбса при пневмококковой инфекции является серьёзным свидетельством активации Т-антигена и повышает вероятность ПГУС. Более того, положительная реакция Кумбса не характерна для ДВС-синдрома и для других вариантов ГУС. Морфологическое выявление тромботической микроангиопатии (ТМА) при исследовании почечных биоптатов может быть полезно для дифференциальной диагностики с острым канальцевым некрозом, но не позволяет отличить ПГУС от ДВС-синдрома, и тяжёлое общее состояние многих пациентов затрудняет проведение этой диагностической процедуры. Ряд авторов считает возможным одновременное развитие у пациентов с пневмококковой инфекцией ПГУС, и ДВС-синдрома. При этом ПГУС обусловлен воздействием нейраминидазы, а ДВС-синдром является результатом массивного освобождения из тканей тромботических веществ. В этой сложной для диагностики и запутанной ситуации известная клиническая триада (острая почечная недостаточность, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая

пневмонию, и низкой специфичностью в отношении ПГУС. Становится очевидным, что для развития ПГУС достаточно одной только высокой активности нейраминидазы и, вероятно, требуются дополнительные, ещё неизвестные факторы.

Было сделано несколько попыток более конкретного клинического определения ПГУС. The Canadian Paediatric Surveillance Program разделила всех пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией и признаками микроангиопатической гемолитической анемии на две категории. К явным случаям (Definite cases) были отнесены пациенты, у которых определялась ТМА при биопсии почки или при аутопсии. К случаям вероятного ПГУС (Possible cases) были отнесены пациенты, у которых не представлялось возможным отличить ГУС от ДВС-синдрома с вторичной органной недостаточностью. Copelovitch et al. в 2010 г. модифицировали эти подходы, не включая морфологические признаки в качестве критерия диагностики, в связи с их однотипностью при ГУС и ДВС-синдроме. С 1988 по 2009 г. в Филадельфии (США) авторы наблюдали 14 случаев ПГУС. В процессе постановки диагноза к явным случаям они относили пациентов с доказанной инвазивной пневмококковой инфекцией (положительный результат посева крови и/или плеврального экссудата), клинической триадой, характерной для ГУС при отсутствии лабораторных доказательств наличия ДВС-синдрома. В тех случаях, когда при подобной клинической картине коагуляционные тесты выявляли снижение уровня фибриногена плазмы и значительное удлинение протромбинового и/или частичного тромбопластинового времени при нормальном уровне фибриногена не расценивалось авторами как ДВС-синдром. Учитывая известную низкую высвобождаемость пневмококка из крови (не более 30% при пневмонии), авторы расширили применение критерия Possible cases (вероятность ГУС), распространив его на пациентов с пневмонией или менингитом, у которых хотя и не был идентифицирован возбудитель, но

академия педиатрии рекомендует начинать эмпирическое лечение критически больных детей с предполагаемой или доказанной пневмококковой инфекцией комбинацией ванкомицина и цефалоспоринов широкого спектра. В связи с тем, что донорская плазма содержит IgM-антитела к Т-антигену, её применение противопоказано за исключением случаев сочетания ПГУС с опасным для жизни кровотечением на фоне ДВС-синдрома. По этой же причине при развитии тяжёлой анемии для гемотрансфузий предпочтительно использовать отмытые эритроциты, так как современные технологии позволяют удалять до 95% плазмы с поверхности клеток. Теоретически можно было бы предположить терапевтическую эффективность плазмафереза, позволяющего удалять из циркуляции бактериальную нейраминидазу. К настоящему моменту имеются единичные публикации на эту тему. Авторы отмечают положительный эффект от плазмафереза, но и обращают внимание на необходимость замещения удалённой плазмы альбумином, в связи с противопоказаниями к использованию донорской плазмы.

Таким образом, ПГУС является трудным для диагностики, но тем не менее ярко очерченным осложнением пневмококковой инфекции у детей раннего возраста. Сложности диагностики обусловлены отсутствием патогномичных лабораторных тестов и схожестью клиники ПГУС с клиникой ДВС-синдрома, развитие которого также возможно у пациентов с тяжёлой пневмококковой инфекцией. Ранняя диагностика ПГУС может иметь важное значение, так как диктует отказ от опасных для данных пациентов инфузий плазмы. С практической точки зрения представляется правильным диагностировать эту форму ГУС у тех детей, у которых при инвазивной пневмококковой инфекции развивается острое повреждение почек, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия с положительной прямой реакцией Кумбса при отсутствии лабораторных доказательств ДВС-синдрома.

Михаил КАТАН,
нефролог.

Областная детская
клиническая больница.

Оренбург.