

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией

(Обзор литературы)

М.Ю. Каган

ГБУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург

Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal infection Review

Review

M. Yu. Kagan

Regional children clinical hospital, Orenburg

Ключевые слова: пневмококк, острое повреждение почек, гемолитико-уремический синдром.

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (ПГУС) – 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.

Streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome (HUS) is an uncommon condition mainly observed in young children. This review presents the pathophysiology, clinical features, diagnostic difficulties and management of this condition.

Key words: *Streptococcus pneumoniae, acute kidney injury, hemolytic uremic syndrome.*

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из самых частых причин острого повреждения почек у детей и характеризуется триадой симптомов: гемолитической анемией с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. ГУС наиболее часто развивается на фоне инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующей кишечной палочкой (STEC) [41]. Но это не единственное инфекционное заболевание, осложняющееся данным синдромом. Необходимо помнить и об особой форме ГУС, которая возникает при пневмококковой инфекции. Развитие острого повреждения почек при заболевании, обусловленном *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), было впервые подробно описано Councilman в 1897 г, который наблюдал 11 таких случаев при 102 случаях пневмококковой пневмонии у детей раннего возраста [13]. Автор предполагал у своих пациентов наличие «острого диффузного нефрита» с почечной недостаточностью, что в наши дни не может не вызывать сомнений, так как хорошо известна крайняя редкость острого гломерулонефрита после пневмококковой инфекции. Shenk et al. в 1970 г. описали при пневмококковой септицемии 3 случая тромбоцитопении в сочетании с тромбозом гломерул и почечных артериол [38]. 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 [16], а в 1977 г. Klein et al. представили первую аналогичную публикацию на английском языке [22]. В последующие десять лет, с 1977-го по 1987 г., в англоязычной литературе были опубликованы наблюдения за 12 детьми с ПГУС с очень серьезным прогнозом: 6 детей умерло в острый период, а еще у 4 развилась хроническая болезнь почек [1, 9, 15, 22, 29, 30, 33, 39, 48].

ПГУС – редкое заболевание, составляющее около 5% всех случаев ГУС у детей [11, 29]. На фоне инвазивной пневмококковой инфекции ПГУС развивается в 0,4–0,6% случаев [7, 21]. 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 свертывания крови (ДВС-синдром), развитие которого нередко предполагается при тяжелом инфекционном процессе и может возникать параллельно с ПГУС [21, 23, 24, 28, 30]. Наиболее часто ПГУС встречается у детей младше 5 лет и крайне редко у взрослых [32, 48]. К моменту подготовки данной статьи к печати в англоязычной литературе было описано всего четыре случая этого заболевания у взрослых, причем у двух пациентов в недавнем анамнезе присутствовала спленэктомия [26, 45].

Адрес для переписки: 460001, г. Оренбург, ул. Чкалова, 23, кв. 38

E-mail: mkaganorenburg@yaboo.com

Телефон: 8 (3532) 57-20-04. Каган Михаил Юдович

В PubMed за последние 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 [1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 15, 17–25, 28–33, 36, 37, 43, 48].

Патогенетические механизмы ПГУС остаются не вполне ясными. Однако не вызывает сомнения роль антигена Томсена–Фриденрейха (Т-антиген) [33, 46]. 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», т. е. является криптантигеном, так как покрыт сиаловыми кислотами и поэтому не распознается 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 новорожденности. Пневмококки выделяют нейраминидазу, которая способна разрушить N-ацетил-нейраминазную 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 [10, 19]. Активированный Т-антиген присутствует также на гепатоцитах, чем объясняется развитие транзиторной печеночной дисфункции у некоторых пациентов [34]. Обнажение Т-антигена на эритроцитах и его взаимодействие с антителами приводит к различным лабораторным феноменам, которые могут иметь определенное значение для диагностики. В частности, у 90% больных с ПГУС отмечается положительная прямая реакция Кумбса, и этот тест является очень чувствительным [46, 47]. У ряда пациентов в связи с неспецифической агглютинацией могут выявляться трудности при проведении АВО кросс-матча [44]. Но, к сожалению, неизвестна специфичность этих тестов, так как не проводились достоверные исследования их встречаемости при пневмококковой инфекции, не осложненной ГУС.

У всех серотипов *S. pneumoniae* встречаются штаммы с активностью нейраминидазы, достаточной для активации Т-антигена [27]. Поэтому любая инвазивная пневмококковая инфекция потенциально способна вызывать определенный спектр патологических состояний от изолированной гемолитической анемии до развернутой клинической картины ПГУС. Некоторые авторы предполагают, что распространенность инфекционного процесса и степень «бактериальной нагрузки» оказывают влияние на риск развития ПГУС [6]. Эта гипотеза основывается на фактах более частого развития ПГУС у пациентов с пневмонией в сочетании с плевральными осложнениями [24].

ПГУС обычно развивается на 3–13-й день (чаще с 7-го по 9-й день) после начала пневмококковой инфекции [20, 24], что сближает это состояние со STEC ГУС, который также развивается не с первого дня инфекционного заболевания [40, 41]. Мальчики и девочки поражаются в равной степени [23]. Дети с ПГУС в среднем обычно младше детей со STEC ГУС, имеют более тяжелые начальные проявления и более длительный период олигоанурии [6]. Они чаще нуждаются в диализе

и переливании эритромаcсы [6]. В сериях пациентов (в общей сложности 73 ребенка), которые были описаны за последние 25 лет (1987–2012), 9 (12,3 %) умерли в острую фазу болезни и 8 (10,3%) получили хроническое заболевание почек [3, 5, 7, 12, 15, 17–20, 23–25, 28, 29, 31, 32, 36, 37, 43]. Эти показатели более чем в 2 раза превышают аналогичные данные при STEC ГУС [40–42]. Однако необходимо отметить, что летальные исходы при ПГУС в ряде случаев могли быть обусловлены в большей степени самим тяжелым инфекционным процессом (менингит, сепсис), чем ГУС [12].

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 реакция Кумбса при пневмококковой инфекции является серьезным свидетельством активации Т-антигена и повышает вероятность ПГУС [46, 47]. 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 тяжелое общее состояние многих пациентов затрудняет проведение этой диагностической процедуры [12]. Ряд авторов считает возможным одновременное развитие у пациентов с пневмококковой инфекцией ПГУС и ДВС-синдрома [12]. При этом ПГУС обусловлен воздействием нейраминидазы, а ДВС-синдром является результатом массивного освобождения из тканей тромбопластических веществ. В этой сложной для диагностики и запутанной ситуации известная клиническая триада (острая почечная недостаточность, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия) будет сочетаться с изменением коагуляционных тестов и положительной реакцией Кумбса [12]. В ранних публикациях предполагалось, что для диагностики пневмококкового ГУС может иметь значение выявление активности нейраминидазы сыворотки крови [1, 39]. Однако в последующем было показано, что это исследование обладает высокой чувствительностью (100%) в плане диагностики любой инвазивной пневмококковой инфекции, включая и неосложненную пневмонию, и низкой специфичностью в отношении ПГУС [19]. Становится очевидным, что для развития ПГУС недостаточно одной только высокой активности нейраминидазы и, вероятно, требуются дополнительные, еще 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 от-

несены пациенты, у которых не представлялось возможным отличить ГУС от ДВС-синдрома с вторичной органной недостаточностью [8, 36]. Sorelovitch et al. в 2010 г. модифицировали эти подходы, не включив морфологические признаки в качестве критерия диагностики, в связи с их однотипностью при ГУС и ДВС-синдроме [12]. С 1988-го по 2009 г. в Филадельфии (США) авторы наблюдали 14 случаев ПГУС. В процессе постановки диагноза к явным случаям они отнесли 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, авторы диагностировали ДВС-синдром. Небольшое удлинение протромбинового и/или частичного тромбопластинового времени при нормальном уровне фибриногена не расценивалось авторами как ДВС-синдром. Учитывая известную низкую высеваемость 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 имелась клиника ГУС, положительный тест Кумбса и отсутствие лабораторных признаков ДВС-синдрома [12].

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 академия педиатрии (the American Academy of Pediatrics) рекомендует начинать эмпирическое лечение критически больных детей с предполагаемой или доказанной пневмококковой инфекцией комбинацией ванкомицина и цефалоспоринов широкого спектра [2, 4]. В связи с тем что донорская плазма содержит IgM-антитела к Т-антигену, ее применение противопоказано за исключением случаев сочетания ПГУС с опасным для жизни кровотечением на фоне ДВС-синдрома. По этой же причине при развитии тяжелой анемии для гемотрансфузий предпочтительно использовать отмытые эритроциты, т. к. современные технологии позволяют удалять до 95% плазмы с поверхности клеток [23]. Теоретически можно было бы предположить терапевтическую эффективность плазмафереза, позволяющего удалять из циркуляции бактериальную нейраминидазу. К настоящему моменту имеются единичные публикации на эту тему [35]. Авторы отмечают положительный эффект от плазмафереза, но и обращают внимание на необходимость замещения удаленной плазмы альбумином, в связи с противопоказанием 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 тяжелой пневмококковой инфекцией. Ранняя диагностика ПГУС может иметь большое 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.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Alon U, Adler SP, Chan JC. Hemolytic-uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. Report of a case and review of the literature // *Am. J. Dis. Child.* 1984. Vol. 138. P. 496–499.
2. American Academy of Pediatrics. Therapy for children for invasive pneumococcal infections // *Pediatrics.* 1997. Vol. 99. P. 289–299.
3. Arditi M, Mason E.O. Jr., Bradley J.S. et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use // *Pediatrics.* 1998. Vol. 102. P. 1087–1097.
4. Barit G, Sakarcan A. Antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* and hemolytic uremic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* 2005. Vol. 164. P. 414–416.
5. Begue R, Dennehy PH, Peter G. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 133–134.
6. Brandt J, Wong C, Mihm S. et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome // *Pediatrics.* 2002. Vol. 110. P. 371–376.
7. Cabrera GR, Fortenberry J.D., Warshaw B.L. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection // *Pediatrics.* 1998. Vol. 101. P. 699–703.
8. Canadian Pediatric Surveillance Program 2002 Results // Canadian Pediatric Society, Ottawa. 2003. P. 27–28.
9. Chan J.C.M., Goplerud J.M., Papadopolou Z.L., Novello A.C. Kidney failure in childhood // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 1981. Vol. 2. P. 220–221.
10. Cochran J.B., Panzarino V.M., Maes L.Y., Tecklenburg F.W. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia // *Pediatr. Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 317–321.
11. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 976–982.
12. Copelovitch L., Kaplan B.S. *Streptococcus pneumoniae*-associated Hemolytic Uremic Syndrome: Classification and the Emergence of Serotype 19A // *Pediatrics.* 2010. Vol. 125. P. 174–182.
13. Councilman W.T. An anatomical and bacteriologic study of acute diffuse nephritis // *Am. J. Med. Sci.* 1897. Vol. 115. P. 23–44.
14. Erickson L.C., Smith W.S., Biswas A.K. et al. *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis // *Pediatr. Nephrol.* 1994. Vol. 8. P. 211–213.
15. Feld L.G., Springate J.E., Darragh R., Fildes R.D. Pneumococcal pneumonia and hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Infect. Dis.* 1987. Vol. 6. P. 693–695.
16. Fischer K., Poschmann A., Oster H. Haemolyse bei schwerer Pneumonie infolge Neuraminidasewirkung // *Monatsschr Kinderheilkd.* 1971. Vol. 119. P. 2.
17. Gatter N., Maier O., Hoppe B. *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: report of a further case // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 840–841.
18. Gilbert R.D., Argent A.C. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17. P. 530–532.
19. Huang D.T., Chi H., Lee H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006. Vol. 25. P. 608–610.

20. Huang YH, Lin TY, Wong KS. *et al.* Hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal pneumonia in Taiwan // *Eur. J. Pediatr.* 2006. Vol. 165. P. 332–335.
21. Kaplan SL, Mason EO Jr, Basson WJ. *et al.* Three year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children // *Pediatrics.* 1998. Vol. 102. P. 538–545.
22. Klein PJ, Bulla M, Newman RA. *et al.* Thomsen–Friedenreich antigen in haemolytic-uraemic syndrome // *Lancet.* 1977. P. 1024–1025.
23. Krysan DJ, Flynn JT. Renal transplantation after streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. P. e15.
24. Lee CF, Liu SC, Lue KH, Chen JP, Sheu JN. Pneumococcal pneumonia with empyema and hemolytic uremic syndrome in children: report of three cases // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2006. Vol. 39. P. 348–352.
25. Martinot A, Hue V, Leclerc F, Chenaud M. Haemolytic-uraemic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* meningitis // *Eur. J. Pediatr.* 1989. Vol. 148. P. 648–649.
26. Maki N, Komatsuda A, Obitani H. *et al.* *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in a splenectomized adult patient // *Intern. Med.* 2012. Vol. 51 (15). P. 2001–2005.
27. McGraw ME, Lendon M, Stevens RF. *et al.* Haemolytic uremic syndrome and the Thomsen Friedenreich antigen // *Pediatr. Nephrol.* 1989. Vol. 3. P. 135–139.
28. McTaggart SJ, Burke JR. *Streptococcus pneumoniae*-induced haemolytic uraemic syndrome // *J. Paediatr. Child. Health.* 1998. Vol. 34. P. 192–195.
29. Mizusawa Y, Pitcher LA, Burke JR, Falk MC, Mizushima W. Survey of haemolytic-uraemic syndrome in Queensland 1979–1995 // *Med. J. Aust.* 1996. Vol. 165. P. 188–191.
30. Moorthy B, Makker SP. Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal sepsis // *J. Pediatr.* 1979. Vol. 95. P. 558–559.
31. Myers KA, Marrie TJ. Thrombotic microangiopathy associated with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: case report and review // *Clin. Infect. Dis.* 1993. Vol. 17. P. 1037–1040.
32. Nathanson S, Deschenes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 362–365.
33. Novak RW, Martin CR, Orsini EN. Hemolytic-uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem? // *Pediatr. Pathol.* 1983. Vol. 1. P. 409–413.
34. Pan C.G., Leichter H.E., Werlin S.L. Hepatocellular injury in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* 1995. Vol. 9. P. 690–693.
35. Petras ML, Dunbar NM, Filiano JJ. *et al.* Therapeutic plasma exchange in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report // *J. Clin. Apher.* 2012. Vol. 27 (4). P. 212–214.
36. Proulx F, Sockett P. Prospective surveillance of Canadian children with the haemolytic uraemic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 786–790.
37. Sajjanbar T, Mayer A, Murdoch IA. Chronic subdural haematoma and *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic-uraemic syndrome // *Acta. Paediatr.* 1996. Vol. 85. P. 1135–1136.
38. Schenk EA, Panke TW, Cole HA. Glomerular and arteriolar thrombosis in pneumococcal septicemia // *Arch. Pathol.* 1970. Vol. 89. P. 154–159.
39. Seger R, Joller P, Baerlocher K. *et al.* WHA hemolytic-uremic syndrome associated with neuraminidase-producing microorganisms: treatment by exchange transfusion // *Helv. Paediatr. Acta.* 1980. Vol. 35. P. 359–367.
40. Siegler RL. Hemolytic uremic syndrome in children // *Curr. Opin. Pediatr.* 1995. Vol. 7. P. 159–163.
41. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome // *Curr. Opin. Pediatr.* 2005. Vol. 17. P. 200–204.
42. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20 year population based study of post-diarreal hemolytic uremic syndrome in Utah // *Pediatrics.* 1994. Vol. 94. P. 35.
43. Vanderkooi OG, Kellner JD, Wade AW. *et al.* Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection causing hemolytic uremic syndrome in children: two recent cases // *Can. J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 14. P. 339–343.
44. Vierbuchen M, Klein PJ. Histochemical demonstration of neuraminidase effects in pneumococcal meningitis // *Lab. Invest.* 1983. Vol. 48. P. 181–186.
45. von Eyben FE, Szpirt W. Pneumococcal sepsis with hemolytic-uremic syndrome in the adult // *Nephron.* 1985. Vol. 40. P. 501–502.
46. von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs test in pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome: a review of the literature // *Nephron.* 1999. Vol. 82. P. 183–184.
47. von Vigier RO, Fossali E, Crosazzo L, Bianchetti MG. Positive Coombs test in postpneumococcal hemolytic-uremic syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24. P. 1028–1029.
48. Yabaw J, Aladjem M, Boichis H, Barzilay Z. Hemolytic uremic syndrome due to pneumococcal sepsis // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 1980. Vol. 1. P. 197–198.

Дата получения статьи: 19.01.2013
Дата принятия к печати: 26.02.2013