

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*С.В. Байко¹, Е.С. Стрельченя², С.У. Реут²¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;²УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», Минск, БеларусьHemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*S.V. Baiko¹, E.S. Strelchenia², S.U. Reut²¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;²City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* — редкое заболевание, которое встречается в 5–10% от всех случаев гемолитико-уремических синдромов в детском возрасте. Пневмония и менингиты относятся к основным заболеваниям, которые могут осложняться *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом. Широкое внедрение в клиническую практику полимеразной цепной реакции позволило увеличить частоту выявления данной патологии. В статье представлены эпидемиология, клиническая картина, особенности патогенеза, диагностика и лечение *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома. Описаны 3 клинических случая данного синдрома у детей с пневмониями. У 2 пациентов пневмония протекала с деструкцией легочной ткани, эмпиемой плевры, бактериемией и тяжелой почечной недостаточностью, при которой требовалась терапия, замещающая функцию почек, методом гемодиализа. Исходы гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного со *St. pneumoniae*, хуже, чем при типичном гемолитико-уремическом синдроме, и связаны с тяжестью основного заболевания (пневмонии, менингита).

Ключевые слова: дети, *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, диагностика, лечение, клинические случаи.

Для цитирования: Байко С.В., Стрельченя Е.С., Реут С.У. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 134–141. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141

Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* is a rare disease that occurs in 5–10% of all cases of hemolytic uremic syndromes in childhood. Pneumonia and meningitis are among the main diseases that can be complicated by *St. pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. The widespread introduction of polymerase chain reaction into clinical practice has increased the frequency of detection of this pathology. The article presents the epidemiology, clinical picture, features of pathogenesis, diagnosis and treatment of *St. pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. The authors described 3 clinical cases of this syndrome in children with pneumonia. In 2 patients, pneumonia proceeded with destruction of lung tissue, pleural empyema, bacteremia, and severe renal failure, which required hemofiltration therapy to replace renal function. Outcomes of hemolytic uremic syndrome associated with *St. pneumoniae* is worse than in typical hemolytic uremic syndrome, and is associated with the severity of the underlying disease (pneumonia, meningitis).

Key words: children, *Streptococcus pneumoniae*- associated hemolytic uremic syndrome, diagnosis, treatment, clinical cases.

For citation: Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 134–141 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141

Гемолитико-уремический синдром — одна из частых причин острой почечной недостаточности у детей раннего возраста. Гемолитико-уремический синдром — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое повреждение почек [1].

Гемолитико-уремический синдром относится к тромботическим микроангиопатиям, характеризующимся поражением сосудов микроциркуляторного

русла. Выделяют первичные и вторичные тромботические микроангиопатии. Первичные тромботические микроангиопатии включают тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром, а также гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* [2].

Впервые в 1971 г. К. Fisher и соавт. впервые описали развитие гемолитико-уремического синдрома на фоне пневмококковой инфекции, а в 1977 г. P.J. Klein и соавт. представили первую аналогичную публикацию в англоязычной литературе [3].

St. pneumoniae-ассоциированный гемолитико-уремический синдром — редкое заболевание, составляющее 5–10% от всех случаев гемолитико-уремических синдромов в детском возрасте и 40% среди гемолитико-уремических синдромов, не ассоциированных с шига-токсином [3–6]. На фоне пневмококковой инфекции *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром раз-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Байко Сергей Валерьевич — д.м.н., проф. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5860-856X

220020 Минск, ул. Нарочанская, д. 17

Стрельченя Екатерина Сергеевна — врач отделения анестезиологии и реанимации №2 городской детской инфекционной клинической больницы Реут Светлана Устиновна — зав. отделением анестезиологии и реанимации №2 городской детской инфекционной клинической больницы

220018 Минск, ул. Якубовского, д. 53

вивается в 0,5% случаев [5]. При анализе базы данных детей, госпитализированных в стационары США в 2009 г., установлено, что заболеваемость *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом составляет 4,6% (95% доверительный интервал — ДИ 3,0–6,7%) от всех случаев гемолитико-уремического синдрома; 0,7% (95% ДИ 0,5–1,0%) от всех случаев пневмококковой инфекции и 3% (95% ДИ 2,0–3,9%) от всех случаев осложненной пневмонии [6].

С введением в национальный календарь прививок 7-валентной пневмококковой вакцины (7-ПКВ) с 2006 г., а затем 13-валентной (13-ПКВ) с 2010 г. в Великобритании частота развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома уменьшилась с 0,25 до 0,08 случая на 100 тыс. населения ($p < 0,0001$) [7]. После начала использования 7-ПКВ число случаев серотипов 3, 6А, 12F и 19А, не включенных в вакцину, увеличилось [4, 7–9]. В одном ретроспективном исследовании в Австралии (1997–2016 гг.) пневмококковая инфекция была выявлена в 11 из 66 случаев гемолитико-уремического синдрома, а серотип 19А был обнаружен у 6 пациентов, включая тех, кто получил 13-ПКВ (содержит антигены 19А серотипа) [8]. Наиболее частым серотипом пневмококка, вызывающим *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, является серотип 19А, реже 3, 7F, 33F [4, 7–9].

St. pneumoniae-ассоциированный гемолитико-уремический синдром встречается чаще у детей младше 5 лет и редко у взрослых, с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола [3, 4, 6]. Он обычно развивается на 3–13-й день (чаще с 7-го по 9-й день) после начала пневмококковой инфекции, что сближает это состояние с гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с шига-токсином *Escherichia coli*, который также развивается не с первого дня инфекционного заболевания [10–12].

St. pneumoniae-ассоциированный гемолитико-уремический синдром чаще осложняет пневмококковые пневмонии с эмпиемой плевры или гидротораксом, реже менингиты, изолированные бактериемии, синуситы и средние отиты [3, 4, 9, 13]. По данным А. Makwana и соавт. (2019) [7], из 54 случаев *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома в Великобритании у 31 (57%) пациента заболевание развилось на фоне пневмонии, у 14 (25%) — на фоне менингита, у 8 (15%) — при пневмококковой бактериемии и у 1 (2%) — с септическим артритом. При этом у 26 из 31 (84%) с пневмонией выявлялась эмпиема плевры, а у 5 из 14 (36%) с менингитом — абсцесс головного мозга [7].

Пациенты со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом обычно младше (медиана возраста между 1 и 2 годом жизни) детей с гемолитико-уремическим синдромом, ассо-

циированным с шига-токсином *E. coli*, имеют более тяжелые начальные проявления и более длительный период олигоанурии и тромбоцитопении, чаще нуждаются в диализе и переливании эритроцитарной массы [3, 4, 7, 13]. Внепочечные осложнения встречаются достаточно часто при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме. Так, в исследовании R. Banerjee и соавт. (2011) [13] такие проявления выявлены у 38% пациентов и включали панкреатит, фульминантную пурпуру, ампутацию конечности, холецистит, тромбоз, потерю слуха.

Патогенез *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома до конца не ясен. Предлагаемые механизмы включают следующее:

- пневмококк за счет повышения экспрессии поверхностных белков Tuf и PspC связывает плазминоген и активирует плазмин на поверхности клетки, что приводит к образованию продуктов деградации фибриногена и активацией комплемента с последующим повреждением эндотелиальных клеток [14];

- пневмококковая инфекция может выступать триггером атипичного гемолитико-уремического синдрома; так, у 3 из 5 пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом с активацией и потреблением комплемента обнаружены мутации генов, которые обуславливали дисфункцию комплемента [15];

- длительное время гипотеза развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома была сосредоточена на роли нейраминидазы, образуемой бактериями *St. pneumoniae*, которая, удаляя сиаловые кислоты с клеточных мембран, обнажает антиген Thomsen-Friedenreich (Т-антиген), подвергая его воздействию циркулирующих иммуноглобулинов М. Последующее связывание последних с этим новым антигеном на тромбоцитах, эритроцитах и эндотелиальных клетках приводит к агрегации тромбоцитов и повреждению эндотелия [16]. Обнажение Т-антигена на эритроцитах и его взаимодействие с антителами приводит к различным лабораторным феноменам, в частности у 90% пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом отмечается положительная прямая реакция Кумбса [3]. Однако последующие исследования представили доводы против патогенетической роли Т-антигена [16, 17]. По последним данным предполагается, что десилирование с помощью нейраминидазы разрушает места связывания фактора комплемента Н на эндотелии, что может привести к неспособности фактора В комплемента связываться с конвертазой С3, а это приводит к нерегулируемой активации комплемента, подобной тому, что наблюдается у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом вследствие мутаций генов различных компонентов системы комплемента [18].

Лечение при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме такое же поддерживающее, как при синдроме, ассоциированном с шига-токсином *E. coli* (антигипертензивная терапия, терапия, замещающая функцию почек, коррекция водного и электролитного баланса, анемии и т.д.). Кроме того, эмпирическая антибактериальная терапия должна назначаться сразу, как только установлен диагноз бактериальной пневмонии или менингита, еще до получения результатов посевов. Вследствие растущей распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, как правило, из-за тяжести основного инфекционного заболевания требуется назначение 2 антибактериальных препаратов: ванкомицина и цефалоспорины широкого спектра действия. В соответствии с ранее представленными рекомендациями инфузии свежемороженой плазмы или плазмаферез у пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом противопоказаны, за исключением случаев сочетания с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и опасным для жизни кровотечением [3, 8]. Считается, что плазма, которая содержит антитела класса IgM к Т-антигену, может усугубить гемолиз. Однако это не доказано, и кажется маловероятным с учетом того, что эти антитела активны при температуре 4 °С, а не при 36,6 °С. В случае развития тяжелой анемии для гемотрансфузий предпочтительно использовать отмытые эритроциты, так как современные технологии позволяют удалять до 95% плазмы из эритроцитарной массы [3, 8].

Учитывая растущий интерес к неконтролируемой активации комплемента при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме и наличие медикаментозной терапии, блокирующей этот процесс, вопрос о ее использовании все чаще поднимается в литературе [18, 19]. Имеются единичные сообщения об успешном использовании экулизумаба — моноклонального гуманизированного антитела против комплемента C₅, блокирующего образование мембраноатакующего комплекса C_{5b}—C₉ [19]. Преимущество краткосрочного ингибирования комплемента и подавление образования C_{3a} в настоящее время неясно, и, как и в случае с плазмаферезом, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать это лечение эмпирически. Однако в тяжелых случаях *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома и при низких концентрациях фракции C₃ комплемента может рассматриваться вопрос о назначении экулизумаба [18].

У пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом летальность и частота развития отдаленных осложнений выше, чем при синдроме, ассоциированным с шига-токсином *E. coli* [3, 7, 20]. В обзоре литературы J.M. Spinale и соавт. (2013) [20] сообщается, что до 2008 г. средняя

летальность при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляла 12%, у 10% пациентов заболевание прогрессировало до терминальной стадии почечной недостаточности, у 16% сохранялась хроническая болезнь почек. По результатам эпидемиологического исследования в Великобритании (2006—2016 гг.), летальность составила 15% (8 из 53), включая 6 детей с менингитами [7]. Необходимо отметить, что летальные исходы при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме в ряде случаев могли быть обусловлены в большей степени самим тяжелым инфекционным процессом (менингит, сепсис), чем гемолитико-уремическим синдромом [8].

На постсоветском пространстве за последние несколько десятилетий представлено множество исследований и клинических случаев, посвященных типичному и атипичному гемолитико-уремическому синдрому, в то время как по *St. pneumoniae*-ассоциированному гемолитико-уремическому синдрому опубликована только одна обзорная статья М.Ю. Кагана [3]. Пациенты со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом в большинстве случаев концентрируются в отделениях инфекционных стационаров, занимающихся лечением пневмоний и менингитов. Широкое использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в установлении этиологии инфекционных заболеваний позволило активнее выявлять этих пациентов. Мы приводим 3 клинических примера *St. pneumoniae* ассоциированного гемолитико-уремического синдрома у детей с тяжелой пневмококковой пневмонией.

Клинический случай 1. Пациентка А., 3 года, масса тела 15 кг. За 4 дня до поступления в стационар у ребенка поднялась температура тела до фебрильной, появились катаральные явления в виде ринита, кашля. При обращении в областную больницу была диагностирована двусторонняя пневмония. Через сутки пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось, появилась иктеричность и отечность кожных покровов, моча стала цвета «мясных помоев», появились признаки синдрома полиорганной недостаточности, что послужило показанием к переводу в детскую инфекционную больницу г. Минска. На момент поступления состояние девочки расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность II степени, сердечная недостаточность IIa стадии, токсическое повреждение печени и миокарда, кишечная недостаточность). Ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Сохранялись парез кишечника, выраженная анемия, нарастали признаки повреждения почек (диурез 0,4 мл/кг/ч на фоне подбора дозы

фуросемида 0,4 мг/кг/ч), что потребовало начала терапии, замещающей функцию почек, методом продленной вено-венозной гемофильтрации: поток крови 60 мл/мин, субситуата 450 мл/ч, гепаринизация 5 ед/кг/ч, ультрафильтрация 30 мл/ч.

На момент поступления в стационар выявлены тяжелая анемия (гемоглобин 45 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $32 \cdot 10^9$ /л), лейкоцитоз (лейкоциты $14,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы: палочкоядерные 5%, сегментоядерные 62%), увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 83 мм/ч; по данным кислотно-основного состояния — метаболический ацидоз. На коагулограмме — признаки гипокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 79 с (контроль 29,6 с), международное нормализованное отношение 1,29); активного воспалительного процесса (фибриноген А 6,66 г/л); протромбиновое время 18 с (контроль 14,5 с), протромбиновый индекс 0,81 (норма 0,7–1,1). В биохимическом анализе крови: гипопроteinемия (общий белок 45 г/л, альбумин 27 г/л), азотемия (мочевина 30,4 ммоль/л, креатинин 205 мкмоль/л), повышение печеночных маркеров (общий и прямой билирубин 75,6 и 25 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза 376 ед/л при норме до 42 ед/л), лактатдегидрогеназа 15 216 ед/л при норме до 450 ед/л и С-реактивного белка 190 мг/л при норме до 5 мг/л), концентрация электролитов и глюкозы в пределах нормы. При поступлении в инфекционную больницу по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлена очагово-сливная пневмония слева, очаговая пневмония в верхней доле справа; гидроторакс слева (рис. 1, а).

В 1-е сутки после поступления в стационар назначены 2 антибиотика — меропенем, линезолид; пере-

ливались эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, концентрат тромбоцитов, 20% альбумин. В течение последующих двух суток на фоне вено-венозной гемофильтрации уровень креатинина снизился с 280 до 137 мкмоль/л, мочевины с 30,4 до 4,5 ммоль/л, повторно переливались эритроцитарная масса и концентрат тромбоцитов, на 3-и сутки на фоне терапии, замещающей функцию почек, появился самостоятельный диурез 1,3 мл/кг/ч, после чего проведение вено-венозной гемофильтрации было остановлено. На 4-е сутки при повторной рентгенографии отмечена отрицательная динамика: деструкция в области очагово-сливной пневмонии слева (рис. 1, б), которая подтверждена при компьютерной томографии; кроме того, выявлена эмпиема плевры слева (рис. 2). С учетом отрицательной динамики установлен плевральный дренаж слева, получено 100 мл серозно-геморрагической жидкости. С помощью ПЦР-диагностики выявлена ДНК *St. pneumoniae* в жидкости из плевральной полости, крови и моче.

На 7-е сутки пребывания в отделении реанимации пациент экстубирован, удален плевральный дренаж, рентгенологически отмечалась положительная динамика: фаза рассасывания пневмонии справа в верхней доле, деструктивной пневмонии слева; гидрофибриноторакс слева. Диурез самостоятельный 6,5 мл/кг/ч. Уровень тромбоцитов в крови нормализовался на 8-е сутки. В последующем отмечалось присоединение нозокомиальной флоры, что потребовало смены антибактериальной терапии и удлинило пребывание ребенка в стационаре. На 25-е сутки пациент переведен в нефрологическое отделение специализированного стационара для дальнейшего наблюдения с диагнозом: двусторонняя

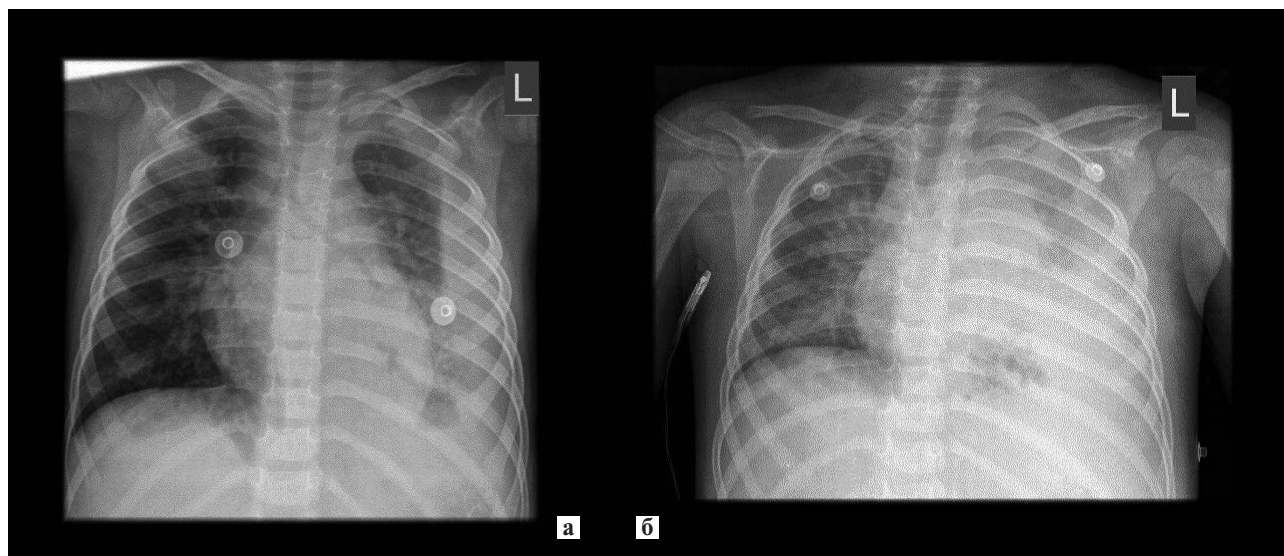


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки: очагово-сливная пневмония слева, очаговая пневмония в верхней доле справа; гидроторакс слева (а); отрицательная динамика: нарастание зоны поражения очагово-сливной пневмонии слева с появлением участков деструкции (б).

Fig. 1. Chest X-ray: focal-confluent pneumonia on the left, focal pneumonia in the upper lobe on the right; hydrothorax on the left (a); negative dynamics: an increase in the affected area of focal-confluent pneumonia on the left with the appearance of areas of destruction (b).

очагово-сливная пневмония пневмококковой этиологии, тяжелое течение, осложненная деструкцией в нижней доле левого легкого, левосторонним гнойным плевритом (синпневмоническим с трансформацией в метапневмонический). Реконвалесцент сепсиса, вызванного *St. pneumoniae*. Синдром полиорганной недостаточности (купирован). *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, тяжелой степени В. Острое поражение почек III стадии, период восстановления диуреза. Вторичная артериальная гипертензия.

На контрольной рентгенограмме в поликлинике выявлены признаки пневмофиброза в левом легком.

Клинический пример 2. Пациент Б., 1 год 10 мес. Родители мальчика обратились в инфекционную больницу по поводу появления кашля, повышения температуры тела до фебрильной в течение 3 дней, затрудненного дыхания в последние сутки. Ребенок госпитализирован в стационар с диагнозом левосторонняя пневмония в нижней доле, дыхательная недостаточность 0.

На момент поступления в общем анализе крови: гемоглабин 117 г/л, тромбоциты $240 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $8,3 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 3 мм/ч; мочевины 2,5 ммоль/л, креатинин 39 мкмоль/л. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,037, белок 1,98 г/л, глюкоза — нет, кетоновые тела 1+, лейкоциты 15–60/1, эритроциты 1–3/1, цилиндры зернистые 3–4/1, гиалиновые 2–4/1. Назначен антибиотик цефотаксим.

В последующие сутки состояние ребенка сохранялось стабильным, диурез 2 мл/кг/ч, азотемия отсутствовала (мочевина 7,8 ммоль/л, креатинин 51 мкмоль/л), выявлен высокий С-реактивный белок 170 мг/л. На 3-и сутки пребывания в стационаре ребенок переведен в отделение реанимации в связи с ухудшением состояния и лабораторных показателей. В общем анализе крови: гемоглабин 88 г/л, тромбоциты $27 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $10 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные 49%, СОЭ 70 мм/ч. В биохимическом анализе крови: мочевины 11,5 ммоль/л, креатинин 84 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 4284 ед/л, С-реактивный белок 144,5 мг/л, общий и прямой билирубин 45 и 9,4 мкмоль/л. Появились пастозность и иктеричность кожных покровов, диурез снизился до 1 мл/кг/ч. Состояние ребенка расценено как тяжелое. Гемодинамика и дыхание были стабильными, диурез на фоне инфузионной терапии 2,1 мл/кг/ч. По данным ультразвукового исследования: увеличение размеров почек, диффузные изменения в паренхиме, обеднение сосудистого рисунка в корковом слое. Учитывая клиническое ухудшение состояния и выявление методом ПЦР в крови *St. pneumoniae*, ребенку назначен второй антибиотик — линезолид, выполнена коррекция анемии (переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами) и тромбоцитопении (концентрат тромбоцитов). На этом фоне в состоянии ребенка отмечалась положительная

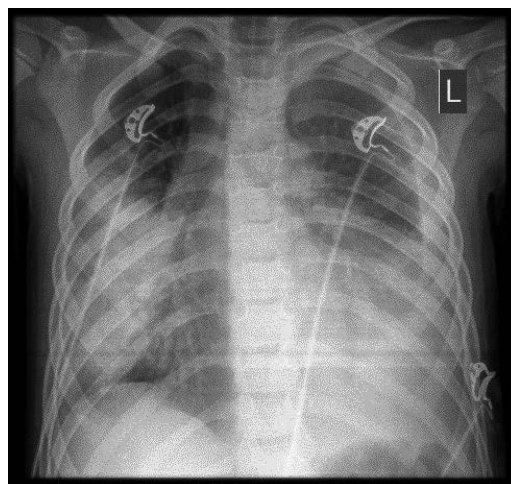


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, левосторонний гидроторакс.

Fig. 3. Chest X-ray: bilateral focal-confluent pneumonia, left-sided hydrothorax.

динамика. На протяжении всего периода пребывания в стационаре у ребенка сохранялся адекватный диурез, пневмония протекала без дыхательной недостаточности. Нормализация уровня креатинина произошла на 3-е сутки, количества тромбоцитов — на 5-е сутки, С-реактивного белка — на 9-е. На 9-е сутки на контрольной рентгенограмме наблюдалось обратное развитие пневмонии, и ребенок был переведен в соматическое отделение с диагнозом: очаговая пневмония в нижней доле слева. Дыхательная недостаточность 0. *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром средней степени тяжести. Острое повреждение почек II степени, неолигурическое. В общем анализе мочи при переводе: относительная плотность 1,003, белок, глюкоза отрицательная, лейкоциты 3–5/1, эритроциты 6–8/1.

Клинический пример 3. Пациент В., 5 лет, масса тела 29 кг. Заболевание началось с появления кашля, подъема температуры тела до фебрильной. На 5-е сутки ребенок поступил в стационар с жалобами на выраженное затруднение дыхания, спутанность сознания, бледность кожных покровов. На момент поступления состояние пациента крайне тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью III степени, синдромом системного воспалительного ответа. Оценка по шкале ком Глазго 13 баллов (умеренное оглушение). Температура тела 39,6 °С. Кожа бледно-серая, цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов. Конечности холодные, симптом «бледного пятна» 4 с. Тоны сердца приглушены, дыхательная аритмия, частота сердечных сокращений 172 в минуту, артериальное давление 92/61 мм рт.ст. Дыхание самостоятельное неадекватное, частота дыханий 60 в минуту, сатурация O_2 68% на атмосферном воздухе, 88–90% при подаче кислорода через маску 9 л/мин. В экстренном порядке выполнены интубация трахеи и перевод

ребенка на ИВЛ. Диурез 1 мл/кг/ч. На момент поступления гемоглобин 106 г/л, тромбоциты $176 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $3,76 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 62%, сегментоядерные 21%, СОЭ 55 мм/ч; общий белок 43 г/л, альбумин 25,4 г/л, мочевины 5,8 ммоль/л, креатинин 59,6 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 344,7 ед/л, С-реактивный белок 433,5 мг/л. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,025, белок 4,7 г/л, кетоны +, лейкоциты 5–6/1, эритроциты 5–6/1, цилиндры зернистые 5–6/1, гиалиновые 3–4/1. Для стабилизации гемодинамики начата кардиотоническая поддержка дофамином, а в последующем норадреналином. По данным рентгенографии органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, плеврит слева (рис. 3). Выполнено дренирование плевральной полости слева, получено гнойное содержимое в объеме 300 мл. Назначена внутривенная антибактериальная терапия: эртапенем и азитромицин. В 1-е сутки переливались эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, 20% альбумин, однократно вводился октаплекс (лиофилизат, содержащий факторы свертывания II, VIII, IX, X, протеины С и S), а на 2-е сутки эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, и концентрат тромбоцитов.

В динамике на 3-и сутки у ребенка наблюдалась резко отрицательная динамика: нарастание синдрома полиорганной недостаточности, появление респираторного дистресс-синдрома. В крови гемоглобин 106 г/л, тромбоциты $54 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $17,9 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 25%, сегментоядерные 55%, СОЭ 22 мм/ч; мочевины 19,2 ммоль/л, креатинин 223,5 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 2860 ед/л, С-реактивный белок 323,2 мг/л. В коагулограмме признаки гипокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 47,6 с при контроле 30 с, международное нормализованное отношение 1,39), активного воспалительного процесса (фибриноген А 7,54 г/л), протромбиновое время и протромбиновый индекс в норме. В течение 10 ч отмечалось снижение диуреза до 0,25 мл/кг/ч на фоне стимуляции фуросемидом, что потребовало проведения сеанса вено-венозной гемофильтрации (параметры: поток крови 90 мл/мин, субституат 540 мл/ч, гепаринизация 10 ед/кг/ч, ультрафильтрация 60 мл/ч). В содержимом из плевральной полости и в крови обнаружена ДНК *St. pneumoniae*. К лечению добавлен линезолид.

После 4 сут пребывания в стационаре отмечена положительная динамика: «смягчены» параметры ИВЛ, прекращена кардиотоническая поддержка, на фоне гемофильтрации появился самостоятельный диурез 2,3 мл/кг/ч и процедура была прекращена. В течение следующих 3 сут состояние ребенка оценивалось как тяжелое, стабильное. При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки отрицательная динамика: наличие двустороннего деструктивного процесса с нарастанием признаков осумкованного пиофибриноторакса слева. На 8-е сутки ребенок переведен



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальный срез): двусторонняя пневмония с наличием деструкции в нижней доле левого легкого, двусторонний плеврит, эмпиема плевры слева.

Fig. 2. Chest CT scan (axial slice). Bilateral pneumonia with destruction in the lower lobe of the left lung. Bilateral pleuritis. Left-sided empyema.

в детский хирургический центр с диагнозом: двусторонняя очагово-сливная пневмония пневмококковой этиологии, тяжелое течение, осложненная деструкцией в нижней доле левого легкого, двусторонним синпневмоническим гнойным плевритом с признаками осумкованности слева. Сепсис пневмококковой этиологии. Синдром полиорганной недостаточности. *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, тяжелой степени В. Острое повреждение почек, III стадия, период восстановления диуреза. Выполнена торакоскопическая санация плевральной полости слева. При переводе гемоглобин 106 г/л, тромбоциты $177 \cdot 10^9$ /л (нормализовались на 5-е сутки), лейкоциты $22 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 21%, сегментоядерные 60%, СОЭ 40 мм/ч; мочевины 7,4 ммоль/л, креатинин 65 мкмоль/л (нормализовался на 6-е сутки), лактатдегидрогеназа 1248 ед/л, С-реактивный белок 56 мг/л. Процесс разрешения пневмонии и плеврита занял в хирургическом стационаре 18 дней.

Основные клинические и лабораторные проявления пациентов суммированы в таблице.

Заключение

Представленная в статье клинические примеры *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома подчеркивают необходимость своевременной диагностики данной патологии, что позволяет предотвратить использование свежезамороженной плазмы, введение которой может стать причиной ухудшения состояния пациента. Наличие деструктивной пневмонии и особенно эмпиемы плевры должно настораживать врача в плане угрозы развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома. Для пациентов со

Таблица. Клинические и лабораторные характеристики представленных пациентов
Table. Clinical and laboratory characteristics of patients

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Возраст, годы	3	1 и 8 мес	5
Пол	Девочка	Мальчик	Мальчик
Заболевание	Пневмония	Пневмония	Пневмония
Осложнения основного заболевания	Деструкция, эмпиема	Нет	Деструкция, эмпиема
Пневмококковый сепсис	Да	Нет	Да
Время от начала пневмококковой инфекции до SPA-ГУС, дни	6	7	7
Вакцинация против пневмококка	Нет	Нет	Нет
Максимальный уровень креатинина в крови, мкмоль/л	280	92,9	223,5
Максимальный СРБ, мг/л	190	170	433,5
Максимальное превышение верхней границы нормы АсАТ/АлАТ	9,0/1,9	4,4/0,6	6,8/1,1
Максимальное превышение верхней границы нормы ЛДГ	33,8	16,2	6,4
Минимальный гемоглобин, г/л	45	74	78
Минимальные тромбоциты, $\times 10^9$ /л	29	27	30
Непрямая проба Кумбса	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная
Переливание СЗП	Нет	Нет	Нет
Терапия, замещающая функцию почек, ПВВГФ	Да	Нет	Да
Длительность ПВВГФ, дни	5	—	3
Длительность пребывания в стационаре, дни	25	8	26
Восстановление функции почек	Да	Да	Да

Примечание. SP-ГУС — гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*; СРБ — С-реактивный белок; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СЗП — свежемороженая плазма; ПВВГФ — продленная вено-венозная гемофильтрация.

St. pneumoniae-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом характерна положительная прямая проба Кумбса (в 90% случаев) вследствие связывания антител крови с Т-антигеном эритроцитов. В случае развития пневмококкового сепсиса необходима дифференциальная диагностика с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который протекает с потреблением фибриногена и на начальных стадиях с гипер-, а в последующем

гипокоагуляцией, для своевременного определения показаний к переливанию свежемороженой плазмы. После разрешения пневмонии и *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома ребенок должен наблюдаться не только пульмонологом, но и нефрологом. Обеспечение адекватной программы вакцинации против пневмококка для детей — важное средство для профилактики тяжелого течения заболевания и осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). Нефрология и диализ 2007; 9(4): 370–377. [Baiko S.V. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinic, diagnostic, treatment (Part 1). Nefrologiya i Dializ 2007; 9(4): 370–377 (in Russ.)]
2. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(2): 300–317. DOI: 10.2215/CJN.00620117
3. Коган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией. Нефрология и диализ 2013; 15(2): 116–119. [Kogan M.Yu. Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal infection Review. Nefrologiya i Dializ 2013; 15(2): 116–119. (in Russ.)]
4. Waters A.M., Kerecuk L., Luk D., Haq M.R., Fitzpatrick M.M., Gilbert R.D. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. J Pediatr 2007; 151(2): 140–144. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.055
5. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S., Christen E., Kaplan B.S., Avital Cnaan A. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis 2004; 43(6): 976–982. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010

6. Veessenmeyer A.F., Edmonson M.B. Trends in US hospital stays for *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(7): 731–735. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828b31c8
7. Makwana A., Sheppard C., Fry N.K., Ladhani S.N. Pneumococcal-related Hemolytic Uremic Syndrome in the United Kingdom: National Surveillance, 2006–2016. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(10): e254–e259. DOI: 10.1097/INF.0000000000002368
8. Copelovitch L., Kaplan B.S. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics* 2010; 125(1): 174–182. DOI: 10.1542/peds.2007-2017
9. Lawrence J., Gwee A., Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child* 2018; 103(10): 957–961. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313923
10. Lee C.S., Chen M.J., Chiou Y.H., Shen C.F., Wu C.Y., Chiou Y.Y. Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17(1): 48–52. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2011.01500.x
11. Lee C.F., Liu S.C., Lue K.H., Chen J.P., Sheu J.N. Pneumococcal pneumonia with empyema and hemolytic uremic syndrome in children: report of three cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39(4): 348–352
12. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., Rafat C., Herzig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)* 2020; 12(2): 67. DOI: 10.3390/toxins12020067
13. Banerjee R., Hersh A.L., Newland J., Beekmann S.E., Polgreen P.M., Bender J. et al. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(9): 736–739. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182191c58
14. Meinel C., Spatà G., Dahse H.M., Hörhold F., König R., Westermann M. et al. *Streptococcus pneumoniae* From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis* 2018; 217(3): 358–370. DOI: 10.1093/infdis/jix305
15. Szilágyi A., Kiss N., Bereczki C., Tálosi G., Rácz K., Túri S. et al. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2237–2245. DOI: 10.1093/ndt/gft198
16. Geary D.F. Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr* 2007; 151(2): 113–114. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.057
17. Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(9): 1585–1591. DOI: 10.1007/s00467-019-04342-3
18. Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(9): 1585–1591. DOI: 10.1007/s00467-019-04342-3
19. Jeantet G., Pernin V., Brunot V., Roccabianca A., Macombe A., Szwarc I. et al. Successful treatment of a *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 106–109. DOI: 10.1093/ckj/sfy019
20. Spinale J.M., Ruebner R.L., Kaplan B.S., Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 203–208. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c

Поступила: 08.04.21

Received on: 2021.04.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.