

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76>

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Н. Л. КОЗЛОВСКАЯ^{1,2}, Г. М. ГАЛСТЯН³, В. Н. СТЕПАНЮК⁴¹ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева», Москва, РФ²Российский университет дружбы народов, Москва, РФ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва, РФ⁴ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток, РФ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание из группы тромботических микроангиопатий, которое при естественном течении характеризуется неблагоприятным прогнозом, нередко с развитием синдрома полиорганной недостаточности уже в дебюте болезни. Важная роль в междисциплинарной команде специалистов, принимающих участие в лечении таких пациентов, принадлежит врачам анестезиологам-реаниматологам. Однако в силу редкости заболевания и сходства его симптомов с симптомами целого ряда других заболеваний и состояний, в том числе сепсиса и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, диагностика аГУС часто запаздывает, а специфическое лечение из-за этого начинается несвоевременно. Целью данной статьи является представление основных понятий, относящихся к проблеме тромботических микроангиопатий, и обсуждение актуальных вопросов дифференциальной диагностики аГУС в отделениях реанимации и интенсивной терапии на примере двух клинических наблюдений.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Для цитирования: Козловская Н. Л., Галстян Г. М., Степанюк В. Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 65-76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76

DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN THE INTENSIVE CARE UNIT

N. L. KOZLOVSKAYA^{1,2}, G. M. GALSTYAN³, V. N. STEPANYUK⁴¹City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantsev, Moscow, Russian Federation²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation³National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation⁴Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1, Vladivostok, Russian Federation

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an orphan disease, representing one of thrombotic microangiopathies, the natural course of which leads to an unfavorable outcome often accompanied by multiple organ failure in the onset of the disease. Anesthesiologists and emergency physicians play an important role in the multi-disciplinary team of specialists managing such patients. However, this disease is rare and its symptoms are similar to the ones of some other disorders including sepsis and disseminated intravascular coagulation syndrome, thus often aHUS is diagnosed late and specific treatment is not started in time. This article aims to present main notions related to thrombotic microangiopathies and discuss topical issues of differential diagnostics of aHUS in the intensive care units giving two clinical cases as an example.

Key words: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, sepsis, disseminated intravascular coagulation syndrome

For citations: Kozlovskaya N.L., Galstyan G.M., Stepanyuk V.N. Difficulties in diagnostics of atypical hemolytic uremic syndrome in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 65-76. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА) [3], распространенность которого составляет 1–9 случаев на 1 000 000 населения [22, 25]. ТМА представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления, характеризующихся особым типом поражения сосудов микроциркуляторного русла, клинически проявляющегося неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией потребления и ишемическим повреждением органов (чаще всего – почек и головного мозга, реже – сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, а также кожи и глаз), приводящим к нарушению их функции вплоть до развития

полиорганной недостаточности [2, 3]. Кроме аГУС, группа ТМА включает тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), шига-токсин-ассоциированный гемолитико-уремический синдром (СТЕС-ГУС), ранее называвшийся типичным ГУС, пневмококковый ГУС, а также целый ряд вторичных ТМА, ассоциированных с различными заболеваниями (аутоиммунными, злокачественными новообразованиями, злокачественной артериальной гипертензией, вирусными инфекциями, в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна – Барр, грипп H1N1, цитомегаловирус и др. и состояниями – применением лекарственных средств, осложнениями беременности (пре-эклампсия, HELLP-синдром), трансплантацией солидных органов и стволовых клеток (рис. 1) [12].

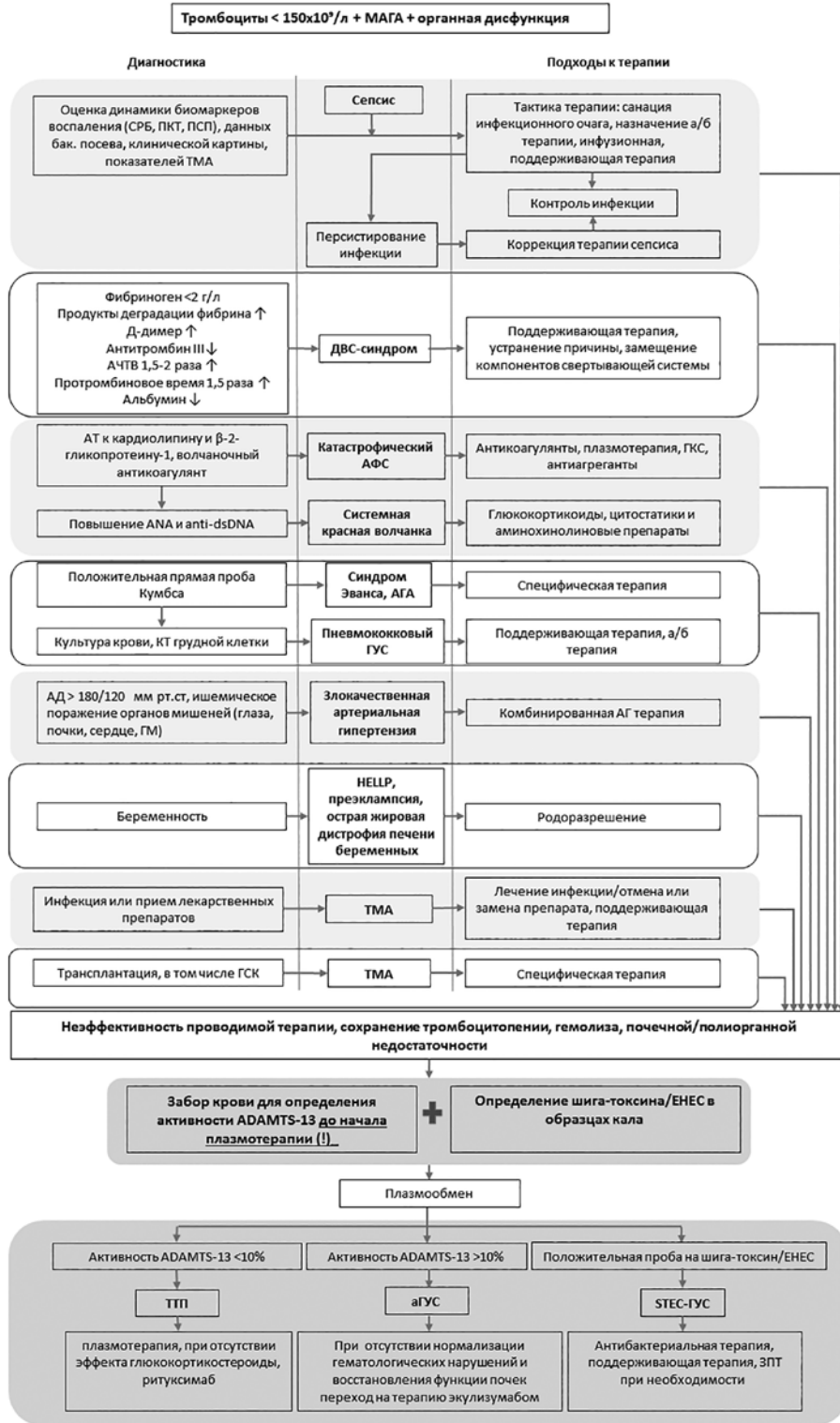


Рис. 1. Алгоритм диагностики тромботических микроангиопатий.

А/б терапия – антибактериальная терапия; АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; АГ – антигипертензивная терапия; АТ – антитела; ГКС – глюкокортикостероиды; ГМ – головной мозг; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; КТ – компьютерная томография; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – С-реактивный белок; ANA – антитела к ядерным антигенам; anti-dsDNA – антитела к двуцепочечной ДНК; ЕНЕС – энтерогеморрагические *Escherichia coli*

Fig. 1. Procedure for diagnostics of thrombotic microangiopathies

A/b therapy – antibacterial therapy; AHA – autoimmune hemolytic anemia; AH – antihypertensive therapy; AT – antibodies; GCS – glucocorticosteroids; GM – the brain; HSC – hematopoietic stem cells; RRT – renal replacement therapy; CT – computed tomography; PCT – procalcitonin; PSP – prespessin; CRP – C-reactive protein; ANA – antibodies to nuclear antigens; anti-dsDNA – antibodies to double-stranded DNA; EHEC – enterohemorrhagic *Escherichia coli*

Такое многообразие форм ТМА обусловлено существованием различных патогенетических механизмов, имеющих, однако, общую мишень – эндотелий сосудов микроциркуляторного русла (артерии, артериолы, капилляры). Поражение эндотелия проявляется отеком и отслойкой эндотелиальных клеток, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем клеточного детрита и белков, что, наряду с формированием тромбов, начинающимся в местах эндотелиального повреждения, приводит к окклюзии сосудов с последующим воспалением сосудистой стенки. Результатом этих процессов является микроангиопатический (механический) гемолиз, тромбоцитопения потребления и органная дисфункция [3, 12].

В последние годы аГУС стал предметом пристального внимания исследователей и клиницистов разных медицинских специальностей. В отличие от STEC-ГУС, который развивается вследствие воздействия на сосудистый эндотелий шига-токсина (токсин, продуцируемый *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae*), преимущественно у детей, манифестируя признаками острой кишечной инфекции, нередко с кровавой диареей, аГУС обусловлен дисрегуляцией системы комплемента и поражает взрослых и детей с равной частотой [3, 12]. Нарушение регуляции альтернативного пути комплемента (АПК) чаще имеет генетическую природу и ассоциировано с мутациями генов белков-регуляторов, контролирующих его активность, реже носит приобретенный характер и развивается как результат выработки антител к основному регуляторному протеину АПК – фактору H (CFH). Следствием обоих процессов является неконтролируемая активация комплемента, атака которого направлена на эндотелий и тромбоциты. Это воздействие, обусловленное дисрегуляцией АПК, приводит к развитию так называемой комплемент-опосредованной ТМА, синонимом которой является термин «аГУС» [3, 12].

При естественном течении аГУС представляет собой тяжелое заболевание с неблагоприятным исходом, приобретающее в ряде случаев фульминантное течение. Ранее смертность при этой патологии была высокой, и даже теперь, после широкого внедрения в клиническую практику трансфузий свежезамороженной плазмы, около 60% пациентов умирают в момент острого эпизода ТМА либо вследствие терминальной почечной недостаточности [3, 6, 12]. Казалось бы, эта патология должна быть хорошо известна в первую очередь анестезиологам-реаниматологам. Однако в действительности все складывается по-другому: в связи со сложностями диагностики [36, 37], орфанным характером заболевания анестезиологи-реаниматологи редко диагностируют ТМА в целом и аГУС в частности. Принимая во внимание особенности и характер течения ТМА, одновременное поражение нескольких органов с признаками их недостаточности, выраженность анемии и тромбоцитопении, высокий риск неблагоприятного исхода, очевидно, что подобные больные чаще всего могут

госпитализироваться в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). От того, насколько ориентированы анестезиологи-реаниматологи в вопросах диагностики и лечения разных форм ТМА, зависят прогноз для жизни пациентов и возможность восстановления функции органов. Цель работы: представление алгоритма диагностики и лечения аГУС на примере клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентку 25 лет с детства беспокоили носовые кровотечения, в пубертатном возрасте – обильные менструации. У гематолога не наблюдалась. Первая беременность была в 2005 г., в возрасте 14 лет, протекала без осложнений. При срочных самостоятельных родах родился живой доношенный мальчик с массой тела 3 200 г. По поводу второй беременности состояла на учете в женской консультации с 21-й нед. гестации, посетила консультацию трижды. Лабораторные показатели были в пределах нормы.

12 июня 2016 г. в 23:40 была доставлена в перинатальный центр с маточным кровотечением. Диагноз при поступлении: «беременность 35 нед., тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дородовое кровотечение, хроническая фетоплацентарная недостаточность, острая внутриутробная гипоксия плода».

При поступлении артериальное давление (АД) – 150/100 мм рт. ст., кровопотеря до родоразрешения составила 400 мл. 13 июня 2016 г. в 00:02 экстренно оперативно родоразрешена, родился мальчик с массой тела 2 460 г, рост – 48 см. Общая кровопотеря составила 1 300 мл. После родоразрешения состояние пациентки стало стремительно ухудшаться: с 00:00 по 09:00 выделила всего 300 мл мочи, с 09:00 – анурия. Одновременно наблюдалось ухудшение неврологического статуса: быстро развился сопор, а затем – кома. В анализах крови обращали на себя внимание нарастающая тромбоцитопения и анемия, повышение активности печеночных ферментов, преимущественно аланинаминотрансферазы, уменьшение плазменной концентрации фибриногена. 13 июня 2016 г. в 15:30 пациентка была переведена в ОРИТ краевой клинической больницы с диагнозом: «первые сутки послеродового периода, состояние после операции кесарева сечения, тяжелая преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, дородовое кровотечение, ДВС-синдром, острая внутриутробная гипоксия плода, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, анурия, синдром полиорганной недостаточности, подозрение на аГУС». 13 июня 2016 г. в 16:00 состояние пациентки оставалось крайне тяжелым. Наблюдалась кома III степени, отмечались нестабильная гемодинамика и анурия, количество тромбоцитов крови уменьшилось до $29 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина крови – до 58 г/л. Выявлены признаки микроангиопатического гемолиза: повышение сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1 995 ед/л (норма до 480 ед/л), уменьшение сывороточной концентрации гаптоглобина

менее 8 мг/дл (норма 35–250), прямая проба Кумбса при этом была отрицательной. В мазке периферической крови выявлены шизоциты > 2% (норма менее 1%). Обнаружены также лабораторные маркеры поражения поджелудочной железы (амилаза 700 ед/л) и сердца (тропонин 1,4 нг/мл, норма до 0,5; NT-про-BNP – 3 405 нг/мл, норма – 0–200). При компьютерной томографии головного мозга патологии не выявлено. Пациентку перевели на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проводили вазопрессорную терапию. Поскольку диагноз ТМА сомнений не вызывал, однако ее вариант не был установлен, до получения результатов исследования плазмы на активность фермента ADAMTS-13 было начато лечение плазмаферезом в режиме плазмообмена (50 мл/кг с замещением одногруппной свежемороженой плазмой 1:1 + 20%-ным раствором альбумина). После проведения плазмообменов 13 и 14 июня 2016 г. достигнута временная стабилизация гематологических показателей (тромбоцитопения и анемия оставались, но не прогрессировали), однако сохранялась анурия, нарастала выраженная гипергидратация, развился отек головного мозга, что послужило показанием к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ). С 14 по 17 июня 2016 г. в течение 55 ч проводили непрерывную ве-

но-венозную гемодиализацию. Антикоагуляцию при проведении ЗПТ осуществляли непрерывным введением нефракционированного гепарина в дозе 7 ед/кг в 1 ч. Ультрафильтрация составила 10 570 мл.

К этому времени был получен результат исследования образцов плазмы на активность ADAMTS-13, взятой до начала проведения плазмообменов. Она составила 38%, что исключало диагноз ТТП. Отсутствие LE-клеток и антител к ядерным антигенам (ANA), нормальные значения антифосфолипидных антител позволили отвергнуть диагнозы системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома (АФС), а сниженная сывороточная концентрация С3 компонента комплемента стала дополнительным аргументом в пользу диагноза аГУС. Выписка из истории болезни была отправлена федеральному эксперту для подтверждения диагноза аГУС и выбора тактики лечения (рис. 2). 15 июня 2016 г. на основании экспертного заключения, подтверждающего диагноз аГУС, выполнена первая инфузия комплемент-блокирующего препарата экулизумаб в дозе 900 мг. Назначение патогенетической терапии при продолжающейся комплексной интенсивной терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций организма (ИВЛ, ЗПТ и др.), привело к быстрому улучшению состояния паци-

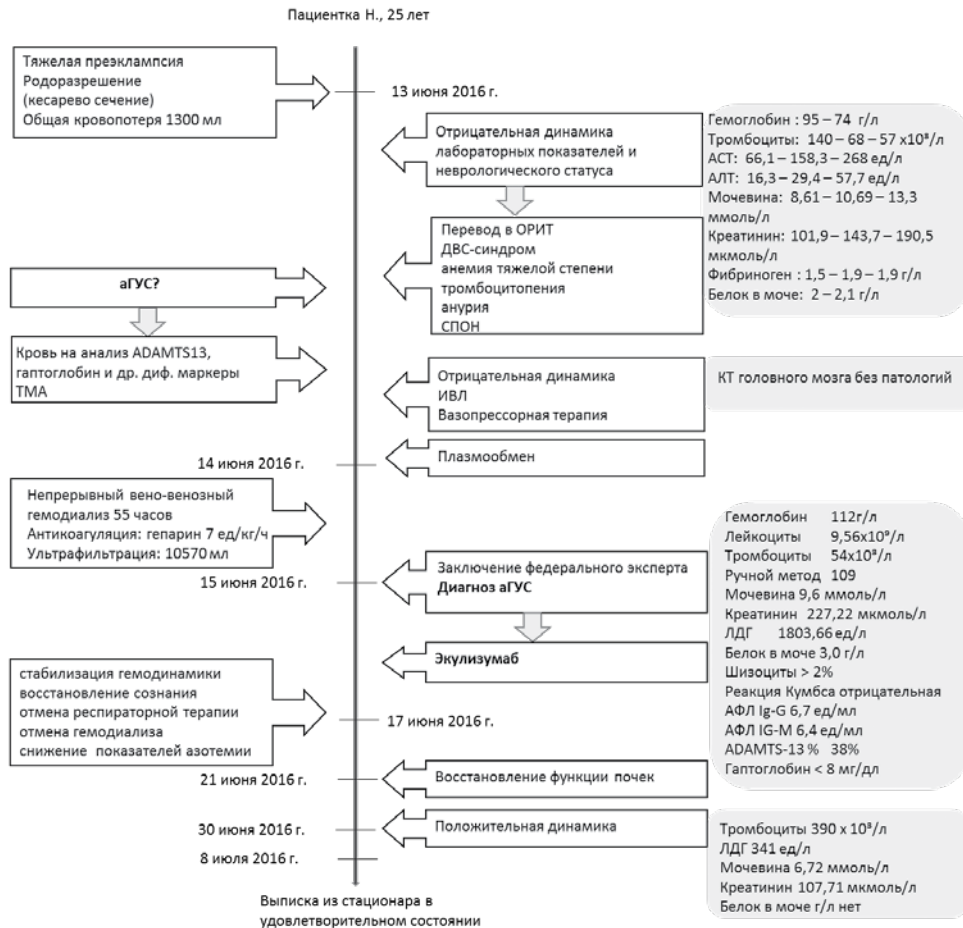


Рис. 2. Анамнез пациентки. Клиническое наблюдение № 1
Fig. 2. The patient's history. Clinical case no. 1

ентки: нормализовалось количество тромбоцитов крови, купирован гемолиз, отмечены стабилизация гемодинамики, восстановление сознания, что позволило успешно завершить ИВЛ, экстубировать больную, восстановились функции почек, в связи с чем прекращена ЗПТ. В течение последующих 2 нед. наблюдалась дальнейшая положительная динамика лабораторных показателей (рис. 2), 08 июля 2016 г. больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Представленное наблюдение иллюстрирует классическое течение аГУС с характерными признаками ТМА: МАГА, тромбоцитопенией, поражением внутренних органов. Сочетание анемии и тромбоцитопении с полиорганной недостаточностью сразу должно ориентировать врачей ОРИТ на обнаружение микроангиопатического гемолиза, для чего показано определение ЛДГ, гаптоглобина и шизоцитов. Таким образом, в данном случае диагноз синдрома ТМА был установлен сразу же при поступлении пациентки в ОРИТ, менее чем через 1 сут от развития острой ситуации, что позволило незамедлительно избрать верную тактику лечения, начав с проведения плазмафереза в режиме плазмообмена. В последующие 2 дня на основании спланированного обследования исключены другие причины ТМА и верифицирован диагноз аГУС, что явилось показанием к прекращению терапии трансфузиями свежезамороженной плазмы и началу таргетной комплемент-блокирующей терапии, ранний старт которой (на 3-и сут после родов) привел к быстрой и полной ремиссии заболевания. Таким образом, представленное наблюдение можно практически рассматривать как алгоритм действий врачей ОРИТ при поступлении пациента с подозрением на ТМА. Необходимо отметить, что знания врачей в области ТМА, скоординированная работа междисциплинарной команды и взаимодействие специалистов в регионе и федерального эксперта по ТМА позволили быстро установить диагноз, своевременно начать лечение и спасти жизнь пациентке.

Иная ситуация описана в следующем наблюдении.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 27 лет. В марте 2013 г. в возрасте 23 лет диагностирован Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз и начата химиотерапия по протоколу «ОЛЛ-2009». Ремиссия заболевания достигнута после второй фазы индукции, и 18 марта 2014 г. пациентке была произведена трансплантация аутологичных стволовых клеток, вслед за тем с 05 мая 2014 г. по 11 февраля 2016 г. проведено 24 курса поддерживающей терапии по протоколу «ОЛЛ-2009».

Спустя год, в марте 2017 г., у больной выявлен рецидив Т-острого лимфобластного лейкоза, после проведения 3 курсов химиотерапии вновь достигнута ремиссия. Учитывая комплексный кариотип, рецидив и достижение второй ремиссии заболевания, 20 ноября 2017 г. выполнена трансплантация аллогенного костного мозга. На 100-й день был достигнут 100%-ный донорский химеризм, больная выписана

из стационара, проводилось амбулаторное лечение (переливание компонентов крови, лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина»).

21 февраля 2018 г. при промывании центрального венозного катетера у пациентки развилась клиническая картина септического шока, послужившая основанием для госпитализации в ОРИТ: гипертермия до 40°C, АД до 59/30 мм рт. ст, тахикардия до 194 в 1 мин, в артериальной крови концентрация лактата 12,5 ммоль/л, дефицит буферных оснований до -15 ммоль/л. В анализе крови – лейкоцитоз до 55×10^9 /л, тромбоциты 117×10^9 /л, гемоглобин 106 г/л. По данным транспульмональной термодилуции – сердечный индекс 3,96 л/(мин · м²), индекс периферического сосудистого сопротивления 1 150 дин · с/см⁵. В посевах крови из катетера получен рост *Enterobacter cloacae*. Концентрация прокальцитонина сыворотки составила 49 нг/мл, С-реактивный белок 294 мг/л (норма до 6 мг/л). Была начата терапия колистином, имипинемом, вазопрессорная терапия норадrenalином (1,5 мкг/кг · мин), терлипрессином (1,3 мкг/кг · ч). В результате проводимой в течение 2 сут терапии состояние больной стабилизировалось, еще через 1 сут инфузия норадrenalина была прекращена, АД стабилизировалось без введения вазопрессоров, нормализовалась температура тела, концентрация лактата артериальной крови уменьшилась до 1,8 ммоль/л, лейкоцитоз – до 14×10^9 /л.

Больная планировалась к выписке из ОРИТ, однако на 6-е сут госпитализации у нее появились признаки дезориентации в пространстве, галлюцинации. На 7-е сут развилась анемия (концентрация гемоглобина крови 52 г/л) в отсутствие кровотечения, шизоциты 1%, выраженный кожный геморрагический синдром, олигурия, азотемия (концентрация креатинина сыворотки 300 мкмоль/л). В коагулограмме не было значимых отклонений от нормы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 26 с, фибриноген 1,8 г/л, протромбин по Квику 75%). При автоматическом подсчете форменных элементов крови на двух разных счетчиках крови количество тромбоцитов составило 155×10^9 /л и 113×10^9 /л. Поскольку данные анализов не соответствовали выраженности геморрагического синдрома, был произведен подсчет количества тромбоцитов под микроскопом – 13×10^9 /л, т. е. аппараты ошибочно подсчитывали в качестве тромбоцитов осколки клеток. Обнаружено значительное повышение свободного гемоглобина в плазме крови – 2 г/л (норма до 0,04 г/л), содержание ЛДГ в сыворотке 7 997 ед/л. На основании этих данных диагностирована ТМА, начато лечение плазмаферезом в режиме плазмообмена, а на следующие сутки, поскольку сохранялась анурия, – гемодиализом. С целью уточнения причины ТМА кровь направлена на исследование активности ADAMTS-13, которая составила 50%, что исключало ТТП. Диагностирован аГУС, и начата терапия экулизумабом. В результате лечения концентрация ЛДГ снизилась до 1 659 ед/л, свободного

гемоглобина плазмы – до 0,3 г/л, отсутствовали клинические признаки гемолиза, количество тромбоцитов увеличилось до 124×10^9 /л. Несмотря на проводимую терапию, купировавшую гематологические проявления ТМА, состояние больной оставалось тяжелым. Спустя 43 сут от поступления в отделение реанимации она скончалась от инфекционных осложнений.

Представленное наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики при развитии синдрома ТМА у пациентов с полиморбидной патологией. Разграничение аГУС, сепсиса и ДВС сильно затруднено тем, что развитие гемолиза, тромбоцитопении, почечной недостаточности наблюдается при многих заболеваниях, имеющих различный патогенез, включая перечисленные [37]. Пример описываемой пациентки свидетельствует о возможности развития у одного и того же больного сепсиса, осложнившегося синдромом ДВС и ГУС.

Большинство авторов рекомендуют разграничивать ДВС и аГУС [36, 37]. Однако у больных в критических состояниях эти два патологических процесса – ДВС и ТМА – могут развиваться одновременно. Более того, немало работ, в которых показано, что нередко триггером возникновения ТМА является инфекция [9], вызванная самыми различными патогенами – от бактерий до грибов [8, 15], вирусов [17], ВИЧ [32], микобактерий туберкулеза [27]. В представленном наблюдении триггером аГУС явился катетер-ассоциированный сепсис (рис. 3). Поэтому, если у больного с ТМА и аГУС подозревается/доказан сепсис, комплемент-блокирующая терапия должна проводиться одновременно с терапией сепсиса.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют преимущественно практические аспекты

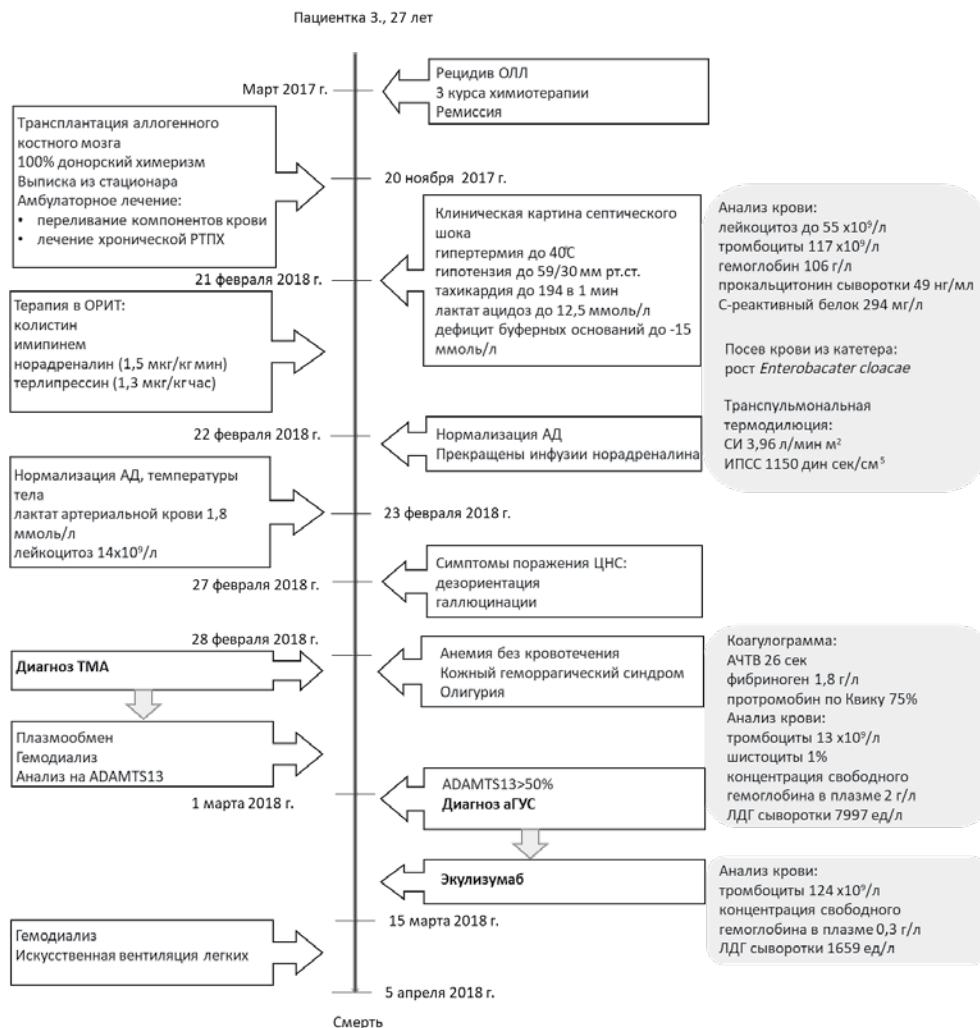


Рис. 3. Анамнез пациентки. Клиническое наблюдение № 2.

ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; СИ – сердечный индекс; РТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Fig. 3. The patient's history. Clinical case no. 2

PVRI – peripheral vascular resistance index; ALL – acute lymphoblastic leukemia; CI – cardiac index; GVHD – chronic graft versus host disease

(клинические проявления, алгоритм диагностики, подходы к лечению) относительно новой для врачей анестезиологов-реаниматологов проблемы – проблемы ТМА, частным вариантом которой является аГУС. К сожалению, до настоящего времени врачам ОРИТ в нашей стране эта проблема мало знакома. Очевидно, тому существует несколько причин. Во-первых, редкость многих заболеваний, относящихся к этой группе, включая и аГУС [9] (возможность того, что даже опытный анестезиолог-реаниматолог мог ранее не встретиться ни с одним подобным пациентом), во-вторых, одинаковые клинические проявления различных форм ТМА (МАГА, тромбоцитопения, органная дисфункция, нередко дебютирующая острым повреждением почек с последующей генерализацией микроангиопатического процесса, в который могут быстро вовлекаться и другие органы, а их поражение затем будет доминировать в клинической картине, имитируя острую хирургическую, кардиологическую или неврологическую патологию) [37], что затрудняет постановку нозологического диагноза. В-третьих, что особенно важно для диагностики аГУС, отсутствие специфических лабораторных маркеров этого заболевания [12]. До настоящего времени диагноз аГУС остается диагнозом исключения [12], установить который можно, лишь отвергнув диагнозы первичных и целого ряда вторичных ТМА [3], что требует тщательного сбора анамнеза, включая не только анамнез жизни, но также наследственный и акушерский анамнезы, углубленного обследования пациента с применением современных лабораторных и инструментальных методов, которые, к сожалению, не всегда и не везде доступны. Таким образом, основными моментами в процессе верификации диагноза аГУС являются констатация ТМА, исключение ТТП и STEC-ГУС [3, 12] с одновременным формированием плана обследования. И если для уточнения нозологического диагноза могут потребоваться время (как правило, в пределах 3–7 дней) и слаженные действия мультидисциплинарной команды специалистов, то для диагностики ТМА в условиях ОРИТ достаточно бывает нескольких часов (не более 1 сут) и квалифицированного врача анестезиолога-реаниматолога.

Подозрение на ТМА базируется на наличии тромбоцитопении и гемолитической анемии у пациента с признаками органной дисфункции (чаще всего – поражение почек или центральной нервной системы, однако возможно одновременное поражение сердца, легких, желудочно-кишечного тракта и др.) [3, 37]. Под тромбоцитопенией понимается снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на 25% от исходного уровня, если он известен. Микроангиопатический генез гемолиза устанавливается на основании обнаружения у пациента с анемией высокого уровня ЛДГ более 1% шизоцитов в мазке периферической крови, отрицательной прямой пробы Кумбса и, если доступно, резко сниженной концентрации гаптоглобина сыворотки. Сочетание

перечисленных признаков позволяет констатировать ТМА [3].

Для дифференциальной диагностики между аГУС и STEC-ГУС международные эксперты рекомендуют выполнять анализ кала или ректального мазка на наличие шига-токсина *Escherichia coli* всем больным с ТМА, однако в клинической практике это чаще требуется только пациентам с признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно с диареей [1, 3].

Разграничение аГУС и ТТП основано на определении активности ADAMTS13, металлопротеиназы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда на мелкие фрагменты с низкой тромбогенностью, что в конечном итоге ограничивает микроциркуляторное тромбообразование. Дефицит активности фермента играет ключевую роль в патогенезе ТТП, и его значение менее 10% является диагностическим маркером этого заболевания [3]. При других формах ТМА, включая аГУС, активность ADAMTS13 либо нормальна, либо в разной степени снижена, но всегда превышает 10%. Активность ADAMTS13 в большинстве случаев прямо коррелирует с выраженностью тромбоцитопении, в связи с чем при умеренном снижении числа тромбоцитов (не ниже $70 \times 10^9/\text{л}$) ее определением можно пренебречь [16]. Поскольку исследование активности ADAMTS13 не всегда доступно, а его выполнение занимает в лучшем случае 1 сут, с высокой вероятностью исключить ТТП позволяет сочетание числа тромбоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$ и повышения сывороточной концентрации креатинина ≥ 200 мкмоль/л [7]. Однако до получения результатов исследования в любом случае необходимы трансфузии свежезамороженной плазмы. Взятие крови на исследование ADAMTS13 необходимо выполнять строго до начала лечения свежезамороженной плазмой [3].

Установить диагноз аГУС со стопроцентной точностью, безусловно, позволяет генетическое исследование системы комплемента. Однако для его выполнения требуется много времени (несколько месяцев), в связи с чем в момент острого эпизода ТМА оно бесполезно. Кроме того, генетический дефект удается идентифицировать лишь у 50–70% пациентов с аГУС, так что даже выполнение исследования в будущем не гарантирует его обнаружения, причем отсутствие мутаций не исключает диагноза аГУС [5, 13, 24]. Верификацию данного диагноза затрудняет еще один важный момент. По современным представлениям, генетическая аномалия системы комплемента лишь предрасполагает к развитию аГУС [3]. Для реализации этой предрасположенности необходимо воздействие внешних факторов, являющихся триггерами ТМА – инфекции, лекарств, аутоиммунных заболеваний (в первую очередь системная красная волчанка или АФС), но особенно беременности с ее возможными осложнениями (преэклампсия, HELLP-синдром, кровотечение, оперативное родоразрешение

и др.) [12]. Роль в индукции аГУС многочисленных акушерских осложнений, следующих одно за другим в короткий период времени, иллюстрирует первое клиническое наблюдение. Хотя заболевание дебютировало признаками преэклампсии, родоразрешение не сопровождалось положительной динамикой в состоянии пациентки, напротив, последнее неуклонно ухудшалось, даже несмотря на своевременно начатую интенсивную терапию, что и дало основание заподозрить аГУС уже в 1-е сут после родов. Перечисленные осложнения беременности сегодня рассматривают как дополнительные комплемент-активирующие состояния, способные привести к чрезмерной активации компонента у генетически предрасположенных лиц [30]. При этом следует помнить, что преэклампсия и HELLP-синдром сами являются специфическими «акушерскими» формами ТМА [12], не только клинические проявления которых аналогичны аГУС, но и гистологические признаки (гломерулярный эндотелиоз) идентичны таковым при первичных ТМА [16, 19, 34]. То же касается и АФС – его специфический, так называемый микроангиопатический вариант – катастрофический АФС, развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток, опосредованного воздействием антифосфолипидных антител [12]. Эти примеры только подтверждают сложности, с которыми сталкиваются врачи ОРИТ при поступлении в их отделения взрослых пациентов с ТМА. Дифференциальная диагностика ТМА в педиатрической практике также имеет свои особенности, которые заслуживают отдельного освещения.

Наиболее сложным в дифференциальной диагностике ТМА является разграничение аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом [37].

Взаимоотношения аГУС и сепсиса, аГУС и ДВС-синдрома не часто освещаются в литературе, хотя точный нозологический диагноз в этих случаях особенно важен, поскольку обеспечивает своевременное начало адекватной терапии и определяет прогноз.

Сепсис, с одной стороны, может явиться триггером ГУС, а с другой – осложняет течение последнего [3], как это произошло у пациентки в клиническом наблюдении № 2. В литературе описаны случаи ТМА, индуцированные инфекцией. В ретроспективном исследовании, охватывающем 10-летний период, приведено 65 пациентов с различными формами ТМА (ГУС, аГУС, ТТП), причем у 69% из них развитию ТМА предшествовала инфекция, которую авторы рассматривают как фактор риска развития ТМА [9]. Наиболее часто ТМА была индуцирована бактериальной инфекцией, возбудителями которой были *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [9]. Кроме того, описаны два случая сепсиса у пациенток в возрасте 23 и 49 лет, вызванных *Acinetobacter baumannii*, осложнившихся ТТП, активность ADAMTS-13 в одном случае была столь мала, что ее определить не

удалось, а в другом составила 4%. У обеих пациенток выявлены ингибиторы к ADAMTS-13 в концентрациях 5 и 10 ед/мл соответственно. Опубликовано наблюдение 69-летней пациентки с септическим шоком, вызванным микобактериями туберкулеза, осложнившимся развитием ТМА [26]. Триггером ТМА могут явиться не только бактериальные патогены, но и вирусы. Описаны семь случаев ТМА, индуцированных цитомегаловирусом у больных после трансплантации солидных органов, причем для лечения ТМА только у одного пациента применялся экулизумаб, у остальных пациентов эффект был достигнут в результате противовирусной терапии ганцикловиром или фоскарнетом, а также внутривенного введения иммуноглобулинов и плазмообмена [17]. ТМА явилась первым клиническим проявлением инфекции, вызванной ВИЧ, причем ремиссия ТМА достигнута с помощью плазмообмена и антиретровирусной терапии [32]. Таким образом, эффективная антибактериальная и противовирусная терапия являются залогом успешного лечения ТМА. Предполагают, что бактериальные или вирусные патогены приводят к повреждению тромбоцитов и эндотелия, способствуя развитию ТМА у больных, у которых имеются предрасполагающие факторы (аутоиммунные, генетические, лекарственные и т. д.) [9].

В приведенном клиническом наблюдении у больной после трансплантации костного мозга триггером ТМА явился сепсис, вызванный *Enterobacter cloacae*. В этой связи представляет интерес применение экулизумаба. Лечение экулизумабом повышает риск менингококковой инфекции, потому его назначению должна предшествовать вакцинация против менингококка. Однако у больных после трансплантации костного мозга, получающих массивную антибактериальную терапию, экулизумаб может назначаться без предшествующей вакцинации: ни у одного из 30 больных, получавших экулизумаб по поводу ТМА после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не выявлено менингококковой инфекции [18]. С другой стороны, сам по себе экулизумаб может оказаться эффективен в терапии сепсиса. Активация системы комплемента является одним из патогенетических механизмов сепсиса, поэтому блокада C5a системы комплемента может улучшить результаты лечения сепсиса [21]. В экспериментах на крысах лечение моноклональным анти-C5a иммуноглобулином (аналог экулизумаба) в модели грамположительного и грамотрицательного сепсиса (пункция и лигирование слепой кишки) значительно повышало выживаемость по сравнению с животными, получавшими поликлональный иммуноглобулин (72% против 40% через 12 ч наблюдения и 63% против 37% через 36 ч наблюдения) [21].

Особую остроту проблема ТМА приобрела сегодня в акушерской практике. Разобраться в этих причинно-следственных связях – сложная задача, на решение которой у анестезиологов-реаниматологов в силу тяжести состояния подобных пациен-

тов отпущено мало времени. Тем не менее следует помнить, что лихорадка у пациентов с характерной триадой ТМА требует обязательного исключения сепсиса [11], хотя повышение температуры тела может наблюдаться и при первичных ТМА [36]. Важным дифференциально-диагностическим признаком может служить величина АД: для пациентов с аГУС характерна артериальная гипертензия, в большинстве случаев тяжелая или злокачественная [3], тогда как сепсису свойственна артериальная гипотензия [33]. Необходимо отметить, что повышение концентрации в крови маркеров системного воспалительного ответа, в первую очередь С-реактивного белка, не всегда помогает дифференцировать сепсис и аГУС, поскольку развитие синдрома системного воспалительного ответа характерно не только для тяжелого воспаления [29], но и для генерализованного ишемического повреждения органов в рамках ТМА, однако в последнем случае выраженность синдрома системного воспалительного ответа, как правило, бывает меньшей [11, 22]. Другие показатели, важные для четкой дифференциальной диагностики ТМА и сепсиса, представлены в табл. 1 [3, 4, 11, 20, 31].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ТМА/аГУС и сепсиса

Table 1. Differential diagnostics between TMA/aHUS and sepsis

| Лабораторные показатели | ТМА/аГУС | Сепсис |
|-------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Лактатдегидрогеназа | повышение | норма или повышение |
| Гаптоглобин | снижение | норма |
| Шизоциты | > 1% | < 1% |
| С-реактивный белок | норма или повышение | повышение в 2 раза выше нормы |
| Прокальцитонин | норма | более 2 нг/мл |

Не менее сложны также взаимоотношения аГУС и ДВС-синдрома, особенно если учесть, что последний, как и аГУС, характеризуется развитием микроциркуляторных тромбозов с тромбоцитопенией потребления и полиорганной дисфункцией [37]. Однако в отличие от аГУС, основным звеном патогенеза которого является комплемент-опосредованное повреждение эндотелия и тромбоцитов, в основе ДВС-синдрома лежит активация плазменного звена коагуляции и фибринолиза [23, 35]. ДВС-синдром и аГУС могут иметь общие триггеры, в частности, беременность и ее осложнения или инфекции. Последние способны активировать не только систему комплемента, но и систему гемостаза за счет освобождения бактериальных липополисахаридов и провоспалительных цитокинов [10, 28]. Сепсис может стать триггером и ДВС, и аГУС, хотя, безусловно, ДВС-синдром встречается существенно чаще (примерно в 150 раз) аГУС [36, 37]. Однако следует помнить, что любая ТМА, включая аГУС, нередко осложняется развитием ДВС, тогда

как лишь у 15% пациентов с ДВС диагностируют ТМА [37].

Дифференциальная диагностика между аГУС и ДВС чрезвычайно трудна не только потому, что оба этих синдрома имеют сходную клиническую картину, но еще и потому, что ни для одного из них не существует сегодня единственного специфического лабораторного маркера [3, 14]. Диагноз аГУС возможно установить только после исключения широкого спектра первичных и вторичных ТМА, а диагноз ДВС-синдрома ставится по комплексу лабораторных признаков, характеризующих разные звенья системы гемостаза, причем тромбоцитопения характерна в обоих случаях [3, 12, 14]. Таким образом, дифференциальная диагностика аГУС и ДВС предусматривает обязательное исследование коагуляционных тестов и маркеров внутрисосудистого свертывания крови в динамике у любого пациента, поступающего в ОРИТ с подозрением на ТМА (табл. 2).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ТМА/аГУС и ДВС

Table 2. Differential diagnostics between TMA/aHUS and DIC

| Лабораторные показатели | ТМА/аГУС | ДВС |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Гаптоглобин | снижен | норма |
| Фибриноген | норма | < 2 г/л |
| Продукты деградации фибрина | норма | повышение |
| Д-димер | норма или повышен | повышение |
| Антитромбин III | норма | снижение |
| АЧТВ | норма | более чем в 1,5–2 раза выше нормы |
| Протромбиновое время | норма | критическое увеличение более 1,5 |

При этом у пациента с аГУС, осложненным ДВС-синдромом, коагуляционные показатели будут соответствовать ДВС-синдрому.

Выводы

Тромботические микроангиопатии, представляющие собой группу заболеваний с одинаковыми клинико-лабораторными проявлениями и морфологическими признаками при различных патогенетических механизмах, превратились сегодня в серьезную общемедицинскую проблему, для решения которой необходимо объединение усилий клиницистов различных специальностей. Поскольку для многих ТМА, и в том числе для аГУС, характерно тяжелое, иногда фульминантное течение, нередко развитие синдрома полиорганной недостаточности уже в дебюте заболевания, очевидно, что важная роль в междисциплинарной команде специалистов, принимающих участие в лечении таких пациентов, должна принадлежать

анестезиологам-реаниматологам. К сожалению, до настоящего времени последние были мало знакомы с заболеваниями, входящими в группу ТМА. Это было обусловлено редкостью данного вида патологии, сложностями диагностики, свойством клинической картины ТМА маскироваться под более частые и привычные для врача анестезиолога-реаниматолога заболевания и их осложнения, в частности сепсис и ДВС-синдром. Однако сегодня, благодаря совершенствованию методов диагностики и подходов к лечению больных ТМА, врачи ОРИТ получили возможность достаточно длительно наблюдать их, а значит, и установить диагноз того или иного конкретного заболевания из этой группы. Это требует от врачей анестезиологов-реаниматологов расширения знаний по проблеме ТМА, умения в короткий срок заподозрить и подтвердить диагноз этого синдрома, наметить план необходимого для верификации нозологического диагноза обследования, принять решение о незамедлительном начале «терапии первой линии» – лечении трансфузиями свежезамороженной плазмы. Именно этой цели – научить врачей ОРИТ своевременно диагностировать ТМА – и служит данная статья, в которой изложены основные понятия, относящиеся к проблеме ТМА, охарактеризованы ее клинико-лабораторные проявления, представлен алгоритм диагностики синдрома ТМА, намечены пути дифференциальной диагностики ТМА, сепсиса и ДВС-синдрома.

логов-реаниматологов расширения знаний по проблеме ТМА, умения в короткий срок заподозрить и подтвердить диагноз этого синдрома, наметить план необходимого для верификации нозологического диагноза обследования, принять решение о незамедлительном начале «терапии первой линии» – лечении трансфузиями свежезамороженной плазмы. Именно этой цели – научить врачей ОРИТ своевременно диагностировать ТМА – и служит данная статья, в которой изложены основные понятия, относящиеся к проблеме ТМА, охарактеризованы ее клинико-лабораторные проявления, представлен алгоритм диагностики синдрома ТМА, намечены пути дифференциальной диагностики ТМА, сепсиса и ДВС-синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Н., Прокопенко Е., Эмирова Х. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ*. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 242–264.
2. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Добронравов В. А. Атипичный гемолитико-уремический синдром в отделении реанимации и интенсивной терапии экзотика или нет? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 3. – С. 71–73.
3. Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome // *Chest*. – 2017. – Vol. 152, № 2. – P. 424–434.
4. Bommer M., Wölfle-Guter M., Bohl S. et al. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2018. – Vol. 115. – P. 327–334.
5. Bresin E., Pinto S., Goodship T.H.J. et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype // *J. Amer. Society Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 475–486.
6. Campistol J. M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document // *Nefrologia*. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 27–45.
7. Coppo P. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10208. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208.
8. Coppo P., Adrie C., Azoulay E. et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? // *Intens. Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 564–569.
9. Douglas K. W., Pollock K. G. J., Young D. et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: A single-institution experience // *J. Clin. Apheresis*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 47–53.
10. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V. et al. Impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 341–347.
11. Erickson Y.O., Samia N.I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients // *J. Clin. Apheresis*. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 150–154.
12. Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V. et al. Haemolytic uraemic syndrome // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 681–696.
13. Frémeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults // *Clin. J. Amer. Society Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 554–562.

REFERENCES

1. Kozlovskaya N., Prokopenko E., Emirova Kh. et al. Clinical recommendation for diagnostics and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i Dializ*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 242–264. (In Russ.)
2. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Dobronravov V.A. Atypical hemolytic uremic syndrome - is it something exotic for intensive care unit or not? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*, 2016, no. 3, pp. 71–73. (In Russ.)
3. Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*, 2017, vol. 152, no. 2, pp. 424–434.
4. Bommer M., Wölfle-Guter M., Bohl S. et al. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Deutsches Arzteblatt International*, 2018, vol. 115, pp. 327–334.
5. Bresin E., Pinto S., Goodship T.H.J. et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J. Amer. Society Nephrol.*, 2013, vol. 24, no. 3, pp. 475–486.
6. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 27–45.
7. Coppo P. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. e10208. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208.
8. Coppo P., Adrie C., Azoulay E. et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? *Intens. Care Med.*, 2003, vol. 29, pp. 564–569.
9. Douglas K.W., Pollock K.G.J., Young D. et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: A single-institution experience. *J. Clin. Apheresis*, 2010, vol. 25, no. 2, pp. 47–53.
10. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V. et al. Impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 4, pp. 341–347.
11. Erickson Y.O., Samia N.I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. *J. Clin. Apheresis*, 2009, vol. 24, no. 4, pp. 150–154.
12. Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V. et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 2017, vol. 390, pp. 681–696.
13. Frémeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults. *Clin. J. Amer. Society Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 554–562.

14. Gando S, Levi M. and Toh C.-H. Disseminated Intravascular Coagulation. // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2, №2. – DOI:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00327-4.
15. George J.N., Nester C. M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 654–666.
16. Gupta M., Feinberg B. B., Burwick R. M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 12. – P. 29–34.
17. Java A., Edwards A., Rossi A. et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature // *Transpl. Int.* – 2015. – Vol. 28, № 9. – P. 1121–1125.
18. Jodele S., Dandoy C. E., Danziger-Isakov L. et al. Terminal complement blockade after hematopoietic stem cell transplantation is safe without meningococcal vaccination // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 1337–1340.
19. Larsen F.F. and Petersen J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review // *Eur. J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 46–50.
20. Laudes I. J., Chu J. C., Sikranth S. et al. Anti-C5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis // *Am. J. Pathology*. – 2002. – Vol. 160, № 5. – P. 1867–1875.
21. Laurence J., Haller H., Mannucci P. M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (ahus): essential aspects of an accurate diagnosis // *Clin. Advanc. Hematol. Oncol.* – 2016. – Vol. 14, № 11. – P. 2–15.
22. Levi M., Toh C. H., Thachil J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation // *Brit. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145. – P. 24–33.
23. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype // *Clin. J. Am. Society Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 1844–1859.
24. Orpha-net 2019. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Portal for rare disease and orphan drugs. (2019). DOI:https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78.
25. Pène F., Papo T., Brudy-Gulpe L. et al. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to mycobacterium tuberculosis in a nonimmunocompromised patient // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1347–1348.
26. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation // *Semin. Thrombosis and Hemostasis*. – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 639–651.
27. Prucha M., Bellingan G., Zazula R. Sepsis biomarkers // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 440. – P. 97–103.
28. Regal J. F., Gilbert J. S., Burwick R. M. The complement system and adverse pregnancy outcomes // *Molec. Immunol.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 56–70.
29. Salvadori M. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations // *World J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 56–76.
30. Sarmiento M., Balcells M. E., Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: A case report and review of the literature // *J. Med. Case Reports*. – 2016. – Vol. 10. – P. 152.
31. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774.
32. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia // *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24. – P. 31–38.
33. Taylor Jr. F., Toh C.-H., Hoots W. K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.
34. Vincent J.-L., Castro P., Hunt B. J. et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 158.
35. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy // *Thrombosis J.* – 2018. – Vol. 16, № 14. – DOI:https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2.
36. Williams L. A., Marques M. B. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs) // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 145. – P. 158–165.
37. Zhaoyue W., Ziqiang Y., Jian S. et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: A fatal fulminant syndrome // *Clin. Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 251–253.
14. Gando S, Levi M. and Toh C.-H. Disseminated Intravascular Coagulation. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. doi: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00327-4.
15. George J.N., Nester C.M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, pp. 654-666.
16. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*, 2018, vol. 12, pp. 29-34.
17. Java A., Edwards A., Rossi A et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transpl. Int.*, 2015, vol. 28, no. 9, pp. 1121-1125.
18. Jodele S., Dandoy C.E., Danziger-Isakov L. et al. Terminal complement blockade after hematopoietic stem cell transplantation is safe without meningococcal vaccination. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2016, vol. 22, no. 7, pp. 1337-1340.
19. Larsen F.F. and Petersen J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.*, 2017, vol. 45, pp. 46-50.
20. Laudes I.J., Chu J.C., Sikranth S. et al. Anti-C5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am. J. Pathology*, 2002, vol. 160, no. 5, pp. 1867-1875.
21. Laurence J., Haller H., Mannucci P.M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (ahus): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin. Advanc. Hematol. Oncol.*, 2016, vol. 14, no. 11, pp. 2-15.
22. Levi M., Toh C.H., Thachil J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Brit. J. Haematol.*, 2009, vol. 145, pp. 24-33.
23. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Society Nephrol.*, 2010, vol. 5, no. 10, pp. 1844-1859.
24. Orpha-net 2019. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Portal for rare disease and orphan drugs. (2019). doi: https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78.
25. Pène F., Papo T., Brudy-Gulpe L. et al. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to mycobacterium tuberculosis in a nonimmunocompromised patient. *Arch. Intern. Med.*, 2001, vol. 161, pp. 1347-1348.
26. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thrombosis and Haemostasis*, 2001, vol. 27, no. 6, pp. 639-651.
27. Prucha M., Bellingan G., Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin. Chim. Acta.*, 2015, vol. 440, pp. 97-103.
28. Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Molec. Immunol.*, 2015, vol. 67, no. 1, pp. 56-70.
29. Salvadori M. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J. Nephrol.*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 56-76.
30. Sarmiento M., Balcells M.E., Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: A case report and review of the literature. *J. Med. Case Reports*, 2016, vol. 10, pp. 152.
31. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762-774.
32. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2015, vol. 24, pp. 31-138.
33. Taylor Jr.F., Toh C.H., Hoots W.K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.*, 2001, vol. 86, pp. 1327-1330.
34. Vincent J.L., Castro P., Hunt B.J. et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 158.
35. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis J.*, 2018, vol. 16, no. 14, doi: https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2.
36. Williams L.A., Marques M.B. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs). *Am. J. Clin. Pathol.*, 2016, vol. 145, pp. 158-165.
37. Zhaoyue W., Ziqiang Y., Jian S. et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: A fatal fulminant syndrome. *Clin. Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 251-253.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Козловская Наталья Львовна

ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» ДЗ г. Москвы,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая Центром помощи беременным женщинам
с патологией почек и мочевыводящих путей.
129327, Москва, ул. Ленская, д. 15.
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Галстян Геннадий Мартинович

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии.
125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4.
E-mail: gengalst@gmail.com
Тел.: 8 (495) 612-48-59.

Степанюк Владимир Николаевич

ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»,
врач анестезиолог-реаниматолог Приморского краевого
центра анестезиологии-реаниматологии.
690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, д. 57.
E-mail: stepdoc@mail.ru
Тел./факс: 8 (4232) 40-05-19.

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya L. Kozlovskaya

City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Center for Pregnant Women with Renal
and Urinary Tract Pathology.
15, Lenskaya St., Moscow, 129327
Email: nkozlovskaya@yandex.ru

Gennady M. Galstyan

National Medical Research Center of Hematology,
Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
4, Noby Zykovskiy Lane, Moscow, 125167
Email: gengalst@gmail.com
Phone.: +7 (495) 612-48-59.

Vladimir N. Stepanyuk

Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1
Anesthesiologist and Emergency Physician of Primorsky
Anesthesiology and Intensive Care Center.
57, Aleutskaya St., Vladivostok, 690091.
Email: stepdoc@mail.ru
Phone/Fax: +7 (4232) 40-05-19.