

© Ф.У. Дзгоева, Н.Л. Козловская, Т.Л. Бестаева, А.М. Кучиева, Г.Г. Бекузарова, 2019

УДК 616.151.5 : 616.155.294 + 616.94-06 : 612.115

Для цитирования: Дзгоева Ф.У.*, Козловская Н.Л., Бестаева Т.Л., Кучиева А.М., Бекузарова Г.Г. Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия или сепсис с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови – что первично? Нефрология 2019; 23 (3): 78–83. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-78-83

For citation: Dzgoeva F.U.*, Kozlovskaya N.L., Bestaeva T.L., Kuchieva A.M., Bekuzarova G.G. Complement-mediated thrombotic microangiopathy or sepsis with disseminated intravascular coagulation – what is primary? Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 78–83 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-78-83

Ф.У. Дзгоева^{1}, Н.Л. Козловская², Т.Л. Бестаева³, А.М. Кучиева⁴,
Г.Г. Бекузарова³*

КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ ИЛИ СЕПСИС С ДИССЕМНИРОВАННЫМ ВНУТРИСОСУДИСТЫМ СВЕРТЫВАНИЕМ КРОВИ – ЧТО ПЕРВИЧНО?

¹Кафедра внутренних болезней № 5 факультета последипломного образования, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ; ²кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Российского университета Дружбы народов, медицинского института, Москва; ³отделение нефрологии и гемодиализа, Республиканская клиническая больница, г. Владикавказ, Северная Осетия–Алания; ⁴отделение «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

F.U. Dzgoeva^{1}, N.L. Kozlovskaya², T.L. Bestaeva³, A.M. Kuchieva⁴,
G.G. Bekuzarova³*

COMPLEMENT-MEDIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY OR SEPSIS WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION – WHAT IS PRIMARY?

¹Department of Internal Medicine №5 North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, ²Department of Care of Pregnant Women with renal pathology Clinical City Hospital name after A.K. Eramishantsev, Moscow, ³Department of nephrology Republican Clinical Hospital, North Osetia-Alania, Vladikavkaz, ⁴Department of «artificial kidney» E. M. Tareev Clinic of Nephrology, internal and occupational diseases of the I. M. Sechenov First Moscow state medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Тромботические микроангиопатии (ТМА) индуцируются несколькими основными состояниями; большинство из них разрешается путем лечения фонового заболевания. Экулизумаб – моноклональное антитело человека, блокирующее заключительную стадию системы комплемента и эффективно лечашее атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В данном докладе мы представляем пациентку с ТМА, сопровождавшейся вызванной сепсисом коагулопатией, которую успешно лечили экулизумабом. 41-летняя женщина, не имевшая какой-либо специальной истории болезни или семейного анамнеза ТМА, госпитализирована по поводу острого повреждения почек. Анализ крови выявил снижение количества тромбоцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), нарушение функции почек, гемолиз и инфекцию. Хотя нарушения свертываемости крови уменьшились при интенсивной терапии, сохранялись низкое количество тромбоцитов, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и нарушение функции почек. Наши исследования впоследствии исключили тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и *Escherichia coli*-индуцированный ГУС. Обмен плазмы только несколько уменьшил уровни лактатдегидрогеназы. Мы клинически диагностировали этот случай как аГУС и начали лечение экулизумабом. Количество тромбоцитов увеличилось, улучшилась почечная функция. Мы столкнулись со случаем комплементарно-опосредованной ТМА в сопровождении ДВС-синдрома, который успешно лечили экулизумабом. Дальнейшие исследования необходимы для установления оптимального использования экулизумаба при ТМА с фоновыми заболеваниями.

Ключевые слова: тромботические микроангиопатии, гемолитико-уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, экулизумаб

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are induced by several underlying conditions; most are resolved by treating background disease. Eculizumab is a human monoclonal antibody that blocks the final stage of the complement system and effectively treats atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). In this report, we present a patient with TMA related to sepsis-induced

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: (8672) 539-742; 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

coagulopathy, who was successfully treated with eculizumab. A 44-year-old woman, who had no special medical history or familial history of TMAs, hospitalized for acute kidney injury. Blood tests revealed a decreased platelet count, disseminated intravascular coagulation (DIC), renal dysfunction, hemolysis, and infection. Although the coagulation disorder improved with intensive care, the low platelet count, elevated lactate dehydrogenase levels, and renal dysfunction persisted. Our investigations subsequently excluded thrombotic thrombocytopenic purpura and Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-induced HUS. Plasma exchange only improved lactate dehydrogenase levels. We clinically diagnosed this case as atypical HUS and started eculizumab treatment. The patient's platelet count increased, her renal dysfunction improved. We encountered a case of complement-mediated TMA accompanied by DIC, which was successfully treated with eculizumab. Further studies are necessary to support the optimal use of eculizumab for TMA with background diseases.

Keywords: thrombotic microangiopathies, hemolytic uremic syndrome, sepsis, disseminated intravascular coagulation, eculizumab

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – синдром, характеризующийся микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и ишемическим повреждением органов, чаще всего – почек и ЦНС. Традиционно принято выделять первичные и вторичные ТМА. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (СТЕС-ГУС, вызываемый шига-токсин продуцирующей *E.coli*) и комплемент-опосредованную ТМА, известную как атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), этиология и патогенез которых установлены. Многочисленные вторичные формы ТМА связаны с различными заболеваниями или состояниями: инфекциями, злокачественными опухолями, аутоиммунной патологией, злокачественной артериальной гипертензией, беременностью и родами, использованием лекарственных препаратов и др. [1]. Как правило, вторичные ТМА разрешаются в результате сочетания терапии фонового заболевания и симптоматической терапии [1, 2]. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) – синдром, в основе которого лежит тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла, клинически проявляющееся тромбоцитопенией, кровоточивостью и органной дисфункцией [3]. Различия в подходах к терапии ТМА и ДВС требуют их четкого дифференцирования, что, однако, затрудняет сходство клинико-лабораторных признаков этих видов патологии. В особенности это касается дифференциальной диагностики между комплемент-опосредованной ТМА и ДВС, поскольку аГУС, в отличие от других форм первичной ТМА, не имеет специфических лабораторных маркеров и является диагнозом исключения. ДВС-синдром часто возникает как осложнение тяжелой инфекции (в первую очередь, сепсиса), которая может служить триггером активации комплемента и индуцирует развитие ТМА [4–6]. С другой стороны – генерализован-

ная ишемия органов, свойственная ТМА и аГУС, в частности, является фактором риска развития сепсиса с возможным ДВС. Сложности в трактовке клинико-лабораторной картины при сочетании ТМА и ДВС нередко приводят к запаздыванию с установкой диагноза и могут стать причиной ошибок в лечении. Между тем диагноз аГУС должен быть показанием к назначению комплемент-блокирующей терапии независимо от триггера или развившегося осложнения, хотя у пациентов с сепсисом проведение такой терапии требует особой осторожности. Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, непосредственно блокирующее C5-компонент комплемента, что нарушает формирование терминального комплекса комплемента [мембраноатакующий комплекс (МАК) C5b-9] – используется для лечения комплемент-опосредованной ТМА уже в течение нескольких лет, причем максимальная эффективность препарата достигается при его раннем назначении [1–5]. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее возможности сочетания аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом, в котором раннее начало лечения экулизумабом успешно купировало ТМА.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 41 год. В конце октября 2017 г. отметила признаки простудного заболевания, протекавшего без лихорадки. В связи с развитием сухого кашля с 3 ноября 2017 г. начала лечение цефазолином, который ранее принимала без осложнений, и индуктором интерферона (циклоферон), назначенным впервые. В последующие 3 дня состояние резко ухудшилось: появились выраженная слабость, тошнота, рвота, потемнение мочи, уменьшился диурез, что послужило основанием для госпитализации 06.11.2017 г. в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы г. Владикавказа.

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела – 37,6 °С. Кожные покровы бледные, чистые. Отеков нет. Артериальное давление (АД)

120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Многократная рвота. Анурия (50 мл/сут). ЦВД – отрицательное. В анализах: анемия (Hb – 70 г/л), лейкоцитоз ($19,4 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я 9 %), тромбоцитопения 66 тыс./мкл, СОЭ 62 мм/ч; креатинин сыворотки крови (СКр) 540 мкмоль/л, азот мочевины 35 ммоль/л, мочевиная кислота 720 мкмоль/л, амилаза 153 ЕД/л (норма 22–80 ЕД/л), общий белок 75 г/л, АЛТ 23 ЕД/л, АСТ – 167 ЕД/л, глюкоза 6,3 ммоль/л, калий 5,0 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, С3 компонент комплемента 0,89 г/л (норма 0,83–1,93), С4 0,17 г/л (норма 0,15–0,57 г/л). В моче белок 2,9 г/л, лейкоц. 5–7 в п/зр, эритроц. 1–3 в п/зр, цилиндры зернистые 2–4 в п/зр, бактерии в умеренном количестве. Коагулограмма: ПИ – 70 %, фибриноген – 5,6 г/л, РФМК 26 мг/дл (норма 3,38–4 мг/дл), Д-димер 638 нг/мл (норма < 243 нг/мл).

В течение последующих суток гемоглобин снизился до 44 г/л в отсутствие признаков кровотечения, тромбоциты – до 46 тыс./мкл, появились обширные гематомы в местах инъекций, кровоизлияния в склерах обоих глаз. Выявлены признаки микроангиопатической гемолитической анемии: гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (билирубин общий 40 мкмоль/л, непрямой – 35 мкмоль/л), гаптоглобин < 8 мг/дл (референсные значения 35–250 мг/дл). Значение ЛДГ не удавалось определить из-за выраженности гемолиза. Нарастающая тяжесть гематологических проявлений сочеталась с быстрым повышением уровня СКр (в течение 2 сут до 823 мкмоль/л), в связи с чем 07.11.2017 г. начата терапия сеансами гемодиализа в ежедневном режиме. Кроме того, сохранялся лейкоцитоз до 17,3 тыс. с нарастанием количества п/я нейтрофилов до 28 %, был определен высокий уровень пресепсина – 2067 пг/мл (норма – $294,2 \pm 121,4$ пг/мл).

На основании клинической картины и данных обследования был установлен диагноз ТМА, в плане дифференциальной диагностики обсуждались диагнозы сепсиса, осложненного ДВС-синдромом, системных заболеваний, на исключение которых было направлено дальнейшее обследование. Диагноз ТТП был отвергнут на основании незначительного снижения активности ADAMTS-13 (69 % при норме 83–112 %), отсутствие соответствующих серологических маркеров исключало диагнозы катастрофического АФС, СКВ и АНЦА-ассоциированного васкулита. Несмотря на отрицательные результаты посевов крови и мочи (взяты уже на фоне лечения анти-

биотиками), диагноз сепсиса с ДВС-синдромом представлялся наиболее вероятным. Проводились антибактериальная терапия цефеперазон-сульбактамом (бакперазон), левофлоксацином (лефлобакт), гемотрансфузии, трансфузии свежзамороженной плазмы (суммарно введено около 4 л) в сочетании с антикоагулянтной терапией НМГ (клексан). В результате лечения нормализовались температура тела и количество лейкоцитов в крови, значительно уменьшился уровень пресепсина, отмечены восстановление диуреза, нарастание числа тромбоцитов, появилась тенденция к повышению уровня гемоглобина. Были купированы признаки внутрисосудистого свертывания крови. Однако сохранялись признаки микроангиопатического гемолиза, потребность в проведении сеансов гемодиализа. Анализ характера течения болезни, включая ответ на терапию, лабораторных данных в динамике позволил диагностировать *атипичный гемолитико-уремический синдром*. В связи с недостаточной эффективностью плазма-терапии с 21.11.2017 г. начата таргетная терапия экулизумабом в дозе 900 мг 1 раз в неделю №4, 5-я инфузия в дозе 1200 мг. Индукционный курс был завершен 19 декабря 2017 г. Через 3 нед от начала комплемент-блокирующей терапии при продолжающемся профилактическом приеме антибиотиков 07.12.2017 г. проведена вакцинация противоменингококковой вакциной «Менактра». После первой инфузии экулизумаба отмечены нормализация числа тромбоцитов (237 тыс.), нарастание Hb до 90 г/л, удалось определить уровень ЛДГ (275 ЕД/л при норме до 220 ЕД/л), нормализовался уровень АСТ (15 ЕД/л), полностью восстановился диурез, стал быстро снижаться уровень СКр, достигший к моменту третьей инфузии экулизумаба 134 мкмоль/л, что позволило прекратить диализную терапию.

Для уточнения диагноза и тактики лечения в январе 2018 г. пациентка обследована в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диагноз аГУС был подтвержден, констатирована полная ремиссия заболевания, достигнутая своевременным началом комплемент-блокирующей терапии. Однако обращали на себя внимание выраженные гиперкоагуляционные изменения коагулограммы с активацией внутрисосудистого свертывания крови (РФМК – 17 г/л при норме до 5,5 г/л; фибриноген 6,2 г/л при норме 1,8–4,0 г/л), в связи с чем были назначены оральные антикоагулянты прямого действия (ривароксабан 15 мг/сут). Для определения возможности прекращения комплемент-блокирующей терапии

рекомендовано генетическое исследование системы комплемента, которое было выполнено в мае 2018 г. одновременно с генетическим скринингом свертывающей системы крови. Мутации, ассоциированные с аГУС, обнаружены не были. Вместе с тем, на хромосоме 1 в гене F5 (фактор свертывания V, OMIM 612309) выявлена мутация с.2743A>T в гетерозиготном состоянии, определенная как вероятно патогенная, могущая приводить к развитию дефицита F5 свертывания крови. Результаты генетического исследования в сочетании с наличием ремиссии аГУС давали основания для попытки отмены комплемент-блокирующей терапии, продолжающейся в поддерживающем режиме (по 1200 мг 1 раз в 2 нед). Последняя инфузия экулизумаба была выполнена в июне 2018 г., после чего препарат был отменен. До настоящего времени состояние пациентки остается удовлетворительным, рецидива ТМА не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение сочетания аГУС с сепсисом и осложнившимся его ДВС-синдромом иллюстрирует те диагностические трудности, с которыми сталкивается практический врач, наблюдая пациента с развернутой клинической картиной ТМА. Хотя диагноз ТМА был установлен практически сразу после поступления пациентки в стационар на основании имеющихся признаков МАГА, выраженной тромбоцитопении и ОПП, верификация нозологического диагноза потребовала значительно большего времени. Развитие симптомокомплекса ТМА после респираторной вирусной инфекции и приема интерферонового препарата (циклоферон) позволяло сразу же обсуждать диагноз атипичного ГУС. Однако выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, высокий уровень пресепсина, бактериурия, обширные гематомы в местах инъекций и эпизоды кровоизлияний в склеру обоих глаз, повышенная концентрация Д-димера при умеренной гиперфибриногенемии давали основания предполагать диагноз сепсиса, осложненного ДВС-синдромом, несмотря на отрицательный результат бактериологического исследования крови и мочи. Незамедлительно начатое лечение антибиотиками, трансфузиями свежемороженой плазмы и эритроцитной массы, клексаном хотя и привело к нормализации числа лейкоцитов с исчезновением «левого сдвига» лейкоцитарной формулы, снижению уровня пресепсина, нарастанию числа тромбоцитов, уменьшению выраженности анемии и внутрисосудистого свертывания крови, все же не смогло полностью купировать

гематологические проявления ТМА и восстановить функцию почек. Таким образом, представлялось вероятным сочетание аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом. Правомерность такого предположения подтвердила быстрая положительная динамика всех клинико-лабораторных проявлений ТМА после начала лечения экулизумабом. Мы полагаем, что в данном случае системная инфекция, осложненная ДВС-синдромом, могла послужить триггером развития аГУС, причем свой вклад в избыточную активацию системы комплемента, по-видимому, внесли как собственно сепсис, так и микротромбообразование в рамках ДВС.

Дифференциальная диагностика между аГУС и сепсисом, аГУС и ДВС-синдромом всегда сложна. Очевидно, что сепсис, как особая форма инфекционной патологии, является мощным активатором альтернативного пути комплемента и, таким образом, способен стать триггером аГУС независимо от того, идентифицированы или нет мутации в генах, кодирующих синтез комплементарных белков. К сожалению, сегодня нет ни одного лабораторного маркера, специфичного для аГУС, что сильно затрудняет диагностику этого заболевания. Окончательный диагноз, безусловно, позволяет установить генетическое исследование, однако результат его становится известным не ранее чем через 3 мес, и, таким образом, для своевременной диагностики при наличии острого эпизода ТМА оно бесполезно. Кроме того, при спорадической форме болезни мутации генов регуляторных белков выявляются только в 30 % случаев, что, по современным представлениям, тем не менее, не исключает диагноз аГУС. Аналогичным образом складывается ситуация практически с единственным доступным сегодня в нашей стране лабораторным показателем, характеризующим систему комплемента – С3-компонентом. Он также оказывается сниженным не более чем у трети пациентов с аГУС, причем лишь у тех из них, кто имеет гомозиготные мутации в генах факторов CFH, CFB, C3. Таким образом, нормальный показатель С3 и отсутствие мутаций в генах комплемента у нашей пациентки не противоречат диагнозу аГУС. Мы полагаем, что для индукции острого эпизода ТМА у подобных пациентов необходимо воздействие мощного триггера, каким и является сепсис.

Не менее сложны также взаимоотношения аГУС и ДВС-синдрома, особенно если учесть, что оба вида патологии характеризуют развитие микроциркуляторных тромбозов с тромбоцитопенией потребления и полиорганной дисфункцией.

Однако в основе этих проявлений лежат разные механизмы – активация плазменного звена коагуляции и фибринолиза при ДВС-синдроме, повреждение эндотелия и тромбоцитов – при аГУС. Оказалось, что любая ТМА, включая аГУС, нередко осложняется развитием ДВС, тогда как лишь у 15 % пациентов с ДВС диагностируют ТМА [3]. Так, Y. Sakamaki et al. представили случай ТМА, связанной с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом и успешно леченной плазмообменом [7]. Несколько ранее Booth et al. сообщили о 10 пациентах из оклахомского ТТП/аГУС-регистра, у которых ТТП развилась после системной инфекции, осложненной ДВС-синдромом. Обнаруженный авторами исследования повышенный уровень эндотоксина в крови свидетельствовал, с их точки зрения, о том, что вызванный граммотрицательной бактериальной инфекцией ДВС-синдром стал причиной развития ТМА [8]. В случае нашей пациентки, как мы полагаем, дополнительным фактором развития ДВС, помимо сепсиса, мог стать генетический дефект в гене F5, приводящий к развитию дефицита последнего и способствующий, таким образом, усилению свертываемости крови с избыточным тромбообразованием в сосудах малого калибра. Персистирующая тромбинемия, отражением которой является повышенный уровень её маркеров в крови (РФМК и Д-димеров), может длительно протекать бессимптомно и рассматривается сегодня как определенный субтип ДВС-синдрома [3]. Возможно, подобный вариант ДВС мог существовать у пациентки и ранее, в пользу чего свидетельствуют сохраняющиеся после достижения ремиссии ТМА выраженная гиперфибриногенемия и втроекратно повышенный уровень РКФМ при нормальной картине крови и функции почек. В этом случае можно предположить, что системная инфекция лишь усилила уже имеющуюся активацию плазменного звена коагуляции, вызвав распространенное внутрисосудистое свертывание крови. Образующийся в процессе микротромбообразования тромбин, в свою очередь, мог стать еще одним, дополнительным к воздействию инфекции, триггером активации комплемента. Наше предположение основывается на появившихся в последнее время данных о взаимосвязи и взаимоусиливающем влиянии процессов коагуляции и активации комплемента, согласно которым тромбин-зависимая активация последнего рассматривается как еще один, четвертый, путь активации комплементарной системы, не связанный с уже известными ранее тремя. Активация компле-

мента, со своей стороны, способна активировать как плазменное звено коагуляции, так и тромбоциты, усиливая процессы микротромбообразования в сосудистых руслах различных органов [8]. Подобный сценарий хорошо иллюстрирует наблюдение T. Abe et. al., сообщивших о высоком уровне МАК C5b-9 в сыворотке крови пациента с индуцированным ДВС-синдромом ТМА [9].

Особенностью представленного наблюдения, помимо не вполне обычных триггеров атипичного ГУС, является также быстрый положительный эффект комплемент-блокирующей терапии экулизумабом, купировавшей все проявления системной ТМА еще до завершения индукционного курса. Полный гематологический и нефрологический ответ подтверждает необходимость раннего назначения экулизумаба всем пациентам с атипичным ГУС независимо от характера триггера и наличия или отсутствия генетических аномалий в системе комплемента. Наше наблюдение согласуется с имеющимися сообщениями об успешном лечении экулизумабом пациентов без выявленных мутаций в системе комплемента с акушерским аГУС и ТМА, ассоциированной с аутоиммунными заболеваниями, которые сегодня рассматриваются при аГУС как коморбидная патология [9–12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение иллюстрирует возможность сочетания атипичного ГУС с сепсисом и ДВС-синдромом, акцентируя внимание практических врачей на сложностях дифференциальной диагностики между этими состояниями, обусловленных сходством клинико-лабораторных проявлений ТМА и ДВС-синдрома при отсутствии специфических лабораторных маркеров как аГУС, так и ДВС. Очевидно, что констатации ТМА, основанной на признаках МАГА, тромбоцитопении и органной дисфункции, недостаточно для верификации нозологического диагноза, определяющего подход к терапии и, следовательно, прогноз для пациента. В случаях сочетания аГУС с сепсисом и ДВС-синдромом комплемент-блокирующая терапия должна проводиться с осторожностью, сочетаясь с антибиотиками и антикоагулянтами, применяемыми длительно. Пациенты без идентифицированных мутаций в системе комплемента, по-видимому, могут быть отнесены в группу низкого риска рецидива аГУС, в связи с чем оправдана попытка отмены комплемент-блокирующей терапии не ранее чем через 6 мес после достижения ремиссии ТМА, однако это нуждается в дальнейшем исследовании.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666. Doi: 10.1056/NEJMra1312353
2. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164:759–766. Doi: 10.1111/bjh.12718
3. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis Journal* 2018;16:14. Doi: org/10.1186/s12959-018-0168-2
4. Zhao X, Chen YX, Li CS. Predictive value of the complement system for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in septic patients in emergency department. *J Crit Care* 2015;30:290–299. Doi: 10.1074/jbc
5. Wada H, Matsumoto T, Katayama N. Eculizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:2193–2194. Doi: 10.1056/NEJMoa1703068
6. De Sousa Amorim E, Blasco M, Quintana L et al. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 2015;28:641–645. Doi: 10.1007/s40620-015-0173-5
7. Sakamaki Y, Konishi K, Hayashi K et al. Renal thrombotic microangiopathy in a patient with septic disseminated intravascular coagulation. *BMC Nephrol* 2013;14:260. Doi: 10.1186/1471-2369-14-260
8. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK et al. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011;86:743–751. Doi: 10.1002/ajh.22091
9. Abe T, Sasaki A, Ueda T, Miyakawa Y, Ochiai H. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056. Doi: 10.1097/MD.0000000000006056
10. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017;129:2847–2856. Doi: 10.1182/blood-2016-11-709865
11. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol* 2015;30:167–172. Doi: 10.1186/s12882-016-0299-2
12. Thomas CP, Nester CM, Phan AC et al. Eculizumab for rescue of thrombotic microangiopathy in PM-Scl antibody-positive autoimmune overlap syndrome. *Clin Kidney J* 2015;8:698–701. Doi: 10.1093/ckj/sfv101

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: (8672) 539-742; 8(918)822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063
Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: (8672) 539-742; 8(918) 822-83-45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, центр помощи беременным женщинам с патологией почек, руководитель. Тел.: (985) 988-63-92; E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Prof. Natalia L. Kozlovskaya, MD, PhD, DSci
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. Clinical City Hospital name after A.K. Eramishantsev, Department of Care of Pregnant Women with renal pathology, head. Phone: (985) 988-63-92; E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Бестаева Тамара Лаврентьевна, канд. мед. наук
362003, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: (867) 240-56-12; E-mail: biestaeva@bk.ru
Tamara L. Bestaeva, MD, PhD
Affiliations: 362003, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, department of nephrology. Phone: (867) 240-56-12; E-mail: biestaeva@bk.ru

Кучиева Агунда Мэлсовна, канд. мед. наук
119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 1, стр. 4. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М.Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, отделение «искусственная почка». Тел.: (906) 044-03-97; E-mail: agunda_81@mail.ru
Agunda M. Kuchieva, MD, PhD
Affiliations: 119021, Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, p. 4. E.M. Tareev Clinic of Nephrology, internal and occupational diseases of the I. M. Sechenov First Moscow state medical University, Department of «artificial kidney». Phone: (906)0440397; E-mail: agunda_81@mail.ru

Бекузарова Галина Георгиевна
362003, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: (867) 240-56-12; E-mail: bekuzarova@gmail.ru
Galina Bekuzarova
Affiliations: 362003, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: (867) 240-56-12; E-mail: bekuzarova@gmail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2018
Принята в печать: 26.02.2019
Article received: 27.12.2018
Accepted for publication: 26.02.2019