DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81

КОНЦЕПЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ЛЕПТОСПИРОЗЕ

Д.Л. Мойсова, В.Н. Городин
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

The concept of hemostasis disorders in severe leptospirosis

D.L. Moisova, V.N. Gorodin
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель: создать концепцию диагностики и терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе.

Материалы и методы. В исследование вошли 505 больных тяжелым лептоспирозом (474 с благоприятным исходом заболевания и 31 пациент с летальным исходом). С помощью комплекса специальных методов исследования гемостаза определяли вариант коагулопатии. Проводили оценку влияния переливания тромбоцитного концентрата, проведения плазмообмена и различной тактики глюкокортикоидной терапии на выживаемость пациентов и коррекцию нарушений гемостаза. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана — Мейера с моделью пропорциональных интенсивностей Кокса. Рассчитывали относительный риск с 95% доверительным интервалом RR [CI].

Результаты: применение ранней диагностики вариантов коагулопатии и использование дифференцированных схем терапии в зависимости от варианта нарушения гемостаза привело к снижению летальности с 16,45% до 11,5%, уменьшению расходов тромбоцитного концентрата и СЗП.

Заключение: при тяжелом лептоспирозе развивается многовариантная патология гемостаза: изолированная тромбоцитопения (38%) с тромботической микроангиопатией (20,5%), ДВС-синдром (37,1%), уремическая коагулопатия (4,9%), печеночная коагулопатия (3,4%). Патогенетически оправдано проведение плазмообмена при тромботической микроангиопатии; а также с целью сокращения объема плазмы при ДВС-синдроме с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией. Глюкокортикостероиды при изолированной тромбоцитопении могут быть эффективны и безопасны в режиме и «средних доз», и в виде «пульс-терапии» при соблюдении следующих условий: острое почечное повреждение III степени по AKIN и отсутствие почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Основным показанием к трансфузии тромбоцитного концентрата при тяжелом лептоспирозе является крайне тяжелая тромбоцитопения (4 ст.) с активным жизнеугрожающим кровотечением на момент трансфузии.

Ключевые слова: *лептоспироз, гемостаз, плазмообмен, тромбоцитный концентрат, глюкокортикоиды.*

Abstract

The purpose of the research to create a concept for diagnostics and therapy of hemostasis disorders of patients with severe leptospirosis.

Patients and Methods. The study included 474 patients with severe serologically confirmed leptospirosis with a favorable outcome of the disease and 31 patients with fatal outcome (total 505 people). Variant of coagulopathy was determined by using a set of special methods for studying hemostasis. The influence of platelet concentrate transfusion, plasma exchange and various tactics of glucocorticoid therapy on patient survival and correction of hemostasis disorders was evaluated. Survival analysis was made using Kaplan-Meyer method with a Cox proportional intensity model. Relative risk (RR) was calculated with a 95% confidence interval (CI).

Results: the use of early diagnosis of coagulopathy variants and the use of a differentiated therapy regimen in the choice of the variant of hemostasis disorder led to a decrease of mortality from 16.45% to 11.5% and decrease in the consumption of platelet concentrate and fresh frozen plasma.

Conclusion: patients with severe leptospirosis develop a multivariate hemostatic pathology: isolated thrombocytopenia (38%) with thrombotic microangiopathy (20,5%), disseminated intravascular coagulopathy (37,1%), uremic coagulopathy (4,9%), hepatic coagulopathy (3,4%). Plasma exchange in thrombotic microangiopathy is pathogenetically justified. Also, plasma exchange is pathogenetically justified in order to reduce plasma volume in DIC syndrome with consumption coagulopathy and hepatic coagulopathy. The use of GCS in isolated thrombocytopenia can be effective and safe in both "medium doses" and in the form of "pulse therapy" if the following conditions are met: acute renal injury (AKI) III stage according to AKIN and the absence of renal replacement therapy (RRT). The main indication for platelet concentrate transfusion in severe leptospirosis is extremely severe thrombocytopenia (grade 4) with active life-threatening bleeding at the time of transfusion.

Key words: *leptospirosis, hemostasis, plasma exchange, platelet concentrate, glucocorticoids.*

Введение

Лептоспироз — широко распространенный острый нетрансмиссивный зооноз [1]. В России лептоспироз встречается на 58 административных территориях и традиционно актуален для Краснодарского края [2]. Последние 20 лет основной причиной летальных исходов при лептоспирозе является полиорганная недостаточность с развитием дисфункции в системе гемостаза [3—5]. Патогенез гемостазиологических нарушений при лептоспирозе сложен и не сводится только к ДВС-синдрому. Характерную для лептоспироза тяжелую тромбоцитопению объясняют миелотоксическим действием лептоспиры [6], постагрегационным [7, 8] или аутоиммунным механизмами [9]; а эндотелиальную дисфункцию объясняют иммунным васкулитом [10] или септической коагулопатией [11, 12]. За последние годы значительно изменились представления о патологии системы гемостаза хирургических и септических больных, разработана стратегия упреждения и коррекции различных коагулопатий [13, 14]. Однако при лептоспирозе данные аспекты требуют более детального изучения для оптимизации интенсивной терапии нарушений гемостаза, что приобретает большое научное и практическое значение.

Цель исследования — создать концепцию диагностики и терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе.

Задачи исследования

1. Определить клинико-лабораторные проявления патологии системы гемостаза при тяжелом лептоспирозе в зависимости от исходов болезни.
2. Дать характеристику мультивариантных нарушений гемостаза при лептоспирозе и факторов, способствующих их формированию.
3. Определить эффективность плазмообмена, переливания тромбоцитного концентрата, различных режимов ГКС-терапии в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе.
4. Определить особенности терапии различных вариантов коагулопатий при лептоспирозе, оценить эффективность предложенных алгоритмов диагностики и лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования предполагал поэтапное решение поставленных задач, для чего были сформированы соответствующие группы пациентов (рис. 1). Суммарно в настоящую работу включены данные 505 больных лептоспирозом (474 с благоприятным исходом заболевания и 31 с летальным исходом). Клиническое наблюдение за больными осуществлялось на базе стационара Специализированной клинической инфекционной больницы МЗ Краснодарского края (главный врач д.м.н. В.Н. Городин) в период с 1997 по 2017 г.

Рис. 1. Дизайн исследования

Набор группы здоровых людей (доноров крови) осуществлялся на базе Краевой станции переливания крови. Обследование и пациентов, и доноров проводилось после подписания ими добровольного информированного согласия. Критериями включения пациентов в группы для решения первой задачи были: возраст 15 лет и старше, лабораторно подтвержденный диагноз лептоспироза (у 72% на основании обнаружения антител в реакции микроагглютинации, у 28% — в Байрам-Али слайд агглютинации) и тяжелая форма инфекции. Из 505 наблюдавшихся больных лептоспирозом преобладали мужчины (94%). Средний возраст больных лептоспирозом составил 42,7±13,7 года. Для характеристики больных, находившихся под наблюдением, использовали упрощенную классификацию [15]. Желтушная форма зарегистрирована у 419 пациентов (83%), безжелтушная — у 86 (17%). В течении заболевания выделяли 3 периода: начальный (ранний), разгара (органных поражений), реконвалесценции. В разгаре лептоспироза регистрировали следующую органную дисфункцию (табл. 1), диагностированную в соответствии с международными дефинициями [16]. Для объективизации и контроля в динамике состояния больных использовали оценку органной недостаточности по шкале SOFA.

Для определения признаков печеночной коагулопатии из группы пациентов с печеночной дисфункцией (ПД), основываясь на дифференциальной диагностике коагулопатий по И.Б. Заболотских и др. [13], выделили печеночную коагулопатию (ПК). Критерии включения в группу ПК: отсутствие острого почечного повреждения (содержание креатинина в крови — N), наличие умеренной трансаминазной активности (АлТ 5N) и статистически значимо сниженные уровни ПТИ и фибриногена в сравнении с группой здоровых доноров. Для определения признаков уремичес-

Таблица 1

Органная дисфункция у обследованных больных

Органная дисфункция у больных лептоспирозом в исследовании	Больные с благоприятным исходом		Больные с летальным исходом	
	абс.	%	абс.	%
Септический шок	291	61,4	28	90,3
Острое почечное повреждение	344	72,6	31	100
Острая печеночная дисфункция	392	82,7	30	96,8
Острая печеночно-почечная дисфункция	305	64,3	30	96,8
Острый респираторный дистресс-синдром	148	31,2	30	96,8
Церебральная недостаточность	53	11,2	14	45,2
Нарушение гемостаза	395	83,3	31	100

кой коагулопатии из группы пациентов с изолированным острым почечным повреждением (без печеночной дисфункции) выделили пациентов с 3-й стадией ОПП, тромбоцитопенией со снижением площади ристомициновой агрегации (Sar) и нормальными значениями РКФМ и D-димера. Для характеристики ДВС-синдрома при лептоспирозе выделяли группу с неявным (лабораторным) ДВС-синдромом и с наличием клинического (явного) ДВС-синдрома согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу ISTH [17]. Фенотип ДВС-синдрома определяли с помощью результатов электрокоагулографии (ЭкоГ).

Критерием включения в группу изолированной тромбоцитопении (ИТ) было снижение количества тромбоцитов 150×10^9/л, а критериями исключения — признаки печеночной, уремической коагулопатии и ДВС-синдрома. Обязательным критерием исключения было повышение D-димера.

Разработка алгоритма прогнозирования и дифференциальной диагностики вариантов коагулопатий подробно описана нами в ранее опубликованной работе [18].

Для изучения эффективности плазмообмена (ПО) в терапии тяжелых форм лептоспироза нами были сформированы 2 группы больных (табл. 2).

Первую группу составили 50 человек с тяжелым течением лептоспироза, в лечении которых ПО (и другие эфферентные методы) не использовали. Во вторую группу вошли 17 человек, которым проводился ПО. Процедуру ПО выполняли от 1 до 4 раз, состояние (в том числе лабораторные показатели) оценивали до и сразу после первой процедуры. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, тяжести ПОН, основным лабораторным показателям. Группы сравнения были рандомизированы таким образом, чтобы наличие и режим гепаринотерапии, ГКС и антибактериальной терапии не влияли на результаты исследования. Далее больных с применением в лечении только ПО сравнивали с группой пациентов с ПО и почечно-заместительной терапией (ПЗТ) и с использованием в терапии только ПЗТ. Критерием включения было проведение вышеупомянутых методов детоксикации в среднем на 8—10-й дни болезни. А также влияние ПО оценивали при различных вариантах коагулопатии: с ИТ и ДВС-синдромом.

Для оценки эффективности переливания тромбоцитного концентрата (ТК) в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе сформировали две группы. Группу 1 составили

Таблица 2

Дизайн отработки методов терапевтической коррекции нарушений гемостаза

<table>
<tr><td colspan="5">Эффективность плазмообмена в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе</td></tr>
<tr><td>Только ПО, n = 17</td><td>ПО + ПЗТ, n = 21</td><td rowspan="3">Только ПЗТ, n = 20</td><td rowspan="3">ПО и другие методы ЭД не использовались n = 50</td><td rowspan="3">Проспективное сравнительное рандомизированное исследование</td></tr>
<tr><td colspan="2">Группа ПО + (ПО + ПЗТ) n = 38</td></tr>
<tr><td>ИТ, n = 22</td><td>ДВС, n = 13</td></tr>
<tr><td colspan="5">Эффективность переливания тромбоконцентрата в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе</td></tr>
<tr><td colspan="3">Использовали трансфузию, n = 20</td><td colspan="2">Трансфузию ТК не применяли, n = 11</td></tr>
<tr><td colspan="5">Влияние режимов ГКС-терапии на состояние системы гемостаза</td></tr>
<tr><td colspan="4">Применяли ГКС, n = 67</td><td rowspan="3">Не использовали ГКС, n = 53</td></tr>
<tr><td colspan="2">«Пульс»-дозы ГКС, n = 19</td><td colspan="2">Режим «средних доз» ГКС, n = 48</td></tr>
<tr><td>ИТ, n = 9</td><td>ДВС, n = 9</td><td>ИТ, n = 18</td><td>ДВС, n = 28</td></tr>
</table>

20 пациентов (из них — 4 человека с летальным исходом), которым с целью коррекции тромбоцитопении проводили трансфузию ТК. Группу 2 составили 11 пациентов (из них — 4 человека с летальным исходом), в лечении которых трансфузия ТК не применялась. Статистически значимой разницы в показателях основных лабораторных тестов оценки состояния гемостаза не получено. Переливание тромбоцитного концентрата проводили в дозе 4—5 единиц одномоментно. Уровень тромбоцитов определяли через 1 ч и 24 ч после трансфузии.

Для определения целесообразности применения ГКС (преднизолон и/или дексаметазон для парентерального введения) выделили группу больных, в лечении которых ГКС не применялись (53 человека). В группу сравнения вошли 67 человек с терапией ГКС. Критериями включения в группы сравнения была тяжелая ПОН с 16 и более баллами по шкале SOFA. Баллы SOFA регистрировали при поступлении пациентов в стационар, затем на 2—3-й день пребывания. Далее сравнили пациентов с пульс-режимом (в суточной дозе > 10 мг/кг в течение 1—5 дней) введения ГКС (19 человек) и больных с режимом средних доз (в суточной дозе < 10 мг/кг, чаще 300—420 мг в сутки, от 1 до 14 дней) ГКС (48 пациентов). В группы вошли только те пациенты, которым до 2—3-х суток еще не проводились методы экстракорпоральной детоксикации (ПЗТ, ПО, гемосорбция и др.). ГКС назначали с первого дня поступления в стационар. Всем больным применяли профилактику стресс-язв желудка. Переливание тромбоцитного концентрата больным сравниваемых групп не проводилось. Для определения влияния ГКС на различные варианты патологии гемостаза сравнивали пациентов с ИТ и ДВС-синдромом (см. табл. 2).

Для отработки алгоритмов терапии различных вариантов коагулопатии и оценки эффективности диагностических и лечебных мероприятий выделены две группы сравнения: больные, находившиеся на лечении в 2010—2014 гг., и группа валидизации с 2015 по 2017 г. (см. рис. 1). Группу валидизации составили 30 человек, у которых при поступлении в стационар определялся вид коагулопатии и проводилась дифференцированная терапия с учетом установленных особенностей.

В обследовании всех больных лептоспирозом использовали специальные методы исследования системы гемостаза (табл. 3).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica version

Таблица 3

Общая характеристика используемых лабораторных тестов

Определяемый показатель/ли	Используемая аппаратура	Метод /автор методики	n
Общий анализ крови, эритроцитарные и тромбоцитарные индексы	Анализаторы Sysmex KX-21N (Roche, Швейцария) и Beckman Coulter LH 500 (USA)	Методика фирмы производителя	505
ЭКоГ	Коагулограф «Н-334» (Россия)	Ветлицкая Н.А., 1989	161
Биохимическая коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, ТВ, ПТИ, МНО, фибриноген, АТ-III)	Автоматический коагулометр Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens)	Методика фирмы	400
РКФМ		Ортофенантролиновый тест (Баркаган З.С. МомотА.П.,1999)	386
D-димер	Автоматический коагулометр Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens)	Реактивами Innovance D-Dimer (Siemens)	40
Миелограмма (исследование пунктатов костного мозга)	Камеры Горяева и Фукса — Розенталя, микроскоп бинокулярный	Стандартная методика	20
Агрегация тромбоцитов	Агрегометр АР 2110 «Сонар» (г. Минск,1998г.)	По методикам фирмы	400
Свободный гемоглобин плазмы крови	ФЭК	Метод Бинга в модификации (1966 г)	144
Г-6-ФДГ	Анализатор Carmay«Livia»	Реактивами Sentinel ch.	50
Фактор Виллебранда	Агрегометр АР 2110 «Сонар» (г. Минск, 1998г.)	Ристомицин-кофакторная активность по методике фирмы	400
Антитромбоцитарные антитела IgG в сыворотке крови		РНИФ	20

10. Для оценки характера распределения (нормальное и ненормальное) в совокупности по выборочным данным использовали тест Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные величины были представлены как среднее ± стандартное отклонение (Mean±SE). При распределениях, не являющихся нормальными, использовали медиану и интерквартильный размах (в виде 25% и 75% процентилей) (Me [CI]). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p<0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана — Мейера с моделью пропорциональных интенсивностей Кокса. Рассчитывали отношение рисков отношение шансов OR с 95% доверительным интервалом RR [CI].

Результаты и обсуждение

Проявления геморрагического синдрома (ГС) выявлены у 267 пациентов (56%) с тяжелым течением лептоспироза и у 31 (100%) больного с летальным исходом. Геморрагические проявления соответствовали, в основном, гематомно-петехиальному типу кровоточивости 1—2 степени по классификации ВОЗ. Мелкоточечная геморрагическая сыпь в виде петехий на коже являлась самым частым (у выживших — 17,7%, у больных с летальным исходом — 71%) проявлением ГС. Петехии на слизистых не были характерны для больных лептоспирозом. Частота регистрации петехиальной сыпи статистически значимо ($p<0,05$) зависела от степени тромбоцитопении: при тромбоцитопении 4 степени ($\times 20 \cdot 10^9$/л) петехии отмечены в 40,4% случаев, что существенно чаще, чем во всех остальных группах. Постинъекционные гематомы (2-я степень кровоточивости по ВОЗ) среднего размера (7—8 см в диаметре) с одинаковой частотой регистрировались в начальном периоде и периоде разгара лептоспироза у 15% пациентов. Геморрагический герпес являлся самым первым признаком ГС, появлялся в среднем на 3,0±0,2 день болезни в 7% случаев. Субконъюнктивальные кровоизлияния регистрировались у 15,4% на 4,2±0,6 день болезни, чаще занимали 1/4 или 1/3 видимой поверхности глазного яблока. Носовые кровотечения появлялись рано, в 96% случаев отмечены кровотечения 1 степени (по шкале ВОЗ). Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) зарегистрировано у 5,3% выживших пациентов и у 32,3% больных с летальным исходом. Легочное кровотечение было абсолютно фатальным проявлением ГС, зарегистрировано у 9,7% умерших больных. Обильная геморрагическая мокрота появлялась на 3,5±0,9 день болезни и знаменовала развитие ОРДС ранней экссудативной стадии по типу тотального геморрагического отека легких. Помимо легочного кровотечения, факторами риска летального исхода являлись: одновременное наличие 3 и более геморрагических симптомов (OR=19,2 [8,5—43,2]); петехиальная сыпь на коже множественных локализаций (OR=11,4 [5,1—26,6]); желудочно-кишечное кровотечение (OR=8,6 [3,7—20,1]); макрогематурия (OR=5,2 [1,9—14,0]); постинъекционные гематомы (OR=4,2 [2,0—9,1]). Принципиально важно, что клиника нарушений гемостаза при лептоспирозе представлена не только признаками геморрагического синдрома, но и симптомами тромбообразования. Клинические признаки тромбообразования выявлены у 72% пациентов. Кожными признаками были: мраморность, появление неравномерной фиолетовой окраски и, наконец, посинение конечностей. Проявлениями тромбообразования в сосудах почек у 381 (72,6%) больного тяжелым лептоспирозом являлись олигурия, азотемия с развитием ОПП. Типичным респираторным проявлением универсального тромбообразования являлся ОРДС, который в нашем исследовании отмечен у тяжелых больных лептоспирозом в 35,2% случаев (31,2% при благоприятном и в 96,8% при летальном исходе). Важнейшим фактором риска летального исхода стала острая панкреатодисфункция (OR=39,31 [16,7 — 92,52]).

В общей группе наблюдения (n=505) тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $<150\times10^9$/л) зарегистрирована у 86,9% больных тяжелым лептоспирозом, из них в 100% случаев при летальном исходе(n=31). В среднем уровень тромбоцитов в общей группе составил110,9±23,8$\times10^9$/л, а в группе с летальным исходом — 38,98±5,1$\times10^9$/л. При неблагоприятном исходе болезни тромбоцитопения легкой степени не зарегистрирована, а крайне тяжелая отмечена у 38,71% больных. У пациентов с благоприятным исходом заболевания тромбоцитопения появлялась уже на вторые сутки (Me — 124,0$\times10^9$/л), максимального снижения тромбоциты достигали на 5—6-й день болезни (рис. 2). У больных с фатальным исходом уже к 4-м суткам развивалась крайне тяжелая (4 ст.) тромбоцитопения. Начиная с 3-го дня (до 3-х суток данные по больным с летальным исходом отсутствуют) уровень тромбоцитов у группы погибших

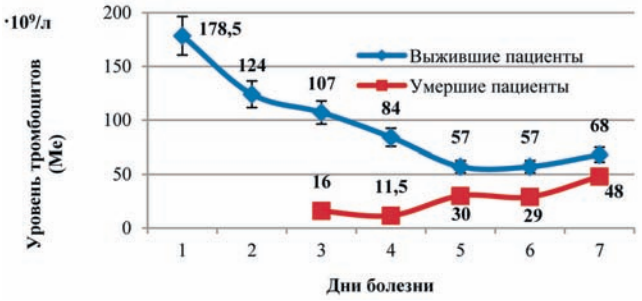

Рис. 2. Количество тромбоцитов в начальном периоде (на 1-й неделе) у больных лептоспирозом с тяжелым течением в зависимости от исхода

от лептоспироза больных был ниже (<0,05), чем в группе выживших. На 2-й и 3-й неделях болезни также наблюдались значимые (p<0,05) различия в количестве тромбоцитов в зависимости от исхода. Максимальное отношение шансов найти фактор риска при летальном исходе (OR=20,4 [8,87 – 45,3]) было при уровне тромбоцитов $<25\times10^9$/л. Тромбоцитопения легкой степени ($>100\times10^9$/л) всегда была ассоциирована с выживанием.

При сравнении агрегатограмм выживших и умерших больных выявлены статистически значимые различия степени ристомициновой агрегации (84,8±3,8 и 41,9±1,3% соответственно), скорости (54,7±9,4 и 35,5±1,2%/мин) и площади агрегации (рис. 3).

Рис. 3. Динамика величины Sar ристомициновой агрегатограммы у больных с тяжелым течением лептоспироза и различными исходами заболевания (* – p<0,05 в сравнении с выжившими пациентами)

Выполнив стернальную пункцию 20 больным лептоспирозом, мы определили полноценное костномозговое кроветворение, подчиняющееся принципу обратной связи. В общей группе больных количество мегакариоцитов (0,5 ± 0,09%) статистически значимо не отличалось от нормы. Получена тесная обратная корреляционная связь (r=-0,77) между показателями тромбоцитов периферической крови и мегакариоцитов в костном мозге. Ни в одном из 20 случаев определения антитромбоцитарных антител в разных периодах тяжелого лептоспироза не удалось получить положительный результат.

В среднем активность ФВ у всей группы обследованных больных с благоприятным исходом статистически значимо превышала контрольные значения с первых дней болезни с максимумом в конце первой недели – 140,0 ± 9,1%. У крайне тяжелых больных (18–20 баллов по SOFA) активность ФВ на первой неделе болезни была статистически значимо ниже, чем у пациентов с меньшими баллами по SOFA (рис. 4). Низкая активность ФВ являлась прогностически неблагоприятным фактором.

У больных с благоприятным исходом лептоспироза статистически значимых изменений клоттинговых тестов (АЧТВ, ПТВ, ПТИ, ТВ) не получено,

Рис. 4. Зависимость активности ФВ от оценки по шкале SOFA

летальные исходы на 1-й неделе болезни свидетельствовали об активации гемостаза по коагуляционному типу, а позже были характерны разнонаправленные изменения, позволяющие заподозрить наличие различных вариантов нарушения гемостаза у этой группы пациентов. У больных с летальным исходом уже с 5-го дня болезни начиналось существенное снижение фибриногена, усугубляющееся в динамике. У больных с благоприятным исходом резкое снижение фибриногена наступало на 2 дня позже и на всем протяжении болезни было менее выраженное (рис. 5).

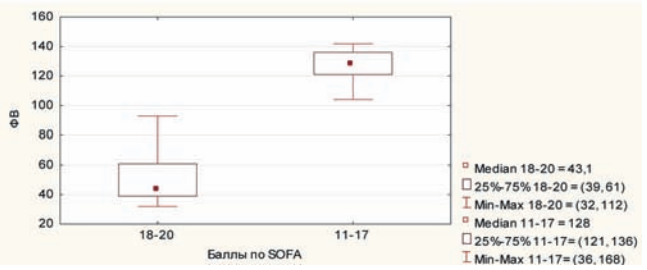

Рис. 5. Динамика уровня фибриногена у больных с тяжелым течением лептоспироза и различными исходами заболевания

Критической гипофибриногенемии <1 г/л и удлинения ПТВ более 21 с (необходимых для диагностики ДВС-синдрома) у обследованных больных не выявлено. Несмотря на то, что абсолютной гипофибриногенемии при лептоспирозе не развивается, раннее снижение количества фибриногена являлось предиктором летального исхода. На величину ПТВ и уровень фибриногена в крови значимое влияние оказывала степень печеночной дисфункции.

В нашем исследовании среднее значение АТ III у всех обследованных больных составило 79,5±3,5%, что статистически значимо отличалось от контроля, причем снижение АТ III было максимальным на 1-й неделе болезни. При анализе тестов активации гемостаза отмечено существенно более частое увеличение РКФМ по сравнению с Д-димером. Средний уровень РКФМ у всех обследованных больных составил 6,1±0,25 мг%, что статистически значимо отличалось от контроля (p 0,05). При этом у 158 обследованных (33,3%) содержание РКФМ увеличивалось в 2 и более раза

(>6,8 мг%). Уже в первые 3 дня болезни уровень РКФМ превышал контрольные значения, достигал максимума к концу начального периода и приходил в норму на 3-й неделе болезни. Изменения содержания в крови у больных лептоспирозом основного ПДФ — D-димера носили не столь постоянный и выраженный характер, как РКФМ.

Важнейшими маркерами ЭКоГ, специфически изменяющимися в зависимости от типа коагулопатии при лептоспирозе, оказались плотность образующего сгустка (A_0) и время существования сгустка (Тсс). Кроме того, при нарастании A_0 выше контрольных значений риск летального исхода увеличивался в 6,35 раза (RR = 6,35[2,3 — 17,3]). При этом чувствительность показателя (Se) составила 54%, а специфичность (Sp) — 88%, поэтому тест A_0 обладал большей отрицательной предсказательной точностью.

Печеночная коагулопатия. Учитывая, что поражение печени — отличительная черта тяжелого лептоспироза, мы изучили влияние печеночного повреждения на состояние гемостаза при лептоспирозе. Среди больных этой группы злоупотребление алкоголем в анамнезе зафиксировано у 6,25%, что значимо меньше, чем в общей группе обследованных больных (22%). Хронических вирусных гепатитов у больных этой группы не выявлено. Клинические признаки геморрагического синдрома у больных с ПК отмечены в 18,8% случаев в виде субконъюнктивальных кровоизлияний и необильной петехиальной сыпи. У больных с летальным исходом ПК не зарегистрирована. Основные параметры гемостаза при ПК были характерны только для ПК при лептоспирозе: тромбоциты — N; Sar — N; ПТИ↓ / ПТВ↑; фибриноген↓; РКФМ — N; A_0 — N; Тсс↓. К дополнительным параметрам гемостаза, характеризующим ПК при лептоспирозе, отнесли значимые тесты, изменения/неизменность которых не были специфичны только для данного варианта коагулопатии: АЧТВ — N; ТВ — N; Г-6-ФДГ — N; ФВ — N; АТ III ↓.

Уремическая коагулопатия (УК). Группу с УК составили 23 человека (4,85%) с благоприятным исходом болезни. Основными параметрами гемостаза при УК были: тромбоцитопения 1 степени; Sar — ↓; Г-6-ФДГ↑; Св.Hb↑; A_0 — ↑; Тсс — N; РКФМ — N. К дополнительным параметрам гемостаза отнесли: АЧТВ — N; ТВ — N; ПТИ↓; АТ III ↓; Hb↓; D-димер — N; фибриноген — N; ФВ↑.

ДВС-синдром. ДВС-синдром при благоприятном исходе лептоспироза выявлен у 176 человек (37,1%). При этом чаще отмечался неявный (лабораторный) ДВС-синдром, а ДВС с КП зарегистрирован всего в 30 случаях. При летальном исходе ДВС-синдром — самое частое нарушение гемостаза (51,6%). Неявный (лабораторный) ДВС-синдром зарегистрирован в 91 случае и только у больных с благоприятным исходом. Его характеристика — это сочетание умеренной (2 ст.) тромбоцитопении с гиперагрегацией тромбоцитов (увеличение Sar и ФВ), статистически значимое повышение плотности сгустка с тенденцией к удлинению Тсс, гиперфибриногенемия, тенденция к нарастанию D-димера и статистически значимое повышение РКФМ до 2-3N; отсутствие признаков гемолиза (нормальные значения Г-6-ФДГ и СвHb), неизмененные значения ПТВ (ПТИ), АЧТВ. Для ДВС-синдрома тромботического фенотипа при лептоспирозе характерно статистически значимое удлинение существования сгустка, снижение ПТИ (при еще нормальном ПТВ) и повышение D-димера до 2-3N. ДВС-синдром с КП, независимо от исхода заболевания, характеризовался тяжелой и очень тяжелой тромбоцитопенией (3 и 4 ст.) с тромбоцитопатией (резкое угнетение агрегации Sar = 13,7±0,47 см^2); выраженным снижением ФВ (46,42±2,60%), образованием рыхлого сгустка (A_0 = 0,75[0,6-0,8] у.е.) с коротким временем существования (или необразованным сгустком), удлинением ПТВ (15,12±0,3 с) и АЧТВ (52,02±2,60 с), переходом высокого содержания в крови фибриногена в нормофибриногенемию (3,33±0,26 г/л), резким (>3-5N) повышением содержания в крови маркеров активации гемостаза (D-димера и РКФМ). Отличительным признаком КП, безусловно, являлся высокий уровень ПДФ (D-димер = 12,1 [1,56 — 22,8] мг/л). Наличие ДВС-синдрома не являлось фактором риска летального исхода, а вот формирование коагулопатии потребления (КП) статистически значимо увеличивало риск неблагоприятного исхода заболевания (RR [CI] = 4,28 [2,05 — 8,90]). Клинически ДВС-синдром у выживших больных, в целом, характеризовался более частой петехиальной геморрагической сыпью, ЖКК и сочетанием более 3 геморрагических проявлений. При этом у больных с благоприятным исходом отсутствие геморрагических симптомов отмечено в половине случаев. У этих больных имелись клинические признаки тромбообразования. Клиника КП у выживших больных отличалась от тромботического фенотипа ДВС-синдрома большей частотой постинъекционных гематом и ЖКК. Для умерших больных, особенно с КП, характерными были только ЖКК. Легочное кровотечение не было атрибутом ДВС-синдрома, а вот признаки ОРДС с геморрагическим отеком легких зарегистрированы у всех (100%) умерших с ДВС-синдромом. Лабораторные и клинические признаки ДВС-синдрома с КП появлялись в среднем позднее (на 10,4±0,9 день), чем при других вариантах нарушения гемостаза (на 4,8±0,4 день) и при ДВС-синдроме коагуляционной инициации (на 6,6±0,2 день).

Изолированная тромбоцитопения. Снижение уровня тромбоцитов периферической крови <150×10⁹/л зарегистрировано нами у 86,93% обследованных. Исключив пациентов с ПК, УК, ДВС-синдромом и отсутствием коагулопатии, получили группу ИТ из 195 человек (38,6%). При благоприятном исходе лептоспироза ИТ выявлена у 180 человек (37,9%), что немногим больше ДВС-синдрома (37,1%). При летальном исходе ИТ регистрировалась в 48,4%. В целом, ИТ оказалась самым частым нарушением гемостаза при лептоспирозе (38,6%), незначительно превысив частоту ДВС-синдрома (38,0%). Признаки ИТ развивались существенно раньше, чем признаки других нарушений гемостаза, в среднем на 3,4±0,5 сутки болезни. Для больных с благоприятным исходом лептоспироза и ИТ характерными проявлениями геморрагического синдрома были петехиальная сыпь и макрогематурия. Из клинических признаков тромбообразования наиболее часто регистрировали ОПП и ОРДС. Лабораторной характеристикой ИТ была умеренная тромбоцитопения со значимой функциональной активацией тромбоцитов, анемия легкой степени с тенденцией к повышению показателей гемолиза, неизмененные клоттинговые тесты, параметры ЭКоГ и тесты активации гемостаза (РКФМ и D-димер), гиперфибриногенемия и повышение активности ФВ на уровне статистической тенденции. Группа ТМА включала 97 человек и отличалась от других больных с ИТ тенденцией к повышению активности Г-6-ФДГ плазмы и снижению гемоглобина, большим уровнем РКФМ.

Тромбоцитный концентрат (ТК) в коррекции гемостазиологических нарушений. Через 24 ч у группы больных без ТК количество тромбоцитов стало выше критического уровня (>20×10⁹/л), однако было статистически значимо меньше, чем после переливания концентрата тромбоцитов. Через 1 ч после трансфузии уровень тромбоцитов в 6 раз превысил начальный, через сутки снизился незначительно, в 5 раз превысив значение перед переливанием (Me=65,7[39,5-104]×10⁹/л). Таким образом, мы отметили «лабораторную» эффективность трансфузии. Однако мы не увидели такой же значимый клинический эффект. 2 больных погибли при явлениях массивного легочного кровотечения и 1 пациент с ЖКК. У выживших больных в 3 случаях продолжалось ЖКК и в 2 случаях — кровохарканье. В отдельных случаях отмечены новые кровоизлияния в местах инъекций. Через неделю после переливания ТК статистически значимо нарастал MPV, что отражало появление в крови молодых тромбоцитов. Это говорило об отсутствии угнетающего влияния переливания ТК на тромбоцитопоэз. Увеличивался и коэффициент распределения тромбоцитов по объему. А вот в группе сравнения через неделю статистически значимых отличий тромбоцитарных индексов не получено. По методу Каплана — Мейера получена заметная графическая разница кривых выживаемости в сравниваемых группах (рис. 6).

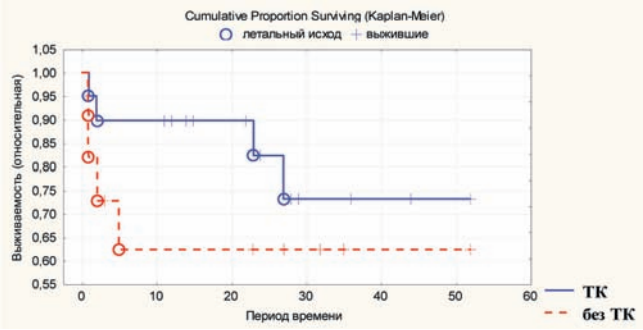

Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в зависимости от переливания тромбоцитного концентрата

Однако при использовании статистической модели пропорциональной интенсивности Кокса доказать влияние переливания ТК на выживаемость больных тяжелым лептоспирозом не удалось.

Влияние плазмообмена на систему гемостаза при лептоспирозе. После ПО отмечено достоверное уменьшение Тсс, статистическая тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов. После ПО нормализовалась коагуляционная активность, степень фибринолиза, возрос фибринолитический потенциал, наблюдалась тенденция к нормализации гемостатического потенциала. Гемостатические показатели больных, в лечении которых не использовали ПО, либо не изменялись, либо характеризовали еще более глубокие нарушения системы гемостаза.

Уровень мочевины и креатинина значимо снижался в группах ПО+ПЗТ и ПЗТ($p<0,05$), а билирубина — в группе ПО (на уровне статистической тенденции). Рыхлость сгустка увеличивалась после ПЗТ, а после ПО снижалось Тсс. Уровни РКФМ и фибриногена оставались неизменными. Значимое снижение Sar и ФВ отмечено только после ПО. Оказалось, что более значимая тенденция к нарастанию тромбоцитов после проведения ПО зафиксирована у пациентов с ИТ. А также статистически значимо снижались Sar и активность ФВ (в отличие от пациентов с ДВС). На изученные показатели у пациентов с ДВС-синдромом проведение ПО практически не оказывало влияния. Вопреки ожиданиям, в результате ПО не произошло значимого снижения РКФМ ни в одной из групп.

Применение ГКС в коррекции нарушений гемостаза. При расчете OR [CI] оказалось, что шансы уменьшить тяжесть ПОН (баллы по SOFA) при использовании ГКС-терапии были в 2,65 раза больше (OR = 2,65 [1,20 — 5,83]), чем без ГКС-терапии. При

этом шансы появления тяжелых кровотечений и/или возникновения поздних гнойно-септических осложнений в исследуемых группах от применения ГКС не зависели. Проведя сравнение выживаемости пациентов в зависимости от применении двух схем ГКС-терапии (пульс-доз и средних доз) методом Каплана — Мейера, мы увидели, что выживаемость пациентов с режимом пульс-доз в долгосрочном периоде выше (рис. 7). Однако при использовании статистической модели пропорциональной интенсивности Кокса доказано существенное влияние уровня тромбоцитов на конечный результат выживаемости при различной тактике ГКС-терапии ($p<0,05$). Особого внимания заслуживал показатель A_0. При снижении плотности сгустка шанс выжить был в 3 раза меньше вне зависимости от режима ГКС-терапии. На выживаемость также влияли время существования плотного сгустка и активность фактора Виллебранда. А вот проведение ГДФ статистически значимого влияния на выживаемость пациентов в сравниваемых группах не имело ($p>0,05$). При анализе кривых Каплана — Мейера заключили, что ЖКК чаще развивалось при пульс-терапии ГКС. Мы определили, что на возникновение ЖКК, помимо режима ГКС-терапии, оказывал влияние ряд кофакторов: уровень мочевины (RR = 1,04 [1,01 — 1,06]), креатинина (RR = 1,00 [1,00 — 1,01]) и проведение ПЗТ (гемодиафильтрации) (RR = 2,25 [1,01 — 5,02]). Интересно, что ни один из показателей гемостаза не являлся фактором риска ЖКК.

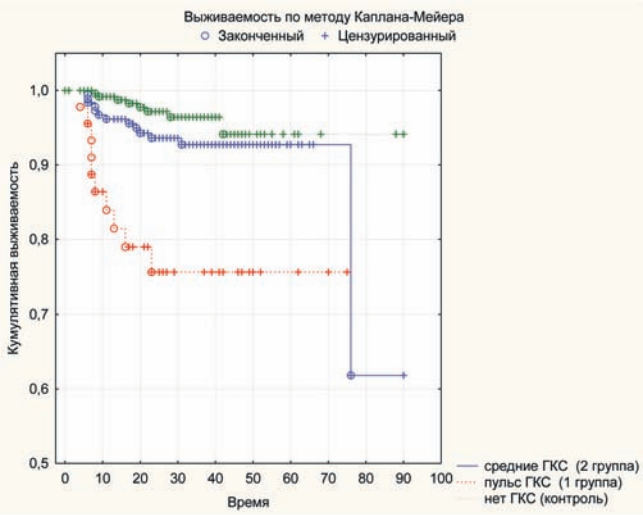

Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в зависимости от тактики ГКС-терапии

Далее мы определили шансы снизить баллы по SOFA различных режимов ГКС-терапии. При расчете OR[CI] = 2,36[0,77 — 7,23] мы не получили статистически значимых преимуществ в уменьшении тяжести ПОН в зависимости от тактики ГКС-терапии.

Эффективность применения алгоритмов диагностики и интенсивной терапии нарушений гемостаза. За период с 2015 по 2018 г. (4 года) при применении автоматизированного метода диагностики вариантов коагулопатии и использовании предложенных нами схем терапии получены следующие результаты (в сравнении с предыдущими 5 годами): статистически значимое снижение летальности с 16,45% до 11,5%, уменьшение расходов таких компонентов крови, как ТК (с 0,16 [0,11 — 0,20] до 0,07 [0,06 — 0,09] доз/чел. и СЗП (с 1200 [1200 — 1500] до 700 [600 — 800] мл/чел.).

Клинические проявления патологии системы гемостаза при тяжелом лептоспирозе представлены признаками тромбообразования у 72,6% больных и геморрагическим синдромом разной степени выраженности в зависимости от варианта коагулопатии у 56% человек. Тромботический панкреонекроз и тяжелый легочный геморрагический синдром всегда ассоциированы с летальным исходом. Очаговый панкреонекроз, вероятно, лежащий в основе острой лептоспирозной панкреатодисфункции, являлся дополнительным характерным признаком тромбообразования. Триггерный механизм развития панкреонекроза при лептоспирозе — нарушение микроциркуляции в поджелудочной железе [19].

Тромбоцитопения — самый частый (87%) и ранний признак нарушения гемостаза при тяжелом лептоспирозе. При уровне тромбоцитов $< 25\times10^9$/л риск летального исхода максимальный (OR = 20,4 [8,9 — 45,3]). Миелотоксический и аутоиммунный генез тромбоцитопении не выявлены. Площадь агрегации тромбоцитов и ристомицин-кофакторная активность фактора Виллебранда отражают степень компенсации нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе и исход болезни. Изменения плазменного звена гемостаза отмечаются на 3-й неделе болезни только при летальном исходе. Для больных тяжелым лептоспирозом характерен протромботический фенотип дисфункции гемостаза. Критерием интегральной оценки нарушений гемостаза при лептоспирозе является плотность образующего сгустка (A_0) на ЭКоГ. При нарастании A_0 выше референтных значений риск летального исхода увеличивается в 6,35 раза (RR = 6,35 [2,3 — 17,3]).

При лептоспирозе тяжелого течения развивается многовариантная патология гемостаза. Основными вариантами при благоприятном исходе лептоспироза являются: изолированная тромбоцитопения (38%), ДВС-синдром (37,1%), уремическая коагулопатия (4,9%), печеночная коагулопатия (3,4%). У больных с летальным исходом регистрируются только ДВС-синдром (51,6%) и изолированная тромбоцитопения. В 20,5% случаев у больных тяжелым течением лептоспироза в рамках изолированной тромбоцитопении

установлены признаки тромботической микроангиопатии: гематурия, панкреатодисфункция, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с фрагментацией эритроцитов, гиперагрегация тромбоцитов, повышение активности фактора Виллебранда, отсутствие изменений коагуляционных тестов и Д-димера.

Плазмообмен при тяжелом лептоспирозе является патогенетически оправданным методом интенсивной терапии тромботической микроангиопатии и уремической коагулопатии, приводит к нормализации коагуляционной активности и гемостатического потенциала, восстановлению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При коагулопатии потребления и печеночной коагулопатии в условиях ПОН позволяет сократить объем введения СЗП.

Трансфузия тромбоцитного концентрата строго лимитируется только жизненными показаниями при всех видах расстройств гемостаза, за исключением ДВС-синдрома с коагулопатией потребления с учетом наличия тромботической микроангиопатии, самокупирования некритической тромбоцитопении, отсутствия статистически значимого влияния переливания ТК на выживаемость больных лептоспирозом и профилактику кровотечений.

Больным с тяжелым лептоспирозом при наличии септического шока и ПОН (более 16 баллов по шкале SOFA) назначение глюкокортикостероидов (ГКС) улучшает шансы снижения тяжести ПОН. Режим ГКС-терапии не влияет на выживаемость и развитие гнойно-септических осложнений. Риск желудочно-кишечного кровотечения возникает при сочетании следующих условий: наличие коагулопатии потребления, ОПП III ст. по AKIN, проведение ПЗТ, пульс-терапия ГКС.

За период с 2015 по 2017 г. при применении автоматизированного метода диагностики вариантов коагулопатии и использовании алгоритмов дифференцированной коррекции разных видов патологии гемостаза при лептоспирозе удалось достичь снижения летальности от тяжелых форм лептоспироза и существенно уменьшить расход таких компонентов крови, как тромбоцитный концентрат и СЗП.

Заключение

Суть концепции заключается в том, что при тяжелом лептоспирозе развивается многовариантная патология гемостаза, представленная следующими видами:

A. Изолированная тромбоцитопения (38% при благоприятном исходе и 48,4% при летальном) — раннее нарушение гемостаза при лептоспирозе; клинически характеризуется острым почечно-печеночным повреждением, ОРДС, геморрагическим герпесом, носовыми кровотечениями, субконъюнктивальными кровоизлияниями, петехиальной сыпью, макрогематурией; лабораторно — умеренной тромбоцитопенией, неизмененными клоттинговыми тестами и нормальным уровнем РКФМ и D-димеров. Подвидом изолированной тромбоцитопении при лептоспирозе в половине случаев является тромботическая микроангиопатия, которая дополнительно характеризуется значимой функциональной активацией тромбоцитов и фактора Виллебранда, гемолитической анемией.

B. ДВС-синдром протромботического фенотипа характеризуется умеренной тромбоцитопенией с ристомициновой гиперагрегацией тромбоцитов, повышением плотности и времени существования сгустка, угнетением фибринолиза, гиперфибриногенемией, повышением РКФМ и D-димеров; снижением ПТИ и АТ III, отсутствием признаков гемолиза.

C. ДВС-синдром с коагулопатией потребления клинически характеризуется преобладанием геморрагического синдрома в виде постинъекционных гематом, желудочно-кишечных кровотечений и сочетания трех и более геморрагических проявлений; лабораторно — переходом высокого содержания в крови фибриногена в нормофибриногенемию, тромбоцитопенией 3—4 ст. с выраженным снижением ФВ, образованием рыхлого сгустка (или отсутствием образования сгустка), удлинением ПТВ и АЧТВ, резким повышением уровня D-димеров.

D. Печеночная коагулопатия встречается редко (3,4%), только при благоприятном прогнозе, не проявляется кровотечениями и характеризуется укороченным временем существования сгустка нормальной плотности, повышением ПТВ, снижением содержания фибриногена, неизмененными РКФМ и D-димерами.

E. Уремическая коагулопатия (4,85%) характеризуется тромбоцитопенией 1-й степени со значимым снижением ристомициновой агрегации тромбоцитов, формированием рыхлого сгустка, признаками гемолиза эритроцитов, неизмененными D-димерами и РКФМ.

Основой оптимизации терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе является дифференцированная коррекция в зависимости от варианта коагулопатии. Патогенетически оправдано проведение плазмообмена при тромботической микроангиопатии; а также с целью сокращения объема плазмы и профилактики TRALI-синдрома — при ДВС-синдроме с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатии. С позиции доказательной медицины ГКС при изолированной тромбоцитопении могут быть эффективны и безопасны и в режиме «средних доз», и в виде «пульс-терапии», при соблюдении следующих ус-

ловий: острое почечное повреждение (ОПП) III ст. по AKIN и отсутствие почечно-заместительной терапии (ПЗТ); при остальных вариантах патологии гемостаза — только в режиме «средних доз». Основным показанием к трансфузии тромбоцитного концентрата при тяжелом лептоспирозе является крайне тяжелая тромбоцитопения (4 ст.) с активным жизнеугрожающим кровотечением на момент трансфузии. В иных условиях применение ГКС и плазмообмена более безопасно и патогенетически оправдано.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Соболева, Г.Л. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных / Г.Л.Соболева [и др.] // РВЖ. — 2017. — № 8. — С. 14—18.

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.— М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.— 299 с.

3. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. IDCases 2017; (8): 84—6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016

4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. Crit. Care Med. 2018; 46(1): 93—9. DOI: 10.1097/CCM. 0000000000002825.

5. Мойсова, Д.Л. Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе / Д.Л. Мойсова, В.Н. Городин // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18. — № 1. — 43—52.

6. Еремеева, Л.Ф. Выбор экстракорпоральной терапии с учетом вида коагулопатии при печеночно-почечной недостаточности/ Л.Ф. Еремеева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 3(132). — С. 56—61.

7. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. Am J Hematol. 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393

8. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. Balkan medical journal. 2013;30(4):436—8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078.

9. Marotto P.C.F., Ko A.I., Murta-Nascimento C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. J Infect. 2010; Vol. 60; P. 218-23.

10. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. Arch Rheumatol. 2018 Nov 30;34(2):229-232. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7063. PMID: 31497771; PMCID: PMC6719576.

11. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. Journal of Infection. 2015;71(4):437—46. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016

12. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. Acta Trop. 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.02.016. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206112.

13. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза / И.Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2018. — № 1. — С. 58—81.

14. Iba T., Watanabe E., Umemura Y. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. Journal of Intensive Care 2019; 7 (32) doi:10.1186/s40560-019-0387-z

15. Leptospirosis // CPG. — 2010. — 66p. — www.philhealth.gov.ph

16. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801—10. DOI:10.1001/jama.2016.0287

17. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001; (86):1327—30

18. Мойсова, Д.Л. Оценка информативности лабораторных тестов для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе /Д.Л. Мойсова[и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. —№ 16 (4). — С. 22—33.

19. Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans Leptospira and Leptospirosis: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387: 65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8

References

1. Soboleva G.L., Anan'ina Yu.V., Nepoklonova I.V. Actual Problems of Human and Animal Leptospirosis. RVZh. 2017; 8: 14-18. (in Russian)

2. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad.— M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2020.— 299 s.

3. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. IDCases 2017; (8): 84—6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016

4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. Crit. Care Med. 2018; 46(1): 93—9. DOI: 10.1097/CCM. 0000000000002825.

5. Moisova D.L., Gorodin V.N. Clinical and pathomorphological characteristics of hemostatic disorders in patients with severe leptospirosis.Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(1): 43—52. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-43-52

6. Eremeeva L.F., Menshchikov V.V., Zabolotskikh I.B. The choice of extracorporeal therapy, taking into account the type of coagulopathy in hepatic-renal failure. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2012; 3(132): 56-61(In Russ.).

7. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. Am J Hematol. 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393

8. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. Balkan medical journal. 2013;30(4):436—8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078.

9. Marotto P.C.F., Ko A.I., Murta-Nascimento C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. J Infect. 2010; Vol. 60; P. 218-23.

10. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. Arch Rheumatol. 2018 Nov 30;34(2):229-232. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7063. PMID: 31497771; PMCID: PMC6719576.

11. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. Journal of Infection. 2015;71(4):437—46. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016

12. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. Acta Trop. 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.02.016. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206112.

13. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinsky K.M., Bulanov A.YU., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders The Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018, No1-2, pp. 58-81. (In Russ.) — https//doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158.

14. Iba T., Watanabe E., Umemura Y. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. Journal of Intensive Care 2019; 7 (32) doi:10.1186/s40560-019-0387-z

15. Leptospirosis // CPG. — 2010. — 66p. — www.philhealth.gov.ph

16. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801—10. DOI:10.1001/jama.2016.0287

17. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001; (86):1327—30

18. Moisova D.L., Usatikov S.V., Shkira T.V., Gorodin V.N. Assessment of information value of laboratory tests for diagnosis of coagulopathy variant in case of leptospirosis. Infectious diseases 2018; 16(4): 22—33. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33(In Russ.).

19. Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans Leptospira and Leptospirosis: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387: 65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8

Коллектив авторов:

Мойсова Диана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: moisova.di@yandex.ru

Городин Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: vgorodin@mail.ru