

УДК 616.98:579.834.115:616.155.294 – 07

**ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ****<sup>1</sup>Мойсова Д.Л., <sup>1</sup>Лебедев В.В., <sup>2</sup>Подсадняя А.А.**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, e-mail: Lebedev\_VV@mail.ru;<sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Цель работы – изучить характер тромбоцитопении при лептоспирозе и выявить связь тромбоцитопении с выраженностью эндотелиального повреждения и синдромом системного воспалительного ответа. Пациенты и методы. У 304 пациентов с тяжелым течением лептоспироза наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования проводили определение ристомицин-кофакторной активности фактора Виллебранда и прокальцитонинный тест. Результаты и выводы. Тромбоцитопения – постоянный ранний признак лептоспироза, отражает тяжесть течения болезни, являясь интегральным маркером интоксикации. Для группы больных с выраженной тромбоцитопенией (менее  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) были характерны: яркий начальный период заболевания, сочетание 3-х и более осложнений в разгаре инфекции, геморрагический герпес, желудочно-кишечные кровотечения, ранняя гипербилирубинемия и резкое повышение активности КФК. Повышение ристомицин-кофакторной активности фактора Виллебранда в начальный период лептоспироза свидетельствует о повреждении сосудистого звена гемостаза. Для больных с резкоположительным РСТ был характерен геморрагический синдром и достоверно более глубокие изменения коагуляционного гемостаза. В нашем исследовании не найдено взаимосвязи между септическим шоком и уровнем РСТ. Установлена корреляция тромбоцитопении с активностью ФВ и результатами РСТ. Это позволяет предположить «септический генез» тромбоцитопении и подтверждает взаимосвязь эндотелиального повреждения с истощением тромбоцитарного звена гемостаза при лептоспирозе.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, лептоспироз, системный воспалительный ответ, фактор Виллебранда, прокальцитонинный тест

**THROMBOCYTOPENIA IN LEPTOSPIROSIS****<sup>1</sup>Moysova D.L., <sup>1</sup>Lebedev V.V., <sup>2</sup>Podsadnyaya A.A.**<sup>1</sup>Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: Lebedev\_VV@mail.ru;<sup>2</sup>Specialized clinical isolation hospital, Krasnodar

To examine the nature of thrombocytopenia with leptospirosis and identify the relationship between thrombocytopenia and evidence of endothelial damage and of systemic inflammatory response syndrome. Patients and methods. We have been carried out the ristomycin-cofactor activity of von Willebrand factor detection and the Procalcitonin test along with the standard clinical and laboratory survey tests in 304 patients with severe leptospirosis. Results and conclusions. Thrombocytopenia is a permanent early sign of leptospirosis; it reflects the severity of disease, being an integral marker of intoxication. Patients with severe thrombocytopenia (less than  $50,0 \cdot 10^9/\text{l}$ ) had such clinical profile: striking early period of disease, three or more complications at the height of infection at once, haemorrhagic herpes, gastrointestinal bleeding, early hyperbilirubinaemia and sharp increase of creatine phosphokinase activity. Increasing of the ristomycin-cofactor activity of von Willebrand factor in the initial period of leptospirosis indicates to damage of the haemostasis vascular component. Patients with a strong positive PCT have revealed a typical haemorrhagic syndrome and trusted pervasive changes in the coagulation haemostasis. We did not found the relationship between septic shock and PCT level in our study. However, we defined the correlation of thrombocytopenia with von Will brand factor activity and PCT results. Therefore, we suggest a «septic genesis» of the thrombocytopenia and confirm a relationship between endothelial damage and the depletion of thrombocytic component of haemostasis with leptospirosis.

**Keywords:** thrombocytopenia, leptospirosis, systemic inflammatory response, von Willebrand factor, Procalcitonin test

Одним из характерных признаков нарушений в системе гемостаза при лептоспирозе является тромбоцитопения. По литературным данным, снижение количества тромбоцитов менее 100 тыс./мкл регистрируется уже на 1-й неделе заболевания у 38–82% больных [2, 3, 5]. Тромбоцитопения коррелирует с тяжестью лептоспироза и летальностью [2, 3, 5, 7]. Spichler A.S., et al., [10] считают тромбоцитопению строгим предиктором летального исхода при лептоспирозе. Существует несколько различных объяснений причины возникновения тромбоцитопении при лептоспирозе. Часть авторов называют эндотелиальное повреждение пусковым фактором активации (в том числе

и агрегации) тромбоцитов при лептоспирозе [2, 7]. Исследуя тромбоцитарное звено гемостаза при бактериальных инфекциях, Малеев В.В. и соавт. [6] пришли к выводу, что иницирующая роль в вовлечении тромбоцитов в патологический процесс принадлежит бактериальным эндотоксинам. Несколько последних работ объясняют механизм этого влияния [1]. Так, эндотоксины стимулируют активацию нейтрофилов и синтез ими weblike структур, названных Neutrophil extracellular traps (NETs) – «нейтрофильной внеклеточной ловушкой». Взаимодействие тромбоцитов, нейтрофилов и NETs приводит к иммобилизации и уничтожению инфекционных агентов и объяс-

няет быстрое истощение тромбоцитов при тяжелых бактериальных инфекциях [8, 9]. Таково современное объяснение септической тромбоцитопении.

**Целью исследования** явилось изучение характера тромбоцитопении и выявление связи тромбоцитопении с выраженностью эндотелиального повреждения и синдромом системного воспалительного ответа.

**Материал и методы исследования**

Под наблюдением находились 304 пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением иктерогеморрагического лептоспироза. Верификация диагноза осуществлялась путем выявления антител в РМАЛ. В остром периоде заболевания тромбоцитопения со снижением тромбоцитов в среднем до  $82,8 \pm 2,7 \cdot 10^9/\text{л}$  выявлена в 95,7% случаев. При этом минимальный уровень тромбоцитов составил  $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Из всей группы обследованных больных зарегистрированы всего 13 пациентов с уровнем тромбоцитов  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  и выше. У 24 человек уровень тромбоцитов составлял  $100\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$ . У 87,8% ( $n = 267$ ) обследованных регистрировалось снижение количества тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ . Для сравнительной характеристики

больных с тромбоцитопенией мы выделили 2 группы. Первую группу составили больные лептоспирозом с тромбоцитопенией менее  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $n = 112$ ), а вторую – пациенты с тромбоцитопенией  $50\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $n = 155$ ). Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования больных использовались прокальцитонин-тест (ПТ) системы BRAHMSPCT-Q (иммунохроматографический тест для полуколичественного определения прокальцитонина) и определение ристомицин-кофакторной активности фактора Виллебранда на анализаторе AP 2110 «Сонар» (г. Минск, 1998 г.).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Наиболее частыми симптомами начального периода заболевания в обеих группах были: острое начало, лихорадка с ознобом, слабость, головная боль, мышечные боли, инъекция сосудов склер. У группы больных с выраженной тромбоцитопенией симптоматика начального периода была более яркой: чаще отмечены слабость, тошнота, рвота, кашель и инъекция сосудов склер (табл. 1).

**Таблица 1**

Симптомы начального периода у обследованных больных лептоспирозом

Симптомы начального периода	Больные лептоспирозом 1 группы (с тромбоцитопенией менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , $n = 112$ )		Больные лептоспирозом 2 группы (с уровнем тромбоцитопенией от $50,0$ до $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , $n = 155$ )		Q
	Наличие признака	Отсутствие признака	Наличие признака	Отсутствие признака	
Острое начало	106	6	140	15	0,3
Озноб	84	28	102	53	0,2
Слабость	104	8	133	22	0,36
Головная боль	94	18	115	40	0,28
Мышечные боли	100	12	127	28	0,29
Тошнота	46	66	42	113	0,3
Рвота	37	75	32	123	0,3
Кашель	40	72	25	130	0,48
Инъекция сосудов склер	53	59	42	113	0,41

У больных первой группы желтушная форма зарегистрирована в 82% случаев, а у больных второй группы – в 66%. В разгаре заболевания у пациентов с выраженной тромбоцитопенией чаще регистрировались такие осложнения, как ОПН, геморрагический синдром, ОППН, РДСВ. Крайне тяжелое течение лептоспироза с сочетанием 3-х и более осложнений было характерно для больных 1-й группы (рисунок).

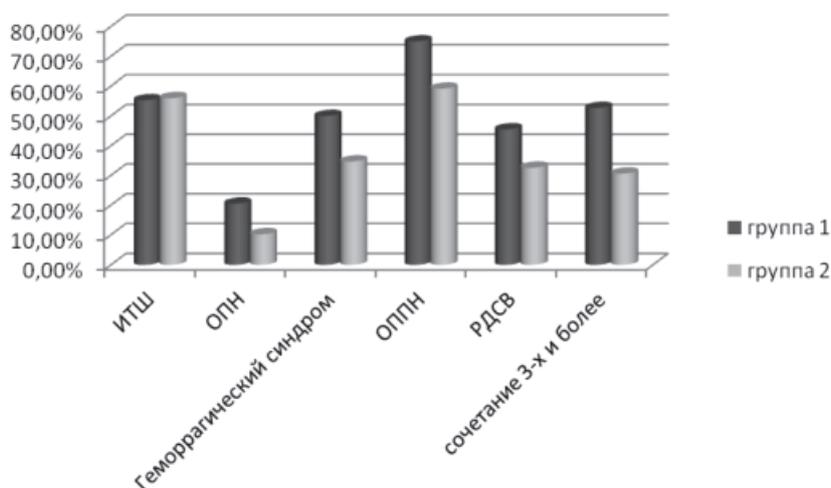
Очевидно, что геморрагический синдром достоверно чаще регистрировался у группы больных с выраженной тромбоцитопенией (1-я группа). При этом наиболее характерным ранним симптомом для 1-й группы больных оказался геморрагический герпес типичной локализации

(носогубный треугольник, кайма губ). Геморрагический герпес появлялся в первые 3 дня заболевания и, как правило, служил предвестником более грозных геморрагических осложнений. Так, у больных с выраженной тромбоцитопенией чаще ( $Q = 0,71$ ) возникали тяжелые желудочно-кишечные кровотечения (табл. 2). От уровня тромбоцитопении не зависела частота регистрации носовых кровотечений, субконъюнктивальных кровоизлияний.

Установлена умеренная корреляционная связь ( $k = 0,5$ ) между уровнем тромбоцитов и гемоглобина у всех обследованных больных. Выявлены достоверно большая продолжительность ( $28,2 \pm 1,3$  дня) и выраженность синдрома анемии в перио-

де ранней реконвалесценции у больных 1-й группы. Уровень лейкоцитоза был достоверно выше у больных 1-й группы на

протяжении всего периода наблюдения, достигая максимума в разгар инфекции ( $15,5 \pm 1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ).



Частота осложнений в разгар заболевания у наблюдавшихся больных лептоспирозом

Таблица 2

Проявления геморрагического синдрома у обследованных больных лептоспирозом

Проявления геморрагического синдрома	Больные лептоспирозом с тромбоцитопенией менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ( $n = 54$ )		Больные лептоспирозом с уровнем тромбоцитов от $50,0$ до $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ( $n = 36$ )		$Q$
	Наличие признака	Отсутствие признака	Наличие признака	Отсутствие признака	
Носовое кровотечение	4	50	3	33	-0,06
Субконъюнктивальные кровоизлияния	6	48	5	31	-0,12
Геморрагическая сыпь на коже	10	44	13	23	-0,42
Геморрагический герпес	20	34	2	32	0,8
Кровоизлияния в местах инъекций	4	50	6	30	-0,42
Желудочно-кишечные кровотечения	8	46	1	35	0,71

У больных обеих сравниваемых групп выявлена резкая гипербилирубинемия (в среднем до  $150,8 \pm 14,8$  мкмоль/л) в разгаре заболевания с медленным снижением в периоде реконвалесценции. Интересно, что у больных с выраженной тромбоцитопенией высокий уровень билирубина зарегистрирован существенно раньше, уже на первой неделе заболевания. Уровни АлТ и мочевины в группах достоверно не различались, а вот активность АсТ и содержание креатинина крови были в 2 раза выше у больных с выраженной тромбоцитопенией. Однако наибольшие различия в сравниваемых группах установлены по активности КФК. Так, у пациентов 1-й группы

уже в начальный период отмечено достоверно более резкое повышение уровня КФК ( $1339,1 \pm 319,9$  ед./л), нарастающее в период разгара ( $1955,9 \pm 477,6$  ед./л) и сохраняющееся высоким в реконвалесценции ( $1288,8 \pm 685,1$  ед./л). А у больных 2-й группы в разгар болезни активность КФК была в 3 раза меньше и нормализовалась в периоде реконвалесценции.

С целью выявления связи тромбоцитопении с выраженностью эндотелиального повреждения у 51 больного в динамике заболевания нами впервые определена ристомицин-кофакторная активность фактора Виллебранда (ФВ:РКо) на анализаторе AR 2110 (Минск). Известно, что ФВ синтези-

руется в эндотелии сосудов, инициирует агрегацию тромбоцитов и участвует в коагуляционном гемостазе. Активность ФВ – достоверный маркер дисфункции эндотелия [4, 7]. В среднем ФВ:РКо достоверно превышала контрольные значения. При этом наибольшая активность регистрировалась на первой неделе болезни –  $140,0 \pm 9,1\%$ . Кроме того, у обследованных больных достоверно уменьшались степень агрегации и увеличивалась скорость агрегации по сравнению с контролем. У больных с крайне тяжелым течением лептоспироза отмечено достоверное снижение ФВ:РКо до  $(109,7 \pm 4,8\%)$  и снижение степени агрегации тромбоцитов до  $41,9 \pm 4,3$ . У больных с ОПН (III стадии) отмечается повышение ФВ:РКо до  $128,7 \pm 3,3\%$ , снижение степени агрегации тромбоцитов до  $55,3 \pm 3,7$ . У больных с выраженной гепатопатией отмечено повышение уровня ФВ:РКо до  $126,7 \pm 2,7\%$ , снижение степени агрегации тромбоцитов до  $50,9 \pm 5,2$ . Установлена умеренная обратная корреляционная связь между уровнем тромбоцитов и активностью ФВ ( $k = -0,56$ ). Кроме того, у группы больных с выраженной тромбоцитопенией ФВ:РКо была достоверно выше в начальный период заболевания. При этом в разгаре инфекции активность фактора Виллебранда в сравниваемых группах достоверно не различалась.

С целью выявления связи тромбоцитопении с лабораторным маркером синдрома системного воспалительного ответа (сепсиса) нами впервые проведен прокальцитонинный тест (PCT) у 20 больных тяжелым лептоспирозом. У 7 больных (35%) PCT был резко положительным ( $\geq 10$  нг/мл), у 2-х больных –  $\geq 2$  нг/мл; у 6 человек –  $\geq 0,5$  нг/мл; в 5 (25%) случаях зарегистрирован отрицательный результат ( $\leq 0,5$  нг/мл). У больных с выраженной тромбоцитопенией (1-я группа) значительно чаще PCT был резко положительным ( $Q = 0,86$ ). Для больных с резкоположительным PCT был характерен геморрагический синдром и достоверно более глубокие изменения коагуляционного гемостаза в виде снижения АПТВ. В нашем исследовании не найдено корреляции между ИТШ (септическим шоком) и уровнем PCT. Следует отметить, что у 1-го из 5 больных с высоким значением PCT в дальнейшем имело место осложнение в виде внутрибольничного сепсиса. В стадии ранней реконвалесценции только у больных с резкоположительным PCT в начале болезни сохранялись лейкоцитоз и тромбоцитопения, появилась анемия. У них же установлены и достоверно более высокие уровни креатинина, КФК крови на 3–4 неделе заболевания.

Особого внимания заслуживают результаты одновременного определения уровня PCT и активности ФВ у больных лептоспирозом. Для больных с резкоположительным PCT на 1-й неделе болезни был характерен наиболее высокий уровень ФВ:РКо в разгаре заболевания ( $159,0 \pm 9,1\%$ ).

### Заключение

Тромбоцитопения является постоянным ранним признаком лептоспироза и отражает тяжесть течения болезни. Для группы больных с выраженной тромбоцитопенией (менее  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) были характерны: яркий начальный период заболевания, сочетание 3-х и более осложнений в разгаре инфекции. Геморрагический герпес часто сочетается с выраженной тромбоцитопенией и может являться предиктором желудочно-кишечных кровотечений в разгаре лептоспироза. Выявлена связь тромбоцитопении с другими интегральными маркерами интоксикации при лептоспирозе: лейкоцитозом, гипербилирубинемией, повышением креатинина и КФК. Повышение ФВ:РКо в начальный период лептоспироза свидетельствует о повреждении сосудистого звена гемостаза. А корреляция тромбоцитопении с активностью ФВ подтверждает взаимосвязь эндотелиального повреждения с истощением тромбоцитарного звена гемостаза. Сочетание высокой ФВ:РКо с тромбоцитопенией и снижением степени агрегации тромбоцитов говорит о ранней вторичной тромбоцитопатии при лептоспирозе. Результаты проведенного исследования показали, что у больных лептоспирозом PCT является дополнительным лабораторным критерием выраженности ССВО и тяжести течения болезни. Взаимосвязь тромбоцитопении с резкоположительным PCT и выраженной активностью ФВ позволяет предположить «септический генез» снижения уровня тромбоцитов при лептоспирозе. Таким образом, лептоспирозная тромбоцитопения является звеном в цепи эндотоксин-индуцированного системного воспалительного ответа.

### Список литературы

1. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ. – Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
2. Беляк Г.М. Геморрагический синдром у больных иктерогеморрагическим лептоспирозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 1989. – 19 с.
3. Городин В.Н. Патогенетическое обоснование и оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 75 с.

4. Заболоцких И.Б., Синьков С.В. Основы гемостазиологии (справочник). – Краснодар: Изд-во КГМА, 2002. – 200 с.
5. Иктерогеморрагический лептоспироз / В.В. Лебедев, М.Г. Авдеева, М.Г. Шубич и др. – Краснодар: «СоветскаяКубань», 2001. – 208 с.
6. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев, А.М. Полякова, Н.И. Алешина и др. // Инфекц. болезни. – 2009. – Т.7, № 1. – С. 11–15.
7. Нарушения гемостаза при лептоспирозе / Д.Л. Мойсова, В.В. Лебедев, А.А. Подсадная // Инфекц. болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 67–74.
8. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* – 2007. – № 13. – P. 463–469.
9. Ma A.C., Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – № 6. – P. 415–420.
10. Spichler A.S., Vilaca, P.J., Athanazio D.A. Predictors of lethality in severe leptospirosis in Urban Brazil // *Am.J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – № 79. – P. 911–914.
4. Zabolockih I.B., Sin'kov S.V. *Osnovy gemostaziologii (spravochnik)*. Krasnodar, izd. KGMA, 2002. 200 p.
5. Lebedev V.V., Avdeeva M.G., Shubich M.G. idr. *Ikterogemorragicheskij leptospiroz*. Krasnodar: «SovetskajaKuban'», 2001. 208 p.
6. Maleev V.V., Poljakova A.M., Aleshina N.I. idr. *Sistema gemostazai sostojanie jendotelija pri infekcionnoj patologii* // *Infekc. bolezni*. 2009. T.7, no. 1. pp. 11–15.
7. Mojsova D.L., Lebedev V.V., Podsadnjaja A.A. *Narushenij agemostaza pri leptospiroze* // *Infekc. bolezni*. 2012. T.10, no. 3. pp. 67–74.
8. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. *Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood*. *Nat. Med.* 2007. no. 13. pp. 463–469.
9. Ma A.C., Kubes P. *Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis*. *J. Thromb. Haemost.* 2008. no. 6. pp. 415–420.
10. Spichler A.S., Vilaca, P.J., Athanazio D.A. *Predictors of lethality in severe leptospirosis in Urban Brazil*. *Am.J. Trop. Med. Hyg.* 2008. no. 79. pp. 911–914.

### References

1. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infekcionnyj process i sistem nyjvospalitel'nyj otvet*. Nal'chik: ООО «PoligrafservisiT», 2010. 328 p.
2. Beljak G.M. *Gemorragicheskij sindrom u bol'nyh ikterogemorragicheskim leptospirozom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk M.*, 1989. 19 p.
3. Gorodin V.N. *Patogeneticheskoe obosnovanie i optimizacija intensivnoj terapii tjazhelyh form leptospiroza: Avtoref. dis....doktoramed. nauk. Rostov-na-Donu*, 2007. 75 p.

### Рецензенты:

Курзанов А.Н., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар;  
 Городин В.Н., д.м.н., главный врач, ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» МЗКК, г. Краснодар.  
 Работа поступила в редакцию 25.06.2013.