

Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе

Д.Л.Мойсова, В.Н.Городин

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Цель. Дать клиническую и патологоанатомическую характеристику нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе; определить характер, частоту, динамику геморрагических и тромботических симптомов при лептоспирозе; выявить предикторы летального исхода.

Пациенты и методы. В исследование вошли 474 больных тяжелым серологически подтвержденным лептоспирозом с благоприятным исходом заболевания и 31 пациент с летальным исходом в возрасте от 15 до 76 лет (всего 505 человек). Для сравнительного анализа независимых категориальных (в данном исследовании – бинарных) данных использовали анализ таблиц сопряженности, рассчитывали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Рассчитывали отношение шансов OR [CI] с 95%-м доверительным интервалом.

Результаты. При лептоспирозе тяжелого течения клиника нарушений гемостаза представлена геморрагическим синдромом у 56% больных и симптомами тромбообразования у 72,6% человек. Факторами риска летального исхода являются: 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]). Легочное кровотечение всегда ассоциировано с летальным исходом. Нарушения гемостаза – основная причина смерти больных лептоспирозом. На первой неделе болезни признаки тромбообразования и геморрагического синдрома больше затрагивают легкие (70%), почки (65,2%) и надпочечники (17,4%). В разгар болезни геморрагический синдром особенно выражен, геморрагические изменения выявляются во всех органах. В более поздний период (3–4-я неделя болезни) преобладают признаки поражения головного мозга в виде кровоизлияний различной степени выраженности (52%), развиваются инфаркты миокарда (8,7%), чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения (22%).

Ключевые слова: лептоспироз, кровотечения, тромбообразование, патоморфология, предикторы летального исхода

Для цитирования: Мойсова Д.Л., Городин В.Н. Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе. Инфекционные болезни. 2020; 18(1): 43–52 DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-43-52

Clinical and pathomorphological characteristics of hemostatic disorders in patients with severe leptospirosis

D.L.Moysova, V.N.Gorodin

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Objective: to analyze clinical and pathoanatomic characteristics of hemostatic disorders in patients with severe leptospirosis; to assess the type, frequency, and dynamics of hemorrhagic and thrombotic symptoms in patients with leptospirosis; to identify predictors of lethal outcome.

Patients and methods. The study included 505 patients with serologically confirmed severe leptospirosis aged between 15 and 76 years. Of them, 474 patients recovered, whereas 31 patients died. We performed comparative analysis of independent categorical (binary) variables using contingency tables and Pearson's χ^2 test with Yates' correction. We calculated odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs).

Results. More than half of patients with severe leptospirosis (56%) had hemorrhagic syndrome; more than two-thirds of patients (72.6%) had symptoms of thrombosis. We identified the following risk factors for lethal outcome: presence of ≥ 3 hemorrhagic symptoms (OR = 19.2 [8.5–43.2]), petechial rash in multiple areas (OR = 11.4 [5.1–26.6]), gastrointestinal bleeding (OR = 8.6 [3.7–20.1]), gross hematuria (OR = 5.2 [1.9–14.0]), and postinjection hematomas (OR = 4.2 [2.0–9.1]). Pulmonary hemorrhage was always associated with a lethal outcome. Hemostatic disorders were the most common cause of death among patients with leptospirosis. During the first week of the disease, thrombosis and hemorrhagic syndrome primarily affect the lungs (70%), kidneys (65.2%), and adrenal glands (17.4%). During the acute phase of the disease, hemorrhagic syndrome was most severe and hemorrhagic changes were detected in all organs. Later (weeks 3–4), patients usually present with signs of cerebral lesions (hemorrhages of varying severity (52%), myocardial infarctions (8.7%), and gastrointestinal bleeding (22%).

Key words: leptospirosis, bleeding, thrombosis, pathomorphology, predictors of mortality

For citation: Moysova 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

Для корреспонденции:

Мойсова Диана Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

Телефон: (861) 255-4423

E-mail: moissova.di@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3920-5997>

Статья поступила 12.01.2020 г., принята к печати 25.03.2020 г.

For correspondence:

Diana L. Moysova, MD, PhD, associated professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology Kuban State Medical University

Address: 204 Sedin str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

Phone: (861) 255-4423

E-mail: moissova.di@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3920-5997>

The article was received 12.01.2020, accepted for publication 25.03.2020

Тяжелый лептоспироз – это потенциально угрожающая жизни инфекция, протекающая с органно-системной дисфункцией [1–4]. В структуре полиорганной недостаточности преобладает дисфункция системы гемостаза [1, 5–7]. Самым тяжелым проявлением этой дисфункции за последние 20 лет стал острый геморрагический легочный синдром [1, 6, 8–11], летальность при котором достигает 60–70% [1, 6, 10, 12].

Клинически нарушения гемостаза характеризуются геморрагиями различных локализаций и признаками тромбообразования [13, 14]. Традиционно клиника патологии гемостаза при лептоспирозе рассматривалась с точки зрения частоты регистрации, времени появления, локализации и тяжести только геморрагических проявлений [5, 6, 15, 16]. Такой подход к описанию гемостазиологических нарушений не позволял акцентировать внимание на постоянно встречающихся при тяжелом лептоспирозе признаках тромбозов артериального и венозного русла. Между тем патологоанатомические проявления тромбозов в виде кортикального некроза почек, дистелектазов легких, очагового некроза печени неоднократно описаны отечественными и зарубежными учеными [5, 17, 18].

Цель: дать клиническую и патологоанатомическую характеристику нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе. Для достижения цели поставили следующие задачи: определить характер, частоту, динамику геморрагических и тромботических симптомов при лептоспирозе, выявить патологоанатомические признаки гемостазиологических нарушений при тяжелом лептоспирозе в зависимости от сроков наступления летального исхода, определить предикторы летального исхода.

Пациенты и методы

Для достижения цели и решения поставленных задач в настоящую работу включены данные 505 пациентов с лабораторно подтвержденным лептоспирозом. Клиническое наблюдение за больными осуществлялось на базе стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» (ГБУЗ «СКИБ») министерства здравоохранения Краснодарского края (главный врач д.м.н. В.Н.Городин) в период с 1997 по 2017 г. Оценка частоты и характера клинических и лабораторных признаков коагулопатии у больных лептоспирозом проводилась в дизайне наблюдательного исследования методом случайной выборки. Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст от 15 лет и старше, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный диагноз лептоспироза и тяжелой формы инфекции.

В исследование вошли 474 больных тяжелым лептоспирозом с благоприятным исходом заболевания и 31 пациент с летальным исходом в возрасте от 15 до 76 лет (всего 505 человек). Из них в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «СКИБ» были госпитализированы 402 (79,6%) человека.

Среди 505 наблюдавшихся больных лептоспирозом преобладали мужчины (94%), средний возраст составил $42,67 \pm 13,71$ года.

Диагноз «лептоспироз» устанавливали с учетом эпидемиологических данных, характерной клинической картины, результатов параклинических методов исследования. Для подтверждения диагноза использовали только серологические методы исследования. У 341 (72%) больного лептоспироз установлен на основании обнаружения антител в реакции микроагглютинации (РМА), у остальных – в реакции Байрам-Али-слайд-агглютинации (БАСА) – макроагглютинации на стекле с родоспецифическим слайд-антигеном. У большинства больных, включенных в исследование (76,9%), обнаружены антитела к *Leptospira Icterohaemorrhagiae*. Однако отметим, что за последние 10 лет чаще стали регистрироваться *L. sejroei* Mus 24, *L. Tarassovi*, *L. Grippotyphosa*. У всех наблюдаемых больных (100%) диагностировано тяжелое течение заболевания. Желтушная форма зарегистрирована у 419 (83%) пациентов, безжелтушная – у 86 (17%). При благоприятном исходе желтушная форма отмечена у 82%, а при летальном исходе – у 97%. В течение заболевания выделяли 3 периода: начальный (ранний, первые 7 дней болезни), разгара (органных поражений), реконвалесценции.

В обследовании всех больных лептоспирозом использовали общепринятые клинические и лабораторные методы (сбор жалоб и анамнеза; объективное исследование статуса пациента с определением тяжести состояния, наличия и степени органной дисфункции; определение общих анализов крови, мочи, рутинных биохимических показателей периферической крови). Для интегральной оценки состояния гемостаза использовали электрокоагулографию (ЭКОГ). В зависимости от степени выраженности тромбоцитопении исследованные больные были разделены на 4 группы: 1-я ст.: уровень тромбоцитов периферической крови $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$; 2-я ст. – $50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$; 3-я ст. – $20\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$; 4-я ст. – $<20 \times 10^9/\text{л}$. Для исключения псевдотромбоцитопении проводили повторное визуальное исследование мазка крови с подсчетом тромбоцитов по Фонио.

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica version 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 \pm стандартное отклонение ($M \pm SE$). Для сравнительного анализа независимых категориальных (в данном исследовании – бинарных) данных использовали анализ таблиц сопряженности, рассчитывали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Из таблицы сопряженности также рассчитывали отношение шансов – с 95%-м доверительным интервалом OR [CI].

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические проявления геморрагического синдрома (ГС) выявлены у 267 (56%) пациентов с благоприятным течением лептоспироза и у 31 (100%) больных с летальным исходом. У группы больных без клинических проявлений ГС (208 человек) в 134 случаях имелись лабораторные признаки нарушения гемостаза, в 37 наблюдениях отмечено позд-

нее поступление больных в стационар (на 4-5-й неделе болезни), что могло снизить частоту регистрации геморрагических симптомов. Геморрагические проявления соответствовали, в основном, гематомно-петехиальному типу кровоточивости. Наиболее часто встречались: петехиальная сыпь, субконъюнктивальные кровоизлияния и постинъекционные гематомы (табл. 1), что соответствует 1–2-й ст. кровоточивости по классификации ВОЗ [12, 19–22]. Установлено, что петехиальная сыпь на коже, постинъекционные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), легочные кровотечения, макрогематурия, сочетание 3 и более признаков геморрагического синдрома статистически значимо ассоциированы с летальным исходом (табл. 1).

Мелкоточечная геморрагическая сыпь в виде петехий являлась самым частым и ранним проявлением ГС у всех больных тяжелым лептоспирозом, независимо от исхода заболевания. Множественные петехии обычно были локализованы на боковых поверхностях туловища; после проведения ЭКГ – в местах наложения грудных электродов, снабженных резиновыми присосками; под манжетой тонометра на верхних конечностях; в аксиллярных областях; на шее; передней брюшной стенке; значительно реже – на нижних конечностях и лице. Петехии на слизистых не были характерны для больных лептоспирозом. С помощью критерия χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square = 22,337) мы определили статистически значимую ($p < 0,05$) зависимость частоты регистрации петехиальной сыпи от степени тромбоцитопении (табл. 2). Так, при очень тяжелой тромбоцитопении (4-я ст.) петехии отмечены в 40,4% случаев, что существенно чаще, чем во всех остальных группах. В группах с отсутствием тромбоцитопении (0-я ст.) и легкой тромбоцитопенией (1-я ст.) петехиаль-

ная сыпь регистрировалась реже, чем при умеренной (2-я ст.) и тяжелой (3-я ст.) тромбоцитопении.

Постинъекционные гематомы (2-я ст. кровоточивости по ВОЗ) с одинаковой частотой регистрировались в начальном периоде и периоде разгара лептоспироза. Появление обширных гематом свидетельствовало о тяжести состояния и чаще отмечалось при неблагоприятном исходе болезни (табл. 1). Постинъекционные гематомы локализовались, как правило, в области локтевых сгибов, тыла кистей, внутренней поверхности бедер. Для больных тяжелым лептоспирозом характерны гематомы среднего размера – 7–8 см в диаметре. Статистически значимую связь между размером гематом и уровнем тромбоцитов установить не удалось.

Геморрагический герпес являлся ранним признаком ГС, не влиял на исход заболевания (табл. 1). Геморрагический герпес у тяжелых больных лептоспирозом классифицировали как приобретенную рецидивирующую герпетическую инфекцию типичной кожной локализации (*herpes labialis*), атипичного осложненного течения. У большинства больных при поступлении в стационар выявлялась стадия геморрагических корочек на крыльях носа, кайме губ, коже носогубной зоны. Высыпания носили ограниченный характер, были склонны к медленному саморазрешению без формирования рубцов и гипопигментации.

Субконъюнктивальные кровоизлияния являлись ранними симптомами ГС у больных тяжелым лептоспирозом и выявлялись с одинаковой частотой при благоприятном и неблагоприятном исходах заболевания (табл. 1). Кровоизлияния чаще занимали 1/4 или 1/3 видимой поверхности глазного яблока. Массивные субконъюнктивальные кровоизлияния

Таблица 1. Основные клинические проявления ГС у больных лептоспирозом

Table 1. Main clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in patients with leptospirosis

Проявления геморрагического синдрома / Manifestations of hemorrhagic syndrome	Количество / % выздоровевших больных с данным признаком / Number/% of patients with a particular sign who recovered	Количество / % умерших больных с данным признаком / Number/% of patients with a particular sign who died	χ^2 Пирсона / Pearson's χ^2 test	p
Носовые кровотечения / Nasal bleeding	50/10,53	6/19,35	2,33	>0,05
Субконъюнктивальные кровоизлияния / Subconjunctival hemorrhage	73/15,37	5/16,13	0,01	>0,05
Петехиальная геморрагическая сыпь на коже / Petechial hemorrhagic rash on the skin	84/17,68	22/70,97	49,89	<0,05
Геморрагический герпес типичной кожной локализации / Hemorrhagic herpes on the skin (typical location)	34/7,16	2/6,45	0,22	>0,05
Постинъекционные гематомы / Postinjection hematomas	62/13,05	12/38,71	15,34	<0,05
Желудочно-кишечные кровотечения / Gastrointestinal bleeding	25/5,26	10/32,26	32,94	<0,05
Кровохарканье / Hemoptysis	16/3,37	2/6,67	0,89	>0,05
Легочное кровотечение / Pulmonary hemorrhage	0	3/9,68	46,24	<0,05
Макрогематурия / Gross hematuria	21/4,42	6/19,35	12,85	<0,05
Сочетание 3 и более геморрагических признаков / Combination of ≥ 3 hemorrhagic signs	25/5,26	16/51,61	83,96	<0,05

Таблица 2. Связь петехиальной сыпи со степенью выраженности тромбоцитопении у больных тяжелым лептоспирозом (n = 505).

Таблица сопряженности

Table 2. Association between petechial rash and thrombocytopenia severity in patients with severe leptospirosis (n = 505). Contingency table

Петехии / Petechiae	Степень тромбоцитопении / Grade of thrombocytopenia									
	0 (n = 65)		1 (n = 85)		2 (n = 207)		3 (n = 95)		4 (n = 53)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие / Present	7	10,77	9	10,59	48	23,19	22	23,16	22	41,51
Отсутствие / Absent	58	89,23	76	89,41	159	76,81	73	76,84	31	58,49

носили, как правило, односторонний характер и встречались редко (5 случаев – 1%).

Носовые кровотечения появлялись рано (рис. 1), к моменту поступления в стационар признаки могли уже отсутствовать. Кроме того, при сборе анамнеза болезни часть пациентов забывала указать этот важный симптом. Тяжесть носовых кровотечений оценивали по шкале ВОЗ [22]. В 96% случаев это были кровотечения 1-й ст. (суммарно менее 1 ч по времени, не требующее медицинского вмешательства и переливания эритроцитарной массы). При обильном носовом кровотечении могла появиться рвота с кровью, которая заставляла проводить дифференциальную диагностику с ЖКК. В двух случаях обильное и продолжительное носовое кровотечение потребовало проведения манипуляции задней тампонады полости носа.

Желудочно-кишечное кровотечение являлось одним из самых грозных симптомов ГС у больных тяжелым лептоспирозом и было ассоциировано с летальным исходом (табл. 1). Причиной ЖКК при лептоспирозе являлось эрозивно-язвенное поражение слизистой желудка и развитие патологии гемостаза.

Легочное кровотечение (ЛК) на сегодняшний день являлось абсолютно фатальным проявлением ГС при лептоспирозе. Обильная геморрагическая мокрота появлялась в первые 5 дней болезни и знаменовала развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) по типу тотального геморрагического отека легких. В 2011 г. в ГБУЗ «СКИБ» погибли двое больных с крайне тяжелым лептоспирозом. Оба больных – мужчины трудоспособного возраста.

Основной причиной смерти явился синдром полиорганной недостаточности (СПОН) с выраженным геморрагическим синдромом в виде массивного легочного кровотечения. Интересно, что в обоих случаях обнаружен диагностический титр антител в РМА с *L. Grippotyphosae*, тогда как в Краснодарском крае на протяжении нескольких десятилетий крайне тяжелое течение лептоспироза и летальные исходы наблюдались, как правило, при иктерогеморрагическом лептоспирозе. Характерным в этих двух летальных случаях также было отсутствие кровотечений иных локализаций и наличие лишь гематомно-петехиальной кровоточивости. Тяжелый легочный геморрагический синдром манифестировал на 5–6-е сутки заболевания. Лабораторно в обоих случаях выявлена ранняя выраженная тромбоцитопения (15 и $8 \times 10^9/\text{л}$), гипербилирубинемия (более 400 мкмоль/л), гипоальбуминемия, повышение мочевины, креатинина, активности креатинфосфокиназы (КФК), тяжелая анемия ($\text{Hb} = 36\text{--}38$ г/л). При этом на первой неделе болезни в обоих случаях не было существенных изменений большинства коагуляционных клоттинговых тестов. Регистрировали лишь резкое повышение фибриногена и достоверное снижение тромбинового времени.

Динамика появления симптомов геморрагического синдрома при лептоспирозе имеет свои закономерности. В начальном периоде лептоспироза геморрагический синдром проявлялся в виде субконъюнктивальных инъекций или кровоизлияний, геморрагического герпеса типичной локализации (носогубный треугольник, красная кайма губ, крылья носа), петехиальной сыпи, носовых кровотечений (рис. 1). Клинические признаки ЖКК и кровоизлияния в местах инъекций с большей частотой зарегистрированы в период разгара заболевания. При неблагоприятном исходе уже в начальный период появлялись кровохарканье, рвота «кофейной гущей», легочные кровотечения. Кровохарканье и легочное кровотечение – самые редкие симптомы. Необычно раннее появление кровохарканья (в среднем на $3,5 \pm 0,9$ день) было предвестником тяжелого осложненного течения, а легочного кровотечения – предиктором фатального исхода.

Приводим клинический пример рано возникших проявлений геморрагического синдрома у больного лептоспирозом с летальным исходом:

Клинический пример 1. Краткий анамнез болезни. Больной Г., 63 лет, заболел остро 25.06.2013, когда повысилась температура тела до 39°C , беспокоили озноб, мышечные боли, слабость. За медицинской помощью не обращался, принимал жаропонижающие. 27.06.2013 в 14:48 (на 3-й день болезни) поступил в Инфекционную больницу по направлению врача поликлиники с жалобами на боли в икроножных мышцах, слабость, тошноту, лихорадку. Из эпиданамнеза: 22 июня 2013 г. ловил раков в канале в станице Мингрельская, где порезал стопу. От лептоспироза не привит. На момент поступления состояние тяжелое, сознание ясное, температура тела нормальная, кожа желтушная, ЧСС – 106 уд./мин, АД – $100/60$ мм рт. ст., ЧДД – 18 уд./мин, количество мочи не изменено (со слов больного). 27.06.2013 в 15:15 – состояние больного без отрицательной динамики, температура тела – N , ЧДД – 18 уд./мин, ЧСС 78 уд./мин, АД

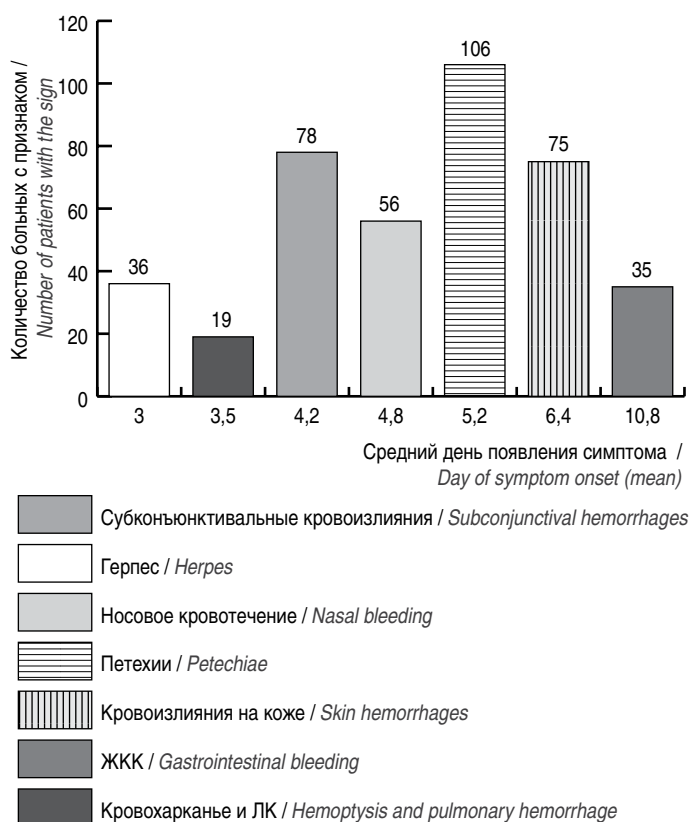


Рис. 1. Динамика появления симптомов ГС.

Fig. 1. Dynamics of onset of hemorrhagic syndrome symptoms.

110/95 мм рт. ст., SatO₂ – 98%. Назначена антибактериальная терапия ампициллином 6 г/сут, инфузионная терапия кристаллоидами в объеме 1400 мл. В общем анализе крови на момент поступления: лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 131 г/л, НСТ 35,2%, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$, п 25%, с 70%, м 2%, л 3%, СОЭ 50 мм/ч. В БАК от 27.06.2013: АЛТ/АСТ 154/212 Ед/л, ГГТ 120 Ед/л, мочевины 13,1 ммоль/л, креатинин 138 мкмоль/л, общий билирубин 78,1 мкмоль/л, непрямо́й/прямо́й билирубин – 56,6/21,51 мкмоль/л, белок общий 57 г/л, глюкоза 7,0 ммоль/л. 27.06.2013 в 23:30 дежурный врач описывает стабильный статус пациента (температура тела – N, ЧД = 18 уд./мин, ЧСС – 80 уд./мин, АД 115/75 мм рт. ст., диурез – 300 мл). 28.06.2013 в 03:40 констатируется отрицательная динамика в виде снижения АД, появления кровохарканья, одышки. Пациент в сознании, адекватен. ЧСС 80–120 уд./мин; АД 72/45 мм рт. ст.; ЧДД 25–30 уд./мин; SatO₂ 80%, диурез с момента поступления – 500 мл. В общем анализе крови 28.06.2013: лейкоциты $16,9 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 126 г/л, НСТ – 31,5%, тромбоциты $5 \times 10^9/\text{л}$, п 32%, ю 2%, м 3%, л 1%, б 1%, с 61%, СОЭ 50 мм/ч. В БАК 28.06.13: АЛТ/АСТ 167/418 Ед/л, ГГТ 139,1 Ед/л, мочевины 16,4 ммоль/л, креатинин 351 мкмоль/л, общий билирубин 236,5 мкмоль/л, непрямо́й/прямо́й билирубин – 109,9/126,60 мкмоль/л, белок общий 56 г/л, глюкоза 5,4 ммоль/л. 28.06.2013 в 8:00 больной переведен в отделение реанимации, установлен подключичный катетер, проводилась инсуффляция кислорода. Состояние больного тяжелое, обусловленное развитием СПОН с явлениями септического шока, печеночно-почечной недостаточности, геморрагического синдрома, ОРДС. 28.06.2013 с 12 ч до 16 ч у больного развился геморрагический отек легких, из верхних дыхательных путей – обильное геморрагическое пенистое отделяемое. ЧДД – 50 уд./мин, ЧСС – 152 уд./мин, АД – 95/65 мм рт. ст. (несмотря на введение вазопрессоров), SatO₂ – 73%. Больной переведен на ИВЛ аппаратом экспертного класса. С 16:00 28.06.2013 до 06:00 29.06.2013 состояние больного крайне тяжелое, нарастали нарушения ритма (тахикардия, «ритм галопа»), продолжалось легочное кровотечение, отсутствовал диурез, не удавалось стабилизировать гемодинамику. 29.06.2013 в 07:05 на фоне ИВЛ у больного внезапно возникла асистолия, реанимационные мероприятия успеха не имели, констатирована биологическая смерть.

Данный клинический пример демонстрирует раннее (на 4-й день болезни) появление фатального легочного кровотечения без каких-либо других признаков геморрагического синдрома. На 3-й день болезни отмечена тяжелая тромбоцитопения, а на 4-й – крайне тяжелая. Кроме того, клинический случай отражает внезапность возникновения и быстроту нарастания синдрома полиорганной недостаточности.

Клиническими симптомами тромбообразования, помимо кожных проявлений, являлись признаки органно-системной дисфункции. Яркие и тяжелые кожные признаки тромбообразования в нашем исследовании отмечены только у 2 погибших больных в виде мраморности, «гусиной кожи», затем появления неравномерной фиолетовой окраски и, наконец, посинения конечностей. Оба пациента погибли на

6-й день болезни. В лабораторных показателях у этих больных, в сравнении с группой остальных пациентов с летальным исходом, статистически значимым оказались больший уровень креатинина ($711,0 \pm 49,8$ мкмоль/л у больных с признаками тромбообразования и $448,2 \pm 61,4$ мкмоль/л у группы умерших), тромбоцитов ($61,0 \pm 5,68 \times 10^9/\text{л}$ у больных с признаками тромбообразования и $38,39 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$ у группы умерших) и гемоглобина ($119,0 \pm 8,8$ г/л у больных с признаками тромбообразования и $100,3 \pm 5,58$ г/л у группы умерших) в сыворотке крови, меньшие показатели билирубина ($178,5 \pm 54,6$ мкмоль/л у больных с признаками тромбообразования и $564,8 \pm 48,01$ мкмоль/л у группы умерших), АЛТ и АСТ ($192,7 \pm 68,11$ Ед/л и $331,5 \pm 98,5$ Ед/л у больных с признаками тромбообразования; $565,4 \pm 111,2$ Ед/л и $1601,6 \pm 375,02$ Ед/л у группы умерших соответственно). По результатам ЭКОГ в обоих случаях выявлен статистически более значимый протромботический фенотип. Признаками тромбообразования в сосудах почек являлись олигурия, азотемия и кортикальный некроз с развитием острого почечного повреждения (ОПП). ОПП зарегистрировано у 381 (72,57%) больного тяжелым лептоспирозом. Типичным респираторным проявлением универсального тромбообразования являлся ОРДС, который в нашем исследовании отмечен у тяжелых больных лептоспирозом в 35,18% случаев (31,15% при благоприятном исходе и 97% при летальном).

Каковы же патологоанатомические признаки нарушений гемостаза у больных тяжелым лептоспирозом? Проанализированы 23 результата аутопсий. Наиболее частым проявлением ГС являлся геморрагический отек легких, выявленный у 16 (70%) больных, в одном случае – с двухсторонним гемотораксом. Кровоизлияния в почках (интерстиций, корковый слой, подкапсульной локализации) обнаружены у 12 (52%) человек, а кортикальный некроз – у 3. Важной патологоанатомической находкой у 12 (52%) больных стало кровоизлияние в головной мозг: в 7 случаях кровоизлияния были представлены мелкими периваскулярными геморрагиями, у 4 пациентов зарегистрированы крупные кровоизлияния в вещество головного мозга и у одного – субарахноидальное кровоизлияние.

Патологоанатомические признаки эрозивного поражения желудка с кровотечениями отмечены у 22% пациентов. У одного больного ЖКК явилось непосредственной причиной смерти.

Поражение сердца были представлены в 6 случаях мелкими кровоизлияниями в эпикард, в 2 случаях – инфарктами миокарда.

У 7 (30%) больных в печени обнаружены некрозы гепатоцитов разной степени выраженности, у 4 – серозно-геморрагический экссудат в пространствах Диссе. Мелкие кровоизлияния в надпочечники зарегистрированы у 4 больных.

Патологоанатомические изменения в разные периоды болезни носили отличительный характер (табл. 3).

На первой неделе болезни признаки тромбообразования и ГС больше затрагивали легкие, почки и надпочечники. В разгар болезни, на второй неделе, геморрагический синдром был особенно выражен, геморрагические изменения выявлялись во всех органах. В более поздний период

(3–4-я неделя болезни) начинали преобладать признаки поражения головного мозга в виде кровоизлияний, развивались инфаркты миокарда, чаще отмечались желудочно-кишечные кровотечения.

Клинический пример 2. Приводим выдержки из результатов патологоанатомического исследования умершего К., 40 лет, с диагнозом: Лептоспироз, желтушная форма, тяжелое течение (подтвержденный в БАСА и в РМА в титре 1:400 с *L. Canicola*).

Легкие размерами 26 × 17 × 10 см, масса обоих легких 1400 г, воздушность снижена, ткань плотная, тестоватая. На разрезе легочная ткань темно-красная студневидная, с поверхности разреза стекает красная жидкость. Кусочки, вырезанные из ткани легких, в воде тонут. Поперечные срезы сосудов заполнены жидкой кровью.

Желудок: длина по большой кривизне 25 см, по малой – 17 см, стенка истончена, в просвете красная мутная слизь. В теле желудка размытые петехиальные пятна и множественные мелкие (2–3 мм) коричневые эрозии. В просвете тонкой кишки – полужидкое коричневатое-черное содержимое типа «кофейной гущи».

Почки: размеры 12 × 6 × 4 см, масса обеих – 380 г, дряблостью консистенции, фиброзная капсула снялась легко. В правой почке – подкапсульное кровоизлияние (5–6 мм), переходящее на околопочечную клетчатку. На разрезе ткань тусклая, с желтоватым оттенком, слои отчетливо различимы, кора до 1,2 см серо-розового цвета, пирамидки темно-розовые с продольной исчерченностью. Слизистая оболочка лоханок серо-красная, мутная.

Надпочечники листовидной формы, на разрезе кора светлая, желтая, мозговое вещество красно-коричневого цвета, рыхлое, расслоено кровоизлияниями.

Результаты гистологического исследования. Мозг: выраженный отек оболочек, сосуды оболочек и внутримозговой микроциркуляторной сети паралитически расширены, изогнуты в виде конволют, в просветах – эритроцитарные стазы.

Почки: геморрагическое пропитывание фиброзной капсулы почек и прилежащей жировой клетчатки, сужение мочевого пространства почечных телец, отек эндотелия сосудистых клубочков, тотальный некроз эпителия извитых канальцев, тромбозы микроциркуляторного русла пирамидок и юкстагломерулярных зон, паренхиматозные кровоизлияния в пирамидках.

Легкие: практически полное геморрагическое пропитывание паренхимы легких. В альвеолах, межальвеолярных перегородках и перибронхиальной ткани расположены обесформленные сдавленные эритроциты. В просветах отдельных артерий – фибриновые тромбы.

Миокард: очажки некроза миокарда с геморрагическим пропитыванием. Субперикардальные кровоизлияния.

Печень: архитектура печеночной ткани сохранена, очажки центрилобулярных некрозов гепатоцитов, диссоциация печеночных клеток с внутрилобулярными микрокровоизлияниями

Надпочечники: очаги некроза с геморрагическим пропитыванием и кровоизлияниями во всех зонах.

Поджелудочная железа: ткань железы с явлениями аутолиза, множественные микрокровоизлияния в паренхиме долек, перидуктальной клетчатке с выпавшими гранулами темного пигмента.

Таблица 3. Поражение органов и систем у больных лептоспирозом с летальным исходом в зависимости от времени наступления смерти (по данным аутопсий, n = 23)

Характер патогистологических изменений в органах / Type of histopathological changes in the organs		Количество умерших на определенной неделе болезни с данным признаком / Number of patients with a particular sign who died on the following weeks of disease			
		1-я неделя / week 1 (n = 5)	2-я неделя / week 2 (n = 7)	3–4-я неделя / week 3–4 (n = 9)	5–11-я неделя / week 5–11 (n = 2)
Легкие / Lungs	геморрагический отек / hemorrhagic edema	3	7		
	негеморрагический отек / non-hemorrhagic edema	1		1	
	пневмония / pneumonia		1	2	2
	гемоторакс / hemothorax				1
ЖКТ / Gastrointestinal tract	эрозивно-язвенное кровотечение / erosive, ulcerative bleeding	1	1	3	
	кровоизлияние в стенку желудка / hemorrhage in the stomach			2	1
Почки / Kidneys	кровоизлияния / hemorrhages	3	5	3	1
	кортикальный некроз / cortical necrosis	1	1		1
	мелкие периваскулярные кровоизлияния / small perivascular hemorrhages	2	2	2	1
Головной мозг / Brain	крупные кровоизлияния в вещество мозга / large hemorrhages in the brain		1	3	
	субарахноидальное кровоизлияние / subarachnoid hemorrhage			1	
	отек/набухание головного мозга (ОНГМ) / cerebral edema	2	2		
	менингоэнцефалит / meningoencephalitis			1	
Сердце / Heart	кровоизлияния в эпикард / hemorrhages in the epicardium	1	2	2	1
	инфаркт миокарда / myocardial infarction			2	
	очаговые некрозы / focal necrosis	1	2	2	1
Печень / Liver	крупные некрозы / large necroses	1			
	геморрагический экссудат в пространстве Диссе / hemorrhagic exudate in the perisinusoidal space	1	1	2	
Надпочечники / Adrenals	кровоизлияния / hemorrhages	2	2		

В данном патологоанатомическом заключении мы видим описание четких признаков тромбообразования: очажки некроза миокарда, некроз надпочечников, панкреонекроз, тотальный некроз эпителия извитых канальцев почек, очажки некрозов гепатоцитов. И в то же время отмечены признаки выраженного геморрагического синдрома: подкапсульное кровоизлияние (5–6 мм) с переходом на окологепаточную клетчатку, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияния в ткань надпочечников, поджелудочной железы, печень, миокард и, наконец, тотальная геморрагическая консолидация легочной ткани. Необходимо отметить, что у больного не было никаких клинических кожных признаков нарушения гемостаза.

Мы постарались определить, какие из описанных нами клинических признаков нарушения гемостаза являлись предикторами летального исхода. Для наглядности информации о влиянии каждого независимого предиктора на возникновение летального исхода мы провели расчет отношения шансов OR с 95%-м доверительным интервалом (CI), используя метод логистической регрессии. Данные представлены в порядке убывания силы взаимосвязи (оцененной по величине *p*) в табл. 4.

Такой признак, как легочное кровотечение, всегда ассоциирован с летальным исходом, поэтому расчет OR невозможен. Поступление в стационар ГБУЗ СКИБ в первые 3 дня болезни на 100% ассоциировано с выживанием.

Первое место в табл. 4 занимает острый панкреатит (острая панкреатодисфункция). Проявлениями геморрагического синдрома, создававшими риск летального исхода, были: одновременное сочетание 3 и более геморрагических симптомов, петехиальная сыпь множественной локализации, ЖКК, макрогематурия, постинъекционные гематомы.

Найден тот уровень тромбоцитов («точка отсчета»), при наличии которого OR было максимальным – это $<25 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 2).

Зарегистрированная на протяжении болезни тромбоцитопения только легкой степени ($>100 \times 10^9/\text{л}$) всегда была ассоциирована с выживанием.

Принципиально важно, что клиника нарушений гемостаза при лептоспирозе характеризуется не только признаками геморрагического синдрома, но и симптомами тромбообразования. Эти разнонаправленные процессы зачастую протекают в одно и то же время у одного и того же больного

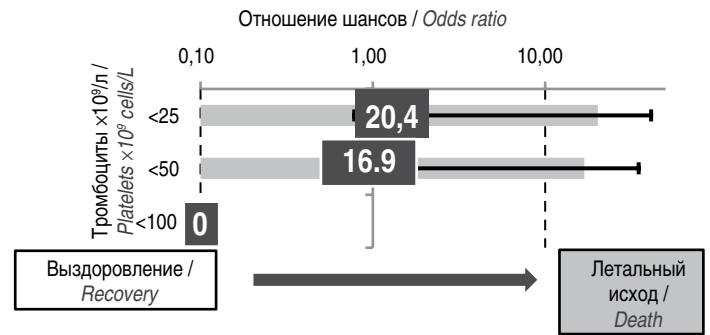


Рис. 2. Отношение шансов регистрации тромбоцитопении разного уровня при летальном исходе.

Fig. 2. Odds ratio for thrombocytopenia of different grades in case of lethal outcome.

лептоспирозом, могут сменять друг друга, реже – встречаются изолированно. Нами описаны кожные проявления тромбозов в виде мраморности и посинения конечностей. Посинение конечностей у больных с летальным исходом сочеталось с лабораторными признаками гиперкоагуляции и СПОН. У этих больных интересным оказался факт статистически значимого низкого уровня билирубина в сравнении с билирубинемией у остальных погибших больных. Небольшой уровень билирубина в сочетании с резким повышением активности трансаминаз при лептоспирозе характерен для множественного тромбоза печеночных сосудов [23]. Еще один показательный признак тромбоза – инфаркт миокарда – выявлен нами у 8,7% погибших больных. Атрибутом современного течения тяжелого лептоспироза стало увеличение доли острых панкреатитов до 40–72% [9, 24]. Очаговый панкреонекроз, вероятно, лежащий в основе острого лептоспирозного панкреатита, является дополнительным характерным признаком тромбообразования. Этот процесс отличается от «классического» острого панкреатита триггерным механизмом. В классическом варианте пусковым фактором служит преждевременная и неадекватная (сверхсильная) активация панкреатических ферментов с дальнейшим токсическим некробиозом панкреатоцитов и запуском синдрома системного воспалительного ответа. При лептоспирозе к панкреонекрозу приводят нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе. Поэтому выраженная амилазная активность в сыворотке крови отмечена нами у всех (100%) обследованных больных с летальным исходом.

Частота выявленных нами клинических проявлений геморрагического синдрома у больных лептоспирозом тяжелого течения (56%) была сопоставима с данными других крупных исследований: [1, 12, 15, 16]. При этом у пациентов, поступивших в ГБУЗ СКИБ позже 7-го дня болезни (в нашем исследовании – 37,3%), уже могли отсутствовать носовые кровотечения и субконъюнктивальная инъекция. У поступивших на 4–5-й неделях заболевания (8%) анамнестическое выявление геморрагических симптомов было существенно затруднено. Таким образом, следует предположить более высокий процент клинических проявлений геморрагического синдрома у больных тяжелым лептоспирозом, чем полученный в настоящем исследовании. Самыми частыми были геморрагические симптомы кожно-слизистой локализации:

Таблица 4. Отношение шансов найти фактор риска при летальном исходе

Предиктор (независимый признак) / Predictor (independent sign) OR [95%CI]	OR [95% CI]
Острый панкреатит (панкреатодисфункция) / Acute pancreatitis (pancreatic dysfunction)	39,31 [16,7–92,52]
Тромбоцитопения $<25 \times 10^9/\text{л}$ / Thrombocytopenia $<25 \times 10^9/\text{L}$	20,4 [8,87–45,3]
3 и более геморрагических симптома / ≥ 3 hemorrhagic symptoms	19,2 [8,53–43,22]
Петехиальная сыпь множественной локализации / Petechial rash in multiple areas	11,38 [5,06–25,59]
ЖКК / Gastrointestinal bleeding	8,57 [3,65–20,13]
Макрогематурия / Gross hematuria	5,19 [1,9–14,0]
Постинъекционные гематомы / Postinjection hematomas	4,21 [1,95–9,09]

петехиальная сыпь на коже, субконъюнктивальные кровоизлияния, постинъекционные гематомы, геморрагический герпес типичной кожной локализации. Носовые кровотечения и субконъюнктивальные кровоизлияния описаны нами реже, чем у других авторов [5, 18].

Такой гематомно-петехиальный характер кожно-слизистых проявлений геморрагического синдрома при лептоспирозе отмечался многими авторами [1, 2, 5, 12, 15, 16], он же считается характерным для сепсиса [25, 26].

Утратил свою фатальную роль септический шок. Даже развившееся у 17% больных кровоизлияние в надпочечники не привело к рефрактерному шоку. На эту особенность современного танатогенеза лептоспироза указала Авдеева М.Г. и соавт. (2015) [5]. Кровоизлияния в паранефральную клетчатку и мозговое вещество почек являлись характерным патологоанатомическим признаком лептоспироза. В нашем исследовании у погибших больных этот симптом отмечен в 52% случаев. А вот тяжелое тромботическое поражение почек в виде кортикального некроза встречалось реже (13%). Учитывая увеличение в последнее время доли умерших пациентов на более поздних сроках от начала болезни (на 3–10 неделях), нами зарегистрированы признаки нарушений гемостаза, очень редко описываемые ранее. Это крупные кровоизлияния в вещество мозга и субарахноидальные кровоизлияния (22%); кровоизлияния в эпикард (26%) и инфаркты миокарда (8,7%); очаговые некрозы печени с геморрагическим экссудатом в пространстве Диссе (43%). Геморрагический отек легких и SPHS стали основной причиной смерти больных лептоспирозом на первой-второй неделе болезни. Мы выявили геморрагические изменения в легких у 74% больных. Особого внимания последние годы заслуживает легочное кровотечение, всегда ассоциированное с летальным исходом в нашем исследовании. По данным разных авторов, летальность при остром легочном геморрагическом синдроме (SPHS) без применения в лечении экстракорпоральной мембранной оксигенации достигает 74% [1, 10, 12, 17]. По нашим наблюдениям, SPHS в виде массивного легочного кровотечения манифестировал на 2–5-е сутки заболевания у мужчин молодого возраста, возбудителем являлась *L. Grippotyphosae*. У этих больных зарегистрированы септический шок, острое почечно-печеночное повреждение. Лабораторно выявлены ранняя тромбоцитопения 4-й ст., тяжелая анемия и отсутствие статистически значимых изменений коагуляционных клоттинговых тестов. При вспышках лептоспироза с SPHS в Перу (2005) и Бразилии (2008) показано, что этот синдром не являлся атрибутом иктерогеморрагического лептоспироза, мог протекать без острой почечно-печеночной недостаточности, не сопровождался повышением D-димера [10, 27]. Патогенез тяжелого легочного геморрагического синдрома не вполне ясен. Нам представляется наиболее интересной гипотеза о наличии при лептоспирозе тромботической микроангиопатии за счет дефицита ADAMTS13 [12, 28, 29]. Дефицит, вероятно, вызван вторичным потреблением ADAMTS13 (как при многих тяжелых системных инфекциях), а также может происходить вследствие индуцированного воспалением высвобождения интерлейкина-6 и протеолитического расщепления ADAMTS13 нейтрофилами [30–32].

Заключение

При лептоспирозе тяжелого течения клиника нарушений гемостаза представлена геморрагическим синдромом у 56% больных и симптомами тромбообразования у 72,6% человек. Факторами риска летального исхода являются: 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]). Легочное кровотечение всегда ассоциировано с летальным исходом.

Нарушения гемостаза – основная причина смерти больных лептоспирозом. На первой неделе болезни признаки тромбообразования и геморрагического синдрома больше затрагивают легкие (70%), почки (65,2%) и надпочечники (17,4%). В разгар болезни геморрагический синдром особенно выражен, геморрагические изменения выявляются во всех органах. В более поздний период (3–4-я неделя болезни) преобладают признаки поражения головного мозга в виде кровоизлияний различной степени выраженности (52%), развиваются инфаркты миокарда (8,7%), чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения (22%).

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Городин ВН, Мойсова ДЛ, Бахтина ВА, Зотов СВ. Тренды современного лептоспироза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018;23(2): 93-100. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100
2. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans *Leptospira* and *Leptospirosis*: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387:65-97. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8
3. Мойсова ДЛ, Усатиков СВ, Шкиря ТВ, Городин ВН. Оценка информативности лабораторных тестов для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе. Инфекционные болезни. 2018;16(4):22-33. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33
4. Ayrat F, Djelouadji Z, Raton V, Zilber AL, Gasqui P, Faure E, et al. Hedgehogs and Mustelid Species: Major Carriers of Pathogenic *Leptospira*, a Survey in 28 Animal Species in France. PLoS One. 2016 Sep 28;11(9): e0162549. DOI: 10.1371/journal.pone.0162549
5. Авдеева МГ, Городин ВН, Пронин МГ. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфогенез. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015;20(3):36-46. <https://rucont.ru/efd/389084>
6. Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Подсадная АА. Нарушения гемостаза при лептоспирозе. Инфекционные болезни. 2012;10(3):67-74.
7. Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Подсадная АА. Дифференциальная диагностика коагулопатий при лептоспирозе. Инфекционные болезни. 2015;13(S1):230.

8. Vieira SR, Brauner JS. Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2002;6(3):135-9.
9. Daher Ede F, Brunetta DM, de Silva GB Junior, Puster RA, Patrocínio RM. Pancreatic involvement in fatal human leptospirosis: clinical and histopathological features. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2003;45(6): 307–13
10. Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, Staudacher DL, 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
11. 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
12. Tunjungputri RN, Gasem MH, van der Does W, Sasongko PH, Isbandrio B, Urbanus RT, et al. Platelet dysfunction contributes to bleeding complications in patients with probable leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis 2017;11(9): e0005915. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005915>
13. Заболотских ИБ, Синьков СВ, Лебединский КМ, Буланов АЮ, Ройтман ЕВ. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Анестезиология и реаниматология. 2018;(1-2):58-81. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158
14. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. J Intensive Care. 2019 May 20;7:32. DOI: 10.1186/s40560-019-0387-z
15. Лебедев ВВ, Авдеева МГ, Шубич МГ. Иктерогеморрагический лептоспироз. Краснодар: Советская Кубань; 2001, 208 с.
16. Belyak GM. Prevention of intravascular blood coagulation and its control in treatment of leptospiral patients. Leptospirosis. VII European and IX USSR leptospirosis research conference Moscow, 1990, pp. 17-18.
17. Sathiyakumar V, Shah NP, Niranjana-Azadi A, Tao J, Tsao A, Martin IW, et al. Snowflakes in August: Leptospirosis Hemorrhagic Pneumonitis. Am J Med. 2017 Jan;130(1):e9-e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.07.015
18. Перов ЮЛ, Ходасевич АЛ, Ходасевич ЛС, Воротынцев АН. Клинико-морфологическая характеристика иктерогеморрагического лептоспироза. Архив патологии. 2007;69(6):17-21.
19. Меликян АЛ, Пустовая ЕИ, Цветаева НВ, Абдулкадыров КМ, Лисуков ИА, Грицаев СВ, и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. Гематология и трансфузиология. 2015;60(1):44-56.
20. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):79-87. DOI: 10.1185/03007995.2011.644849
21. Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, Denis CV, Bergmeier W, Mayadas TN, et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. Cell. 2003 Jan 10;112(1): 87-97. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01253-9
22. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. Blood 2009;113(7):1564-73. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178236
23. Еремеева ЛФ, Менщиков ВВ, Заболотских ИБ. Выбор экстракорпоральной терапии с учетом вида коагулопатии при печеночно-почечной недостаточности. Кубанский научный медицинский вестник. 2012;3(132):56-61.
24. Herath NJ, Kamburapola CJ, Agampodi SB. Severe leptospirosis and pancreatitis: A case series from a leptospirosis outbreak in Anuradhapura district, Sri Lanka. BMC Infect Dis. 2016 Nov 7;16(1):644. DOI: 10.1186/s12879-016-2010-4
25. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
26. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S; Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation, Wada H. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. J Intensive Care. 2019 May 20;7:32. DOI: 10.1186/s40560-019-0387-z
27. Marotto PC, Ko AI, Murta-Nascimento C, Seguro AC, Prado RR, Barbosa MC, et al. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. J Infect. 2010 Mar;60(3):218-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.005.
28. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. Am J Hematol. 2013;88(4):337. DOI: 10.1002/ajh.23393
29. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. Balkan Med J. 2013 Dec;30(4):436-8. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.9078
30. Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H, Ragusi MA, Zwaginga JJ. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. Hematology. 2016 Oct; 21(9):549-51. DOI: 10.1080/10245332.2016.1180097
31. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. Blood. 2006;107(2):528–34. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1087
32. Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis. J Thromb Haemost. 2018 Apr;16(4):646-651. DOI: 10.1111/jth.13953

References

1. Gorodin VN, Moysova DL, Bakhtina VA, Zotov SV. Trends of contemporary leptospirosis (review of literature). Epidemiology and Infectious Diseases (Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni). 2018;23(2):93-100. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100 (In Russian).
2. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans *Leptospira* and *Leptospirosis*: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387:65-97. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8
3. Moysova DL, Usatkov SV, Shkirya TV, Gorodin VN. The evaluation of information laboratory tests to diagnose the type of coagulopathy of patients with leptospirosis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2018;16(4):22-33. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33 (In Russian).
4. Ayril F, Djelouadi Z, Raton V, Zilber AL, Gasqui P, Faure E, et al. Hedgehogs and Mustelid Species: Major Carriers of Pathogenic *Leptospira*, a Survey in 28 Animal Species in France. PLoS One. 2016 Sep 28;11(9): e0162549. DOI: 10.1371/journal.pone.0162549
5. Avdeeva MG, Gorodin VN, Pronin MG. Leptospirosis: complications, causes of death and pathomorphogenesis. Epidemiology and Infectious Diseases (Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni). 2015;20(3):36-46. <https://rucont.ru/efd/389084> (In Russian).
6. Moysova DL, Lebedev VV, Podsadnyaya AA. Impairment of haemostasis in leptospirosis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2012;10(3):67-74. (In Russian).
7. Mojsova DL, Lebedev VV, Podsadnyaya AA. Impairment of haemostasis in leptospirosis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2015;13(S1):230. (In Russian).
8. Vieira SR, Brauner JS. Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2002;6(3):135-9.

9. Daher Ede F, Brunetta DM, de Silva GB Junior, Puster RA, Patrocinio RM. Pancreatic involvement in fatal human leptospirosis: clinical and histopathological features. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2003;45(6): 307–13
10. Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, Staudacher DL, 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
11. 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
12. Tunjungputri RN, Gasem MH, van der Does W, Sasongko PH, Isbandrio B, Urbanus RT, et al. Platelet dysfunction contributes to bleeding complications in patients with probable leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(9):e0005915. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005915>
13. Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Lebedinsky KM, Bulanov AY, Roitman EV. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. 2018;(1-2):58-81. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158 (In Russian).
14. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care*. 2019 May 20;7:32. DOI: 10.1186/s40560-019-0387-z
15. Lebedev VV, Avdeeva MG, Shubich MG. Icterohaemorrhagic leptospirosis. *Krasnodar: Sovetskaya Kuban*; 2001, 208 p. (In Russian).
16. Belyak GM. Prevention of intravascular blood coagulation and its control in treatment of leptospiral patients. *Leptospirosis. VII European and IX USSR leptospirosis research conference Moscow, 1990*, pp. 17-18.
17. Sathiyakumar V, Shah NP, Niranjana-Azadi A, Tao J, Tsao A, Martin IW, et al. Snowflakes in August: Leptospirosis Hemorrhagic Pneumonitis. *Am J Med*. 2017 Jan;130(1):e9-e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.07.015
18. Perov YuL, Khodasevich AL, Khodasevich LS, Vorotyntsev AN. Clinicomorphological characteristics of icterohaemorrhagic leptospirosis. *Archive of Pathology (Arkhiv Patologii)*. 2007;69(6):17-21. (In Russian).
19. Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, Abdulkadyrov KM, Lisukov IA, Gritsaev SV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2015;60(1):44-56. (In Russian).
20. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):79-87. DOI: 10.1185/03007995.2011.644849
21. Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, Denis CV, Bergmeier W, Mayadas TN, et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell*. 2003 Jan 10;112(1): 87-97. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01253-9
22. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113(7):1564-73. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178236
23. Yeremeyeva LF, Menshchikov VV, Zabolotskikh IB. Choice extracorporeal therapy for the type of coagulopathy in hepatic-renal failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2012;3(132):56-61. (In Russian).
24. Herath NJ, Kamburapola CJ, Agampodi SB. Severe leptospirosis and pancreatitis: A case series from a leptospirosis outbreak in Anuradhapura district, Sri Lanka. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 7;16(1):644. DOI: 10.1186/s12879-016-2010-4
25. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
26. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S; Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation, Wada H. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care*. 2019 May 20;7:32. DOI: 10.1186/s40560-019-0387-z
27. Marotto PC, Ko AI, Murta-Nascimento C, Seguro AC, Prado RR, Barbosa MC, et al. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. *J Infect*. 2010 Mar;60(3):218-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.005
28. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. *Am J Hematol*. 2013;88(4):337. DOI: 10.1002/ajh.23393
29. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Balkan Med J*. 2013 Dec;30(4):436-8. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.9078
30. Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H, Ragusi MA, Zwaginga JJ. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. *Hematology*. 2016 Oct; 21(9):549-51. DOI: 10.1080/10245332.2016.1180097
31. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107(2):528–34. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1087
32. Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018 Apr;16(4):646-651. DOI: 10.1111/jth.13953

Информация о соавторе:

Городин Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Кубанского государственного медицинского университета
Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204
Телефон: (861) 255-44-23
E-mail: vgorodin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>

Information about co-author:

Vladimir N. Gorodin, MD, PhD, DCS, professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology Kuban State Medical University
Address: 204 Sedin str., Krasnodar, 350015, Russian Federation
Phone: (861) 255-4423
E-mail: vgorodin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>