

Патофізіологічні аспекти коагулопатій при лептоспірозі: сучасний погляд

О.К. Дуда¹, Р.О. Колесник¹, В.В. Сидоренко², О.М. Душак³, І.О. Вовк¹, П.В. Чегусов², Т.В. Дідич³, А.М. Дейнека³, О.В. Марунчак²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 4

³Територіальне медичне об'єднання м. Біла Церква

Незважаючи на майже 130-річні дослідження в питаннях патогенезу лептоспірозу, патофізіологічні особливості коагулопатій залишаються до кінця не з'ясованими. Прийнята раніше септична концепція розвитку захворювання та, як додаток, геморагічний синдром унаслідок ДВЗ все частіше піддається критиці. Тромбоцитопенія при лептоспірозі, напевно, пов'язана із специфічною тромбоцитопатією та підвищеним руйнуванням дефектних білих кров'яних тілець у печінці та селезінці. Достовірних фактів щодо посилення вторинної ланки системи гемостазу, як і активації антикоагуляції, не отримано. Нові дослідження, які враховували б патогенетичні та клінічні особливості лептоспірозу, допоможуть у вирішенні питання підходу до лікування одних із найбільш грізних ускладнень захворювання.

Ключові слова: лептоспіроз, коагулопатія, ДВЗ-синдром, легенева кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, уремія, гостра печінкова недостатність.

Лептоспіроз – зооноз, що має глобальне значення [1]. Інфікування відбувається внаслідок прямого або опосередкованого контакту із сечею інфікованих тварин. Через більш високу стійкість мікроорганізмів у теплих та вологих умовах лептоспіроз здебільшого поширений у тропіках та субтропіках. Однак випадки захворювання реєструють і в зонах із помірним кліматом. За даними ВООЗ, під час епідемічних спалахів захворюваність може перевищувати 100 чоловік на 100 тис. населення на рік. Утім, ця частота, скоріше за все, суттєво занижена через наявність атипичних, стертих та абортних форм [2]. Клінічна картина може варіювати від грипоподібного захворювання до потенційно смертельного із ураженням нирок, печінки, легень, нервової та серцево-судинної систем. Легеневі кровотечі – найбільш тяжкий прояв лептоспірозу людей, інформація про який все частіше поширюється у всьому світі [3]. Інші прояви геморагічного синдрому включають гематурію, геморагічний висип, кровоточивість ясен, крововиливи в місцях ін'єкцій, субарахноїдальні крововиливи та шлунково-кишкові кровотечі. Хоча геморагічний синдром при лептоспірозі був описаний ще Вейлем в 1886 році, його патофізіологію залишається нез'ясованою і донині. Теоретично кровотеча може бути результатом дефекту в первинній системі гемостазу (тромбоцитопенія) або дисбалансу у вторинній, внаслідок підвищеного використання білків згортання (ДВЗ-синдром) чи активації фібринолізу.

Зазвичай інфекційний процес супроводжується активацією каскаду згортання крові, особливо якщо мова йде про грамнегативні бактерії. Клінічні прояви при цьому різняться – від незначних змін лабораторних показників до тяжких тромбогеморагічних синдромів (ДВЗ-синдром, гемолітико-уремічний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, васкуліт) [4]. Однак чи характерні згадані вище синдроми для лептоспірозу?

Васкуліт. Патогномонічними ознаками лептоспірозного васкуліту є пошкодження ендотелію та запальні інфільтрати, що складаються із моноцитів, плазматичних клітин, гістіоцитів та нейтрофілів [5]. Але такі зміни виявляються далеко не завжди і, в більшості випадків, лише в органах-мішенях (нирки, печінка, легені, литкові м'язи та прямі м'язи живота) [6]. Специфічний артеріт коронарних судин описаний лише Перейрою на мавпячій моделі [7]. Слід зазначити, що базальна мембрана судин при лептоспірозі не пошкоджується, класичні тромбоцитарно-фібринові згустки відсутні (рідко відзначаються моноцитарно-, нейтрофільно- або лімфоцитарно-фібринові), не характерні і геморагічно-некротичні зміни в органах і тканинах [6].

Найбільш частими проявами геморагічного синдрому на розтині при лептоспірозі є точкові крововиливи. Іноді вони зливні або ж масивні і відзначаються незалежно від наявності висипань на шкірі. Такі зміни зустрічаються лише при жовтяничній формі лептоспірозу, їхня вираженість прямо пропорційна рівню печінкової недостатності та тривалості захворювання [6]. Зміни в печінці характеризуються внутрішньопечінковим холестазом, гіпертрофією та гіперплазією клітин Купфера, поодинокими вогнищами некрозу [7].

При септичних процесах унаслідок ураження судинної стінки втрачаються антикоагулянтні властивості ендотеліоцитів, виділяються тканинний фактор, фактор фон Віллебранда та прозапальні цитокіни. У дослідженні на експериментальній тваринній моделі при лептоспірозі встановлений високий рівень тромбомодуліну. Автори стверджують, що рівень розчинного тромбомодуліну слід вважати маркером ураження ендотелію [8].

При додаванні інтактних лептоспір або лептоспірознних пептидогліканів у культуру ендотеліальних клітин людини активується адгезія нейтрофілів, що нагадує дію ліпополісахаридів грамнегативних бактерій [9]. Повне секвенування геному вірулентних сероварів лептоспір установило наявність в них генів, що кодують колагенази. Дослідники припускають, що ферментне пошкодження базальної мембрани судин може призводити до посилення коагуляції при лептоспірозі [10].

ДВЗ-синдром. Активація каскаду згортання крові призводить до капілярних тромбозів із тенденцією до макросудинних кровотеч через виснаження системи гемостазу (тромбоцитопенія та дефіцит білкових факторів згортання). Відкладення фібрину на судинній стінці є наслідком «оголення» базальної мембрани судин (руйнації ендотеліоцитів), активації тканинного фактора та, опосередковано, утворення тромбіну і одночасного пригнічення антикоагулянтних механізмів (зокрема системи протеїну С). Високий рівень інгібітору активатора плазміногену та прозапальні цитокіни спричиняють підвищення рівня відкладення фібрину [11].

В експерименті на тваринних моделях (морських свинках [12] та собаках) деякі дослідники виявили докази наяв-

ності ДВЗ-синдрому при лептоспірозі [13]. Інші ж дослідники такі зміни заперечують [8]. На жаль, клінічних досліджень, у яких би вивчали розвиток ДВЗ-синдрому у людей при лептоспірозі, не проводили. Достеменно є лише той факт, що рівень фібриногену в плазмі крові при лептоспірозі значно підвищується і нормалізується лише через 2–4 тиж. При ДВЗ-синдромі концентрація фібриногену знижена за рахунок посиленого використання. Одні дослідники пов'язують таку невідповідність тяжким пошкодженням тканин та ендотелію судин [14], другі – компенсаторними механізмами печінки [7], треті – відображенням специфічності фібриногену як білка гострої фази запалення [15]. Однак, аналізуючи патогенез лептоспірозу, перші два варіанти можна відкинути: по-перше, при лептоспірозі організм порушення практично не виражені на відміну від функціональних; по-друге, компенсаторні механізми в печінці при більшості захворювань, що супроводжуються ДВЗ-синдромом, значно вираженіші, однак рівень фібриногену залишається низьким.

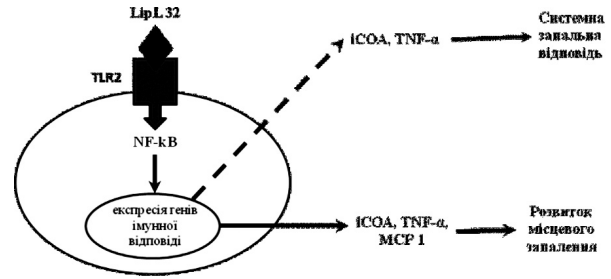
Тромбоцитопенія та тромбоцитопатія. Порушення ланки первинного гемостазу є проявом багатьох інфекційних захворювань. Тромбоцитопенія при лептоспірозі розвивається у більшості випадків та характерна як для жовтяничних, так і для безжовтяничних форм. Незважаючи на велику кількість досліджень патогенез цього прояву захворювання достеменно не з'ясований. На сьогодні розглядається декілька основних теорій – зниження тромбоцитів, підвищене використання тромбоцитів, автоімунне пошкодження, тромбоцитопатія та їхнє поєднання.

Деякі автори припускають, що лептоспіри виділяють токсини, які пригнічують кістковий мозок [16], інші ж не виключають такої можливості [17]. В одному з досліджень вивчали можливість збільшення використання тромбоцитів внаслідок ДВЗ-синдрому. На основі лабораторних показників не було знайдено жодних причинно-наслідкових зв'язків [18]. Також було висловлено припущення, що тромбоцитопенія розвивається внаслідок автоімунних процесів. Були отримані деякі докази імуноопосередкованого руйнування тромбоцитів – виявлені високі титри адгезованих на поверхні білих кров'яних тілець імуноглобулінів та фактора комплементу C3d, також відзначали позитивну динаміку при введенні метилпреднізолону та гідрокортизону [19]. Однак антитіла до тромбоцитів так і не були визначені.

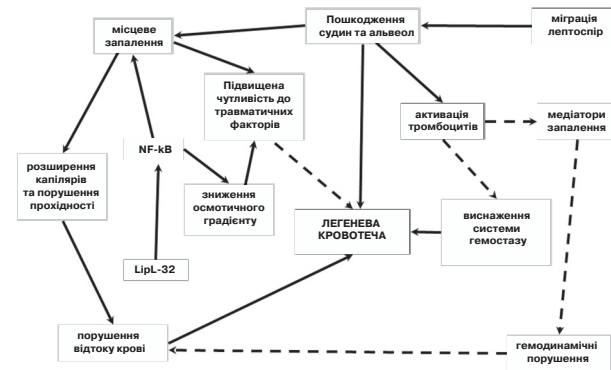
Не слід забувати і про постійний прояв як жовтяничної, так і безжовтяничної форм лептоспірозу – уремії. Унаслідок підвищеної осмотичності плазми крові відбувається набрякання тромбоцитів (специфічна тромбоцитопатія) та підвищене їх руйнування в печінці та селезінці. Підтвердженням цього є підвищення кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку та швидке відновлення концентрації тромбоцитів при зменшенні проявів ниркової недостатності.

Вторинний гемостаз. Під час стимуляції клітин крові *in vitro* вірулентними та невірулентними штамами *L. interrogans* вимірювали час рекальцифікації плазми. Виявлена значна різниця в ступені індукції між патогенними та непатогенними штамами. Під час інкубації патогенними штамами відзначали значне скорочення часу згортання крові. На основі отриманих даних автори прийшли до висновку, що активація мононуклеарних клітин вірулентними лептоспірами призводить до посиленого вироблення тканинного фактора і відповідно прокоагулянтної активності [20]. В експерименті на моделі морських свинок після інокуляції лептоспірами спостерігалася тенденція до зниження ТАТ-комплексів (тромбін–антитромбін), що, навпаки, свідчить про зниження прокоагулянтної активності [8].

При грамнегативному сепсисі циркулюючі ендотоксини (ліпополісахариди – ЛПС) відіграють ключову роль в акти-



Мал. 1. Механізм виділення прозапальних цитокінів при лептоспірозі (Daher de Francesco, 2010, із додатками авторів): LipL32 – лептоспірозний ліпопротеїн 32; TLR2 – Toll-подібний рецептор другого типу; NF-kB – ядерний фактор «каппа-бі»; iCOA, TNF-α – індуцибельна син таза оксиду азоту; TNFα – фактор некрозу пухлин-α; MCP1 – білок хемотаксису моноцитів першого типу



Мал. 2. Патогенез легеневої кровотечі при лептоспірозі: LipL-32 – лептоспірозний ліпопротеїн 32; NF-kB – ядерний фактор каппа-бі. —> – вплив фактора доведений; - - -> – вплив фактора дискусатбельний

вації коагуляції шляхом стимуляції вироблення тканинного фактора. Лептоспірні ЛПС за структурними, хімічними та імунологічними характеристиками схожі на бактеріальні. Однак більшість спроб відтворити клініку лептоспірозу на експериментальних тваринах шляхом уведення ЛПС або убитих збудників зазнали невдачі [14]. Лише в одному дослідженні введення великих доз ЛПС спричинило кровотечі у мишей [21].

Під час дослідження патогенних лептоспір *in vitro* виявлено їхню здатність виробляти речовини, які за хімічною структурою подібні до фактора Віллебранда. Автори припускають можливість посилення коагуляції внаслідок їхньої продукції мікроорганізмами [10]. Однак, як свідчить практика, здебільшого подібні за структурою речовини мають абсолютно протилежну дію, особливо якщо це стосується бактерій.

Система антикоагуляції. Умовно систему антикоагуляції можна розділити на три підсистеми. Перша з них – система активованого протеїну С (APC), що є інгібітором каскаду згортання та діє сумісно із білком S. APC є не тільки антикоагулянтом, а й ферментом, що модулює запальний процес шляхом взаємодії із активованими рецепторами протеази (PARs) або ендотеліальними рецепторами протеїну С (EPCR). Прозапальні цитокіни знижують клітинну експресію кофакторів тромбомодуліну та EPCR, послаблюючи антикоагулянтну систему. У пацієнтів із тяжкими формами

Патогенетичні особливості основних захворювань та синдромів, що супроводжуються кровотечами, порівняно із лептоспірозом

Прояв захворювання	Коагулопатія при лептоспірозі	ДВЗ-синдром	Гемофілія	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Гемолітико-уремічний синдром	Коагулопатія при гострому вірусному гепатиті
Васкуліт	Найбільш вірогідно, внаслідок місцевої запальної реакції та хемотаксису лімфоцитів, моноцитів та нейтрофілів	Пряма пошкоджувальна дія мікроорганізмів та оголення базальної мембрани судин	Не характерний	Не характерний	При інфекційній етіології – інфікування бактеріями, що продукують веротоксин, внаслідок чого виникає специфічне аутоімунне ураження; при спадковому ГУС – генетично-зумовлене аутоімунне пошкодження	Не характерний
Тромбоцитопенія та тромбоцитопатія	Найбільш вірогідно, внаслідок уремічного синдрому	Підвищене використання	Не характерні	Аутоімунне ураження	Підвищене використання на пізніх стадіях ниркової недостатності внаслідок уремічного синдрому	Не характерні
Легенева кровотеча	Порушення роботи іонних насосів в альвеолоцитах, гемодинамічних порушень та, можливо, прямої пошкоджувальної дії лептоспір	Виснаження системи коагуляції	Травматичне ушкодження	Не характерна	Аутоімунне ураження легневих судин; при пневмококовій етіології – декструктивне запалення легень	Не характерна
Шлунково-кишкова кровотеча	Найбільш вірогідно, внаслідок гіпокоагуляції, на фоні гострої печінкової недостатності та хронічних захворювань органів ТТ	Виснаження системи коагуляції	Травматичне ушкодження	Не характерна	При інфекційній етіології – пряма пошкоджувальна дія мікроорганізмів	Гіпокоагуляція внаслідок гострої печінкової недостатності

лептоспірозу виявляють підвищену концентрацію антифосфоліпідних антитіл, які опосередковано, через ураження ендотелію, інгібують систему протеїну С [15]. Другою та третьою підсистемами антикоагуляції є антитромбін та інгібітор тканинного фактора (TFPI). Роль цих підсистем у патогенезі лептоспірозу не вивчалася.

Фібриноліз. Під час інфекційних захворювань, для яких характерним є розвиток ДВЗ-синдрому, активація системи коагуляції змінюється фібринолізом. Унаслідок підвищення рівнів тканинного активатора плазміногену (tPA) та урокіназного активатора плазміногену (uPA) зростає рівень інгібітору активатора плазміногену-I (PAI-I). Ступінь підвищення концентрації системного PAI-I є чутливим показником для визначення стадії виснаження при ДВЗ-синдромі. Однак при лептоспірозі підвищується лише рівень продуктів деградації фібрину, рівень же PAI-I залишається у межах норми [15].

Запальна реакція організму на проникнення лептоспір. Цитокіни, що виділяються внаслідок дії патогенного фактора, відіграють важливу роль в активації каскаду згортання крові. Основною ланкою в патогенезі викиду цитокінів є пошкодження поверхні судин ЛПС і, як наслідок, формування

генералізованої імунної відповіді. Такий механізм характерний для всіх септичних процесів.

У структуру клітинної стінки лептоспір входить більш як 260 мембрано-асоційованих білків. Однак для більшості з них роль у патогенезі лептоспірозу ще необхідно з'ясувати [22]. Найбільший інтерес привертають LipL32 та LipL21, позаяк вони є спільними для усіх видів патогенних лептоспір [23]. На відміну від ЛПС грамнегативних бактерій, патогенна дія яких заснована на взаємодії з Toll-подібними рецепторами четвертого типу (TLR-4), ЛПС лептоспір та LipL32 зазвичай взаємодіють із TLR-2 та CD-14. Через TLR-4 реалізується захисний механізм макроорганізму, що запобігає зараженню [25].

В експерименті на здорових добровольцях введення фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) спричинило активацію системи коагуляції шляхом тканинного фактора [26]. Наслідком взаємодії ліпопротеїнів лептоспір із TLR-2 є активація нуклеарного фактора каппа-бі (NF-kb) та виділення прозапальних цитокінів (мал. 1) [27]. In vitro вивільнення TNF- α із мононуклеарних клітин залежить від концентрації пептидогліканів клітинної стінки лептоспір [28]. У хворих на лептоспіроз підвищення концентрації TNF- α чітко корелює із тяжкістю захворювання та смертністю [29].

Патологоанатомічні особливості основних захворювань та синдромів, що супроводжуються кровотечами, порівняно із лептоспірозом

Прояв захворювання	Коагулопатія при лептоспірозі	ДВЗ-синдром	Гемофілія	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Гемолітико-уремічний синдром	Коагулопатія при гострому вірусному гепатиті
<i>Тромбози</i>						
Частота виникнення та характеристика	Класичні тромбоцитарно-фібринові тромби не характерні; відзначаються лімфоцитарно-, моноцитарно-, нейтрофільно-фібринові тромби в органах мішенях	Характерні класичні тромбоцитарно-фібринові мікротромбози в мікроциркуляторному руслі	Не характерні	Не характерні	Характерні класичні тромбоцитарно-фібринові мікротромбози в мікроциркуляторному руслі	Не характерні
<i>Васкуліт</i>						
Частота виникнення	Не характерний	Панваскуліт є проявом захворювання	Не характерний	Не характерний	Панваскуліт є проявом пізньої стадії захворювання, васкуліт ниркових артерій – перший прояв захворювання	Не характерний
<i>Крововиливи</i>						
Характер та частота виникнення	Розвиваються при жовтяничній формі; вираженість залежить від дня захворювання (у перші 7–4 днів характерні точкові крововиливи, після третього тижня – зливні крововиливи) та тяжкості печінкової недостатності	Залежить від стадії захворювання – від точкових крововиливів до профузних кровотеч	Розвиваються завжди, зазвичай профузні	Розвиваються завжди, зазвичай зливні	Розвиваються завжди, зазвичай точкові	Розвиваються рідко, залежать від ступеня печінкової недостатності
Органи-мішені	Зазвичай печінка, нирки, литкові м'язи та прямі м'язи живота; іноді легені, менінгеальні оболонки, підшлункова залоза, селезінка, слизова оболонка кишечника	Характерні в усіх органах і тканинах	Характерні в усіх органах і тканинах	Характерні в усіх органах і тканинах	Найчастіше в слизову оболонку кишечника	Найчастіше печінка та селезінка; іноді підшлункова залоза, слизова оболонка кишечника
<i>Некротичні вогнища</i>						
Частота виникнення та органи-мішені	Розвиваються в більшості випадків; при безжовтяничній формі локалізуються у нирках, іноді в литкових м'язах та прямих м'язах живота, при жовтяничній – у печінці та нирках; рідко – у литкових м'язах та прямих м'язах живота; вкрай рідко – у підшлунковій залозі та селезінці	Розвиваються завжди у всіх органах та системах	Не характерні	Не характерні	Розвиваються завжди, зазвичай в нирках, слизовій оболонці кишечника, іноді в міокарді, рідко – в інших органах і системах	Розвиваються завжди в печінці

Легенева кровотеча при лептоспірозі, на відміну від інших геморагічних ускладнень, розвивається незалежно від форми захворювання, характеризується фульмінантним перебігом та специфічним патогенезом (мал. 2).

Дискусія. Ураховуючи викладене вище, патогенез коагулопатії при лептоспірозі вирізняється дискусабельністю та багатофакторністю. Розглянуті дослідження свідчать, що при лептоспірозі, як і при інших інфекційних захворюваннях, схильність до кровотеч є результатом дисбалансу в сис-

темі гемостазу. Хоча до кінця її не зрозуміло, через що цей дисбаланс виникає. Підсумовуючи розділ, наводимо порівняльну таблицю основних захворювань та синдромів, що супроводжуються геморагіями із коагулопатією при лептоспірозі (табл. 1–4).

Особливості патогенезу лептоспірозу. Як свідчать нещодавні дослідження, для проникнення в макроорганізм лептоспірам необхідні три фактори – кальцій, гепарансульфат або гепарин та фібриноген [30–31]. Усі ці речовини є складо-

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Таблица 3

Клінічні особливості основних захворювань та синдромів, що супроводжуються кровотечами, порівняно із лептоспірозом

Прояв захворювання	Коагулопатія при лептоспірозі	ДВЗ-синдром	Гемофілія	Тромботична тромбозопенічна пурпура	Гемолітико-уремічний синдром	Коагулопатія при гострому вірусному гепатиті
<i>Екзантема, енантема</i>						
Крововиливи в місцях ін'єкцій	Характерні для жовтяничної та безжовтяничної (на фоні вираженої тромбоцитопенії) форми	Характерні на стадії гіпокоагуляції та виснаження	Характерні	Характерні	Розвиваються на фоні тяжкої тромбоцитопенії	Характерні для пізніх стадій печінкової недостатності
Петехії	Спостерігаються рідко при жовтяничних формах	Спостерігаються завжди	Спостерігаються у місцях травматичного ушкодження	Характерні	Спостерігаються рідко, на фоні тромбоцитопенії	Характерні для пізніх стадій печінкової недостатності
Екхімози	Спостерігаються вкрай рідко при жовтяничних формах	Спостерігаються на стадії виснаження коагуляції	Спостерігаються в місцях травматичного ушкодження	Характерні	Не характерні	Спостерігаються вкрай рідко при критичній печінковій недостатності
<i>Легенева кровотеча</i>						
Частота виникнення	Розвивається фульмінантно при жовтяничних та безжовтяничних формах на ранніх стадіях захворювання	Розвивається на стадії виснаження коагуляції	Розвивається лише на фоні травматичних ушкоджень	Не характерна	Розвивається вкрай рідко на фоні тяжкого васкуліту	Не характерна
Зв'язок із недостатністю органів та систем	Пов'язують із тяжкістю ниркової недостатності та гіперкаліємією	Не характерний	Не характерний	Не характерний	Не характерний	Не характерний
Преморбідний фон	Значно частіше розвивається у зав'язятих курців	Частіше розвивається на фоні хронічної легеневої патології	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі
<i>Шлунково-кишкові кровотечі</i>						
Частота виникнення	Розвиваються рідко	Характерні	Не характерні	Не характерні	Розвиваються в більшості випадків, є першим проявом при інфекційній етіології захворювання	Розвиваються рідко
Зв'язок із недостатністю органів та систем	Виникають лише при жовтяничній формі захворювання, на фоні тяжкої печінкової недостатності	Не характерний	Не характерний	Не характерний	Не характерний	На фоні критичної печінкової недостатності
Преморбідний фон	Значно частіше виникають на фоні хронічного зловживання алкоголю та інших токсичних уражень печінки	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі	Не відіграє ролі	Значно частіше виникають на фоні хронічного зловживання алкоголю та інших токсичних уражень печінки
<i>Крововиливи в склери, кровоточивість ясен, носові кровотечі</i>						
Частота виникнення	Розвиваються при жовтяничних формах захворювання і є предикторами наростання печінкової недостатності та ризику виникнення шлунково-кишкових кровотеч	Розвиваються часто	Постійна ознака захворювання	Розвиваються часто, характерний корелятивний зв'язок із тяжкістю тромбоцитопенії	Не характерні	Розвиваються рідко і є предикторами наростання печінкової недостатності та ризику виникнення шлунково-кишкових кровотеч

Лабораторні показники при основних захворюваннях та синдромах, що супроводжуються кровотечами, порівняно із лептоспірозом

Показник	Коагулопатія при лептоспірозі	ДВЗ-синдром	Гемофілія	Тромбоцитопенічна пурпура	Гемолітико-уремічний синдром	Коагулопатія при гострому вірусному гепатиті
Тромбоцити	Знижені на ранніх стадіях захворювання	Нормальний рівень або незначно знижений на ранніх стадіях, значно знижений на стадії виснаження	Нормальна кількість	Знижений рівень, на пізніх стадіях – значно знижений, аж до атромбоцитемії	На ранніх стадіях нормальний рівень, у подальшому – знижений	Нормальна кількість
Антитромбоцитарні антитіла	Не знайдені	Відсутні	Відсутні	Високий рівень	Відсутні	Відсутні
ПТІ	Нормальний або незначно знижений	Підвищений на стадії активації коагуляції, знижений на стадії виснаження	Знижений	Нормальний	Нормальний або незначно підвищений	Знижений
Фібриноген	Значно підвищений	Значно знижений	Нормальний	Нормальний	Нормальний або незначно підвищений	Нормальний або незначно знижений
Час кровотечі	При жовтяничній формі – подовжений, при безжовтяничній – нормальний	На стадії активації коагуляції – пришвидшений, на стадії виснаження – значно подовжений	Подовжений	Нормальний	Нормальний або пришвидшений	Подовжений
АЧТЧ	Подовжений	Подовжений	Подовжений	Нормальний	Нормальний	Подовжений
D-димер	Підвищений	Підвищений	Нормальний	Нормальний	Зазвичай підвищений	Нормальний
Фактор VII	Дані відсутні	Нормальний, на стадії виснаження – знижений	Нормальний	Нормальний	Нормальний	При тяжкій печінковій недостатності – знижений
Фактор VIII	Дані відсутні	Нормальний, на стадії виснаження – знижений	Знижений при гемофілії типу А	Нормальний	Нормальний	При тяжкій печінковій недостатності – знижений
Фактор IX	Дані відсутні	Нормальний, на стадії виснаження – знижений	Знижений при гемофілії типу В	Нормальний	Нормальний	При тяжкій печінковій недостатності – знижений
фактор XI	Дані відсутні	Нормальний, на стадії виснаження – знижений	Знижений при гемофілії типу С	Нормальний	Нормальний	При тяжкій печінковій недостатності – знижений
Аутоантитіла	При міокардитах підвищені рівні антифосфоліпідних антитіл	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Високий рівень	відсутні
Протромбінний час	Підвищений	Підвищений	Нормальний	Нормальний	Підвищений	Підвищений

вими системи коагуляції. Специфічні адгезини лептоспір, а саме LigB, утворюють із молекулами гепарину або фібриногену через Ca²⁺-містки своєрідні комплекси [32]. При цьому, скоріш за все, не втрачають рухомості. Таке припущення підтверджує той факт, що додавання в експериментальні моделі лептоспірозу гепарину сприяло не тільки пришвидшенню проникнення в тканини, а й посиленій колонізації [30].

В іншому дослідженні вивчалася залежність експресії білків клітинної стінки лептоспір від осмотичного тиску рідини. Установлено, що при нормальній осмолярності (для крові людини) життєдіяльність мікроорганізмів переважно спрямована на вироблення LigB та Lip32, а при підвищеній – Lip41 та Lip32 [34]. Тобто на стадії зараження «основні зусилля» збудник витрачає на проникнення, колонізацію та посилення осмотичного градієнта в крові (внаслідок ураження нирок). При «виконанні першочергових завдань» підтримується підвищена осмолярність та посилюється розмноження.

Якщо припустити, що зв'язаний із лептоспірами фібриноген лабораторно визначається як і незв'язаний, то стає зрозумілим факт підвищеного його рівня в крові на ранніх стадіях захворювання та нормалізація на 2–4 тиж. А саме, печінка реагує на зниження вільного фібриногену в крові посиленням його виділенням, але на імунній стадії хвороби циркуляція збудника припиняється [33] – і концентрація знижується.

Постійною ознакою лептоспірозу є уремія, що призводить до підвищення осмолярності крові та, як наслідок, перерозподілу швидкості кровотоку в судинах. У нормі швидкість крові більша в центрі, в пристінкових же ділянках вона знижена. Завдяки цьому забезпечується живильна, гемостатична та інші функції крові. Зі збільшенням осмолярності пристінкова швидкість зростає, а центральна знижується. Унаслідок такої зміни тромбоцити як найменші клітини крові «змиваються» в центр судини, і система пер-

винного гемостаза порушується [11]. Як зазначалося раніше, руйнування лептоспірами базальної мембрани судинної стінки більшість дослідників заперечують, фібриноген неактивний через утворення комплексів із лептоспірами, тому й активація вторинного гемостаза малоімовірна.

Однак усі ці етіологічні та патогенетичні особливості на сьогодні є дискусійними. Лише подальші дослідження зможуть підтвердити або спростувати їх.

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на багаторічні дослідження патофізіологія геморагічного синдрому при лептоспірозі залишається нез'ясованою.

Патофизиологические аспекты коагулопатий при лептоспирозе: современный взгляд

А.К. Дуда, Р.А. Колесник, В.В. Сидоренко, Е.Н. Душак, И.О. Вовк, П.В. Чегусов, Т.В. Дидыч, А.М. Дейнека, О.В. Марунчак

Несмотря на почти 130-летние исследования в области патогенеза лептоспироза, патофизиологические особенности коагулопатий остаются до конца не выясненными. Принятая ранее септическая концепция развития заболевания и, как дополнение, геморрагический синдром вследствие ДВС все чаще поддается критике. Тромбоцитопения при лептоспирозе, скорее всего, связана со специфической тромбоцитопатией и повышенным разрушением дефектных белых кровяных телец в печени и селезенке. Достоверных фактов об усилении вторичного звена системы гемостаза, как и активации антикоагуляции, не получено. Новые исследования, которые учитывали бы патогенетические и клинические особенности лептоспироза, помогут в решении вопроса подхода к лечению одних из самых грозных осложнений этого заболевания.

Ключевые слова: лептоспироз, коагулопатия, ДВС-синдром, легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, уремия, острая почечная недостаточность.

2. Найбільш тяжким ускладненням при лептоспірозі у людей є легенева кровотеча, частота повідомлень про яку з кожним роком зростає.

3. Геморагічні прояви лептоспірозу у людей не є проявом ДВЗ-синдрому.

4. Тромбоцитопенія при лептоспірозі, скоріш за все, є проявом тяжкого уремичного синдрому.

5. Преморбідний фон, печінкова (зниження білково-синтезувальної функції) та ниркова (уремічний синдром) недостатність – основні предиктори розвитку геморагічних ускладнень при лептоспірозі.

6. Гепарин та фібриноген – речовини, що спричинюють проникнення та колонізацію лептоспір.

Pathophysiological aspects of coagulopathy with leptospirosis: a modern view

A.K. Duda, R.A. Kolesnik, V.V. Sidorenko, E.N. Dushak, I.O. Vovk, P.V. Chegusov, T.V. Didych, A.M. Dejneka, O.V. Marunchak

Despite nearly 130 years of research in the pathogenesis of leptospirosis, pathophysiological features of coagulopathy are not fully understood. Adopted earlier septic concept of disease and as an addition, hemorrhagic syndrome due to DIC are increasingly susceptible to criticism. Thrombocytopenia in leptospirosis, most likely related to the specific thrombocytopeny and increased destruction of defective white blood cells in the liver and spleen. Reliable facts on strengthening secondary hemostasis as activation of anticoagulation is not received. New studies that take into account the pathogenetic and clinical features of leptospirosis, help in deciding the approach to treatment of some of the most serious complications of this disease.

Key words: leptospirosis, coagulopathy, DIC, pulmonary hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, uremia, acute renal failure.

Сведения об авторах

Дуда Александр Константинович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: duda-doc@yandex.ru

Колесник Роман Александрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: big-papa@ukr.net

Сидоренко Виктор Владимирович – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17. E-mail: kmkl4@health.kiev.ua

Душак Елена Николаевна – Территориальное медицинское объединение г. Белая Церковь, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Карбышева, 12

Вовк Ирина Омельяновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Чегусов Петр Владимирович – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

Дидыч Татьяна Владимировна – Территориальное медицинское объединение г. Белая Церковь, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Карбышева, 12

Дейнека Анатолий Михайлович – Территориальное медицинское объединение г. Белая Церковь, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Карбышева, 12

Марунчак Ольга Владимировна – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vinetz J.M. Leptospirosis. //Current Opinion in Infectious Diseases № 14. – 2001. – P. 527–538.
2. Levett P.N., Branch S.L., Edwards C.N. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados //American Journal of Tropical Medicine and Hygiene № 62. – 2000. – P. 112–114.
3. Wagenaar J.F., de Vries P.J.,

Hartskeerl R.A. Leptospirosis with pulmonary hemorrhage, caused by a new strain of serovar Lai: Langkawi //Journal of Travel Medicine № 11. – 2004. – P. 379–381.
4. van Gorp E.C., Suharti C., ten Cate H. et al. Review: Infectious diseases and coagulation disorders //Journal of Infectious Diseases № 180. – 1999. – P. 176–186.

5. Levett P.N. Leptospirosis //Clinical Microbiology Reviews № 14. – 2001. – P. 296–326.
6. Ходасевич А.В. Патологическая анатомия и патогенез иктерогеморагического лептоспироза: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 18 с.
7. Pereira M.M., Da Silva J.J., Pinto M.A. et al. Experimental lep-

tospirosis in marmoset monkeys (Callithrix jacchus): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis //American Journal of Tropical Medicine and Hygiene № 72. – 2005. – P. 13–20.
8. Yang H.L., Jiang X.C., Zhang X.Y. et al. Thrombocytopenia in the experimental leptospirosis of guinea pig is not related to disseminated intravascular

- coagulation //BMC Infectious Diseases № 6. – 2006. – 19 p.
9. Dobrina A., Nardon E., Vecile E., Cinco M., Patriarca P. Leptospira icterohaemorrhagiae and leptospire peptidoglycans induce endothelial cell adhesiveness for polymorphonuclear leukocytes //Infection and Immunity № 63. – 1995. – P. 2995–2999.
10. Ren S.X., Fu G., Jiang X.G. et al. Unique physiological and pathogenic features of Leptospira interrogans revealed by whole-genome sequencing. Nature № 422. – 2003. – P. 888–893.
11. Черный В.И., Колесников А.Н., Кабанько Т.П. Современные направления в интенсивной терапии и профилактике нарушений гемостаза в медицине критических состояний: практическое руководство. – Донецк, 2006. – 224 с.
12. Pereira da Silva J.J., Netto B.A., Lilebaum W., Alvim M.E., de Oliveira A.V. The hemorrhagic syndrome of leptospirosis an experimental study in guinea pigs //Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical № 28. – 1995. – P. 169–177.
13. Navarro C.E., Kociba G.J. Hemostatic changes in dogs with experimental Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae infection //American Journal of Veterinary Research № 43. – 1982. – P. 904–906.
14. Sitprijia V., Pipatanagul V., Mertowidjojo K., Boonpucknavig V., Boonpucknavig S. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies //Kidney International № 17. – 1980. – P. 827–836.
15. Daher de Francesco E., Oliveira Neto F.H., Ramirez S.M. Evaluation of hemostasis disorders and anticardiolipin antibody in patients with severe leptospirosis //Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo № 44. – 2002. – P. 85–90.
16. Somers C.J., Al-Kindi S., Montague S. et al. Erythroid hypoplasia associated with leptospirosis //Journal of Infection № 47. – 2003. – P. 85–86.
17. Nicodemo A.C., Del N.G., Amato N.V. Thrombocytopenia and leptospirosis //Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo № 32. – 1990. – P. 252–259.
18. Edwards C.N., Nicholson G.D., Hassell T.A., Everard C.O., Callender J. Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation //American Journal of Tropical Medicine and Hygiene № 35. – 1986. – P. 352–354.
19. Davenport A., Rugman F.P., Desmond M.J., Ganta R. Is thrombocytopenia seen in patients with leptospirosis immunologically mediated? //Journal of Clinical Pathology № 42. – 1989. – P. 439–440.
20. Miragliotta G., Fumarola D. In vitro effect of Leptospira icterohaemorrhagiae on human mononuclear leukocytes procoagulant activity: comparison of virulent with nonvirulent strain //Canadian Journal of Comparative Medicine № 47. – 1983. – P. 70–72.
21. Faine S., Adler B., Bolin C., Perolat P. Leptospira and Leptospirosis, 2nd edn. MediSci. – Melbourne, Australia. – 236 p.
22. Nascimento A.L., Ko A.I., Martins E.A. et al. Comparative genomics of two Leptospira interrogans serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis //Journal of Bacteriology № 186. – 2004. – P. 2164–2172.
23. Cullen P.A., Xu X., Matsunaga J. et al. Surfaceome of Leptospira spp. //Infection and Immunity № 73. – 2005. – P. 4853–4863.
24. Werts C., Tapping R.I., Mathison J.C. et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism //Nature Immunology № 2. – 2001. – P. 346–352.
25. Viriyakosol S., Matthias M.A., Swancutt M.A., Kirkland T.N., Vinetz J.M. Toll-like receptor 4 protects against lethal Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae infection and contributes to in vivo control of leptospiral burden //Infection and Immunity № 74. – 2006. – P. 887–895.
26. van Deventer S.J., Buller H.R., ten Cate J.W. et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways //Blood № 76. – 1990. – P. 2520–2526.
27. Daher E. de F., de Abreu K.L., da Silva Junior G.B. Leptospirosis-associated acute kidney injury //J Bras Nefrol № 32 (4). – 2010. – P. 400–407.
28. de Fost M., Hartskeerl R.A., Groenendijk M.R., Van der P.T. Interleukin 12 in part regulates gamma interferon release in human whole blood stimulated with Leptospira interrogans //Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology № 10. – 2003. – P. 332–335.
29. Tajiki H., Salomao R. Association of plasma levels of tumor necrosis factor alpha with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis //Clinical Infectious Diseases № 23. – 1996. – P. 1177–1178.
30. Ching A.T., Favaro R.D. et al. Leptospira interrogans shotgun phage display identified LigB as a reparis-binding protein //J Biochem Biophys Res Commun № 427 (4). – 2012. – P. 774–779.
31. Chov H.A. Multiple activities of LigB potentiate virulence of Leptospira interrogans: inhibition of alternative and classical pathways of complement //PLoS One № 7(7). – 2012: e41566.
32. Lin Y.P., Raman R., Sharma Y., Chang Y.F. Calcium bind to leptospiral immunoglobulin-like protein, LigB, and modulates fibronectin binding //J Biol Chem № 283 (37). – 2008. – P. 25140–25149.
33. Васильева Н.А., Мисула І.П. Сучасні погляди на патогенез ураження нирок при лептоспірозі // Інфекційні хвороби № 2. – 2001. – С. 62–67/
34. Matsunaga J., Sanchez Y., Xu X., Haake D.A. Osmolarity, a key environmental signal controlling expression of leptospiral proteins LigA and LigB and the extracellular release of LigA //J Infect Immun № 73 (1). – 2005. – P. 70–78.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013