

Тбилисский государственный медицинский университет

На правах рукописи

Ломтадзе Майя Лериевна

**Особенности течения висцерального лейшманиоза на современном этапе –
клиника и функционального состояние системы гемостаза.**

14.00.10 – Инфекционные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Тбилиси

2004 г

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней и на базе института медицинской паразитологии и тропической медицины имени С. Вирсаладзе.

Научный руководитель - **Хочава Манана Алексеевна**
Доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты - **Махвиладзе Нино**
Доктор медицинских наук, профессор (14.00.10)
Шенгелая Асмат
Доктор медицинских наук, профессор (14.00.29)

Защита диссертации состоится _____ 2006 г, в _____ часов на заседании №5 диссертационного совета Тбилисского государственного медицинского университета (0177, Тбилиси, проспект Важа-Пшавелы, №33)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (0177, Тбилиси, проспект Важа-Пшавелы, №29)

Автореферат разослан _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор

Т. Чиковани

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: в течение последних нескольких десятилетий большое внимание уделяется повышению уровня протозойных инфекций, в том числе лейшманиозу и контролю над указанной инфекцией связан с определенными трудностями. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2004 г. проблема лейшманиоза актуальна в 88 странах, около 350 миллионов людей принадлежат к группе риска и ежегодно регистрируется 500 000 новых случаев лейшманиоза. По данным этой организации на 2001 г. 1/10 часть населения земли стоит перед угрозой заболевания лейшманиозом, 90% случаев приходится на Бангладеш, Индию, Непал, Судан и Бразилию. В последние годы висцеральный лейшманиоз распространился в новых географических зонах – в Китае, Пакистане, а также он стал проблемой и в Европе.

В Грузии первые случаи висцерального лейшманиоза описан в 1913 году. В последующем это заболевание в нашей стране регистрировалось с большей или меньшей частотой, хотя число случаев по статистическим данным не превышало 20 в год. До 1 января 2005 г. в Грузии зарегистрировано 1839 случаев. Заслуживает внимания тот факт, что с 1996 г. число случаев висцерального лейшманиоза резко увеличилось и за последние 3 года достигло пика (100 и более случаев в год). Такой высокий уровень заболеваемости раньше никогда не был зарегистрирован. Значительно увеличился также ареал распространения лейшманиоза, непривычно возросла также заболеваемость в городе Тбилиси. Участились случаи выявления заболевания в популяции взрослых людей, а также случаи рецидива заболевания.

В Грузии висцеральный лейшманиоз встречается, в основном, в детском возрасте (до 5 лет), протекает тяжело и длительно, встречаются также случаи летального исхода. По данным литературы и нашего клинического материала, больные висцеральным лейшманиозом склонны к кровотечениям, у пациентов довольно часто встречаются носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, иногда гематурия и желудочно-кишечные кровотечения. Частой причиной летального исхода являются генерализованные кровотечения.

Учитывая, что геморрагический синдром представляет серьезную опасность для жизни больных и требует проведения неотложных терапевтических мероприятий, мы сочли необходимым провести исследования его механизма и своевременное выявление этих нарушений.

Таким образом, проблема висцерального лейшманиоза на сегодняшний день очень актуальна, представляет интерес оценка функционального состояния гемостаза при этой патологии, чтобы своевременно провести коррекцию этих нарушений и избежать опасные для жизни возможные осложнения.

Цель и задачи исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения висцерального лейшманиоза на современном этапе, оценка функционального состояния гемостаза и выявление непосредственных причин кровотечения.

Для достижения указанных целей решались следующие задачи:

1. Установление закономерностей клинического течения висцерального лейшманиоза на основании лабораторных показателей у рандомизированно подобранных больных при наблюдении их в динамике и ретроспективном анализе их медицинских карточек.

2. Клинико-лабораторные исследования нарушений гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом в динамике (до и после специфического антилейшманиозного лечения) с использованием тех современных функциональных тестов, которые в настоящее время применяются в мире. Сравнение полученных в результате исследования параметров при среднетяжелых и тяжелых формах.

3. Определение активности антикоагулянта протеина С в плазме больных висцеральным лейшманиозом.

4. Определение в плазме маркеров внутрисосудистой активации системы гемостаза – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибриноген/фибрина – Д-димеров.

5. Разработка рекомендаций для эффективной этиотропной и патогенетической терапии.

Научная новизна работы.

Исследование касается весьма актуальной на сегодняшний день в Грузии патологии – висцерального лейшманиоза, оценка его клинических особенностей на современном этапе.

Впервые в Грузии было исследовано функциональное состояние гемостаза при этой патологии. В работе широко использованы те современные методы, которые используются в мире. В Грузии имеются лишь единичные работы с использованием этих современных методов исследования.

Весьма значителен тот факт, что в мире впервые исследована у больных висцеральным лейшманиозом активность антикоагулянта протеина С. Необходимо исследование растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д димеров при этой патологии, что дает возможность диагностировать ранние стадии синдрома ДВС и предвидеть осложнения.

При висцеральном лейшманиозе данные о функциональном состоянии системы гемостаза малочисленны, особенно у людей и они противоречивы. Единичные подобные исследования проведены на собаках.

Практическая ценность работы.

Изучение клинических особенностей висцерального лейшманиоза на современном этапе дает возможность определить на основе лабораторных показателей закономерность клинического течения, прогноз заболевания и частоту возникновения рецидивов.

Оценка функционального состояния гемостаза при этой патологии дает возможность определить преимущественно какое звено гемостаза повреждается, насколько имеет место активация внутрисосудистого свертывания, что является непосредственной причиной кровотечения и обуславливает ли это развитие синдрома ДВС.

Исследование функционального состояние гемостаза дает возможность прогнозировать ожидаемые осложнения.

Своевременное выявление нарушений гемостаза, особенно при тяжелом течении заболевания, дает возможность провести быструю коррекцию этих нарушений и избежать опасных для жизни осложнений.

Внедрение: Используемые в работе лабораторно- диагностические современные функциональные тесты, которые в настоящее время применяются во всем мире, внедрены в институте лучевой и интервенционной диагностики Академии Наук Грузии, на кафедре детских инфекций ТГМУ и в научно-исследовательском институте паразитологии и тропической медицины им С. Вирсаладзе.

Апробация диссертации.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней Тбилисского государственного университета 18 января 2006г, протокол №8.

Публикации.

На тему диссертации опубликованы 4 научные работы, среди них 3 в реферированных журналах.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа представлена на грузинском языке, на 103 страницах компьютерного текста и содержит: введение и 4 главы:

Глава 1: обзор литературы

Глава 2: материал и методы исследование

Глава 3: результаты исследования и обсуждение

Глава 4: анализ полученных данных, заключение и практические рекомендации. Список литературы содержит 157 источников. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 15 диаграммами, 4 рисунками.

Содержание выполненной работы

Материал и методы исследования

Для оценки клинических особенностей висцерального лейшманиоза в Грузии на современном этапе и функционального состояния системы гемостаза при этой патологии нами в клинике научно-исследовательского института медицинской паразитологии и тропической медицины им С. Вирсаладзе и детской инфекционной клинической больницы был изучен материал последних лет (2000-2004). Методом рандомизации было изучено 269 случаев, среди них 239 больных обратились впервые, у 30 больных развился рецидив.

Дизайн исследования: Исследование описательно-аналитическое, перекрестно-секционное, что дает возможность учитывать наблюдение больных в динамике и ретроспективный анализ медицинских карточек, изучение параметров гемостаза проведено проспективно-когортным методом.

Было обследовано 239 больных, среди которых был 141 пациент мужского пола (59%) и 98 женского пола (41%). При поступлении в больницу состояние 85 (32,6%) больных было оценено как тяжелое, 154 больных (64%) - как среднетяжелое.

Учитывая мнение русских гемостазиологов В.П. Балуды и З.С. Баркагана, что традиционная коагулограмма, которая в течение многих лет используется в диагностической практике, на сегодняшний день не удовлетворяет клиницистов из-за недостаточной точности, низкой чувствительности и повторения значительной части используемых методик. Для оценки функционального состояния гемостаза мы применили те современные методы, которые используются во всем мире.

Исследование параметров гемостаза мы произвели у 45 больных висцеральным лейшманиозом до начала лечения антимономом меглумина (глюкантином) (I этап исследования) и после лечения (с интервалом 20-25 дней) (II этап исследования). Пациенты были подразделены на следующие возрастные группы: до года было 4 ребенка, от 1 до 3 лет - 20 детей, от 3 до 5 лет - 4, от 5 до 14 лет - 5 детей и 12 подростков – старше 14 лет. При поступлении в клинику состояние 25 больных было среднетяжелым (54%), а 20 –тяжелым (46%). 1 больной умер от тяжелого геморрагического синдрома. Для обследования брали 2-3мл крови, что было согласовано с родителями пациентов.

Исследования представляли следующие функциональные тесты гемостаза: абсолютное количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена в плазме, количество растворимого фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибриногена/фибрина - Д-димеров в плазме. Мы также исследовали активность антикоагулянта протеина С в плазме больных висцеральным лейшманиозом.

Исследование плазменного гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена в плазме) выполняли на механическом коагулометре фирмы Nuscomed (Норвегия) с реактивами немецкой фирмы Human. Определение Абсолютного количества тромбоцитов проводили общепринятыми методами, в камере Горяева с использованием фазово-контрастного микроскопа. Определение количества РФМК в плазме проводили при помощи орто-фенантролинового теста по методу Елыкомова Б.А. и Момота А.П. (1987), используя набор реактивов фирмы "Ренам" (Россия). Определение уровня Д-димеров в плазме проводили с помощью набора реактивов "FDP-Slides-direct", выпускаемой фирмой "Bio Merieux Sa" (Франция). Метод основан на способности латексных частиц иммобилизованными на них моноклональными антителами агглютинировать в присутствии Д-димера.

Активность протеина С определяли с помощью хромогенного субстрата оптическим методом с использованием реактивов фирмы "Ренам" (Россия). Метод

основан на способности активированного протеина С оказывать гидролиз хромогенного субстрата.

Показатели гемостаза выражены в Международной классификации СИ.

Кроме указанных исследований больным проводили следующие параклинические обследования: пункция костного мозга, серологические реакции (Непира, тест для определения титра Ig G), общий анализ крови, мочи и кала, тяжелобольным – биохимический анализ крови и функциональные пробы печени.

Обработка полученных данных, статистический анализ и создание иллюстраций проводили с помощью статистической программы SPSS. Достоверными считали отличие, когда вероятность нулевой гипотезы Р было меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторные особенности висцерального лейшманиоза на современном этапе: большинство больных были жители г. Тбилиси – 151 пациент (63%), остальные были из других городов и районов – г. Рустави, Марнеули, Гардабани, Болниси, Сигнаги, Сагареджо, Гурджаани, Тетри цкаро, Дедофлис цкаро, Лагодехи. Единичные случаи были выявлены в городах Кутаиси, Батуми, районах – Карели, Душети, Аспиндза, Мцхета, Ткибули, Сачхере, Зугдиди, Цаленджиха (в указанных местах болезнь не является эндемичной, возможна она занесена из Восточной Грузии, в основном из г. Тбилиси).

Заслуживает внимание тот факт, что раньше висцеральный лейшманиоз в Грузии регистрировался в основном в деревнях, что объяснялось особенностями резервуаров и переносчиков заболевания. Исходя из этого, висцеральный лейшманиоз считался заболеванием аграрной местности. В последний период ситуация кардинально изменилась. Значительное число случаев висцерального лейшманиоза приходится на города.

Среди больных, поступивших в клинику значительную часть составили пациенты мужского пола (59%). Большинство больных были в возрасте от 4,5 до 5 лет – 182 случая (76,2%), хотя число выявленных больных висцеральным лейшманиозом возросло и среди взрослых (28 больных – 11,7%).

Что касается времени от начала возникновения заболевания до поступления в стационар, то большинство больных поступили в стационар с интервалом от 10 дней до 1 месяца (38,5%). Надо отметить, что, диагноз висцерального лейшманиоза был поставлен через 1 месяц после начала заболевания и было начато его специфическое лечение более чем у половины больных, среди них у 33 больных (13,7%) через 3 месяца. В материал были включены также позднее обращение, когда длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 2 лет (17 больных – 7%), это были в основном больные из районов (таблица 1)

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и длительности заболевания

	пол		возраст					Время от начала заболевания до поступления к клинику					
	Мужчины	женщины	До 1 года	От 1 до 3 лет	От 3 до 5 лет	От 5 до 14 лет	Старше 14 лет	До 1 месяцев	От 1 до 2 месяцев	От 2 до 3 месяцев	От 3 до 6 месяцев	От 6 мес. до 1 года	Свыше 1 года
Абс. число	141	98	41	113	28	29	18	92	78	36	16	12	5
%	59	41	17,2	47,3	11,7	12,1	8,8	38,5	32,6	15,2	6,7	5,0	2,0

По анамнестическим данным, в 156 случаях начало заболевания было острым (65,4%), в 7 случаях - подострым (3%), в 77 случаев – постепенным (32,2%). Большая часть поступивших в клинику больных находилась в тяжелом состоянии. Между тяжестью заболевания, возрастом больных и длительностью заболевания отмечалась положительная корреляционная связь ($P < 0,01$).

Паразитологическое подтверждение диагноза с обнаружением возбудителя болезни в костном мозге было проведено у 220 больных (92%), у остальных 19 больных диагноз был поставлен посредством пробного антилейшманиозного лечения с учетом положительных серологических реакций.

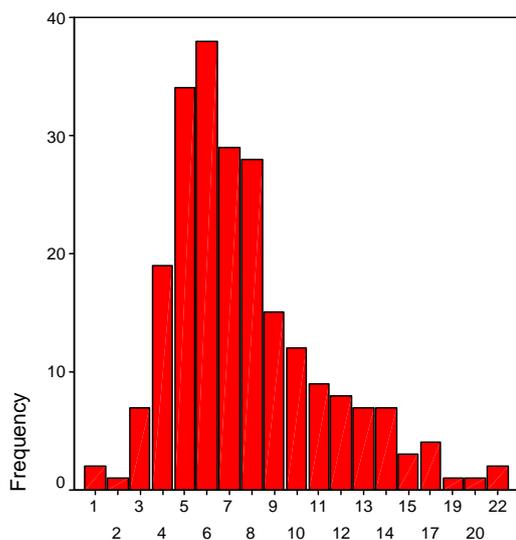
У больных висцеральным лейшманиозом отмечалась в разной степени выраженность бледность кожных покровов, что соответствовало степени анемии. В тяжелых случаях кожные покровы имели бледно-серый (с землистым оттенком) цвет, что соответствовало представленному в литературе описанию болезни.

Описанное в последние годы в литературе у больных висцеральным лейшманиозом изменение волос и ресниц, встречается в меньшей степени. Возможно, это объясняется своевременным обращением больных в клинику для диагностики и лечения. Также не были выявлены патологические изменения со стороны кожных покровов (пиодермия, фурункулез). Увеличение периферических лимфатических узлов отмечалось у 62 больных (26%), в основном у детей в возрасте до 5 лет при запоздалой госпитализации.

При изучении массы тела у детей больных висцеральным лейшманиозом оказалось, что у значительного числа больных имеется дефицит веса (72%). У 24 детей масса тела была значительно снижена (11,3%), 4 из них были кахексичны, один из которых умер. Нарушения пищеварения находятся в положительной корреляционной связи с тяжестью заболевания ($P < 0,01$), с возрастом больных ($P < 0,05$) и длительностью заболевания ($P < 0,01$).

Повышение температуры отмечалось почти у всех больных при поступлении в клинику (98%), в основном до 39-40°C. У 97 больных (40,8%) отмечался подъем температуры несколько раз в течение дня, так называемые “свечи Роджерса”, что типично для висцерального лейшманиоза. Нормализация температуры была достигнута у всех больных при специфическом антилейшманиозном лечении, но в разные сроки, в основном, в течение 6-8 дней (40%). Удлинение времени нормализации температуры было связано с сопутствующими заболеваниями, а также с персистенцией заболевания и ее тяжестью (диаграмма 1)

Диаграмма 1. Нормализация температуры при специфическом антилейшманиозном лечении.



Нормализация температуры

Гепатоспленомегалия, что типично при висцеральном лейшманиозе, была выявлена у абсолютного большинства больных (99,6%). Выраженность спленомегалии была больше, чем гепатомегалии. Выраженность гепатоспленомегалии находилась в положительной корреляционной связи с длительностью заболевания ($P < 0,01$) и ее тяжестью ($P < 0,05$). В результате лечения выраженность гепатоспленомегалии значительно уменьшилась ($P < 0,01$), но полной нормализации размеров печени и селезенки у большинства больных не происходило (таблица 2).

Таблица 2. Состояние печени и селезенки у больных до и после лечения.

		печень		селезенка	
		При поступлении в клинику	При выписке	При поступлении в клинику	При выписке
Не прощупывается		1.(0,4%)	49 (20,8%)	1 (0,4%)	22 (9,5%)
увеличено	1-2 см	58.(24,2%)	138 (58,7%)	6 (2,4%)	99 (42%)
	3-4 см	160 (67%)	47 (20%)	62 (26%)	96 (40,8%)
	5-6 см	20 (8,4%)	1 (0,4%)	112 (47%)	16 (6,8%)
	>6 см	-	-	58 (24,2%)	2(0,9%)
	Общее число	239	235	239	235

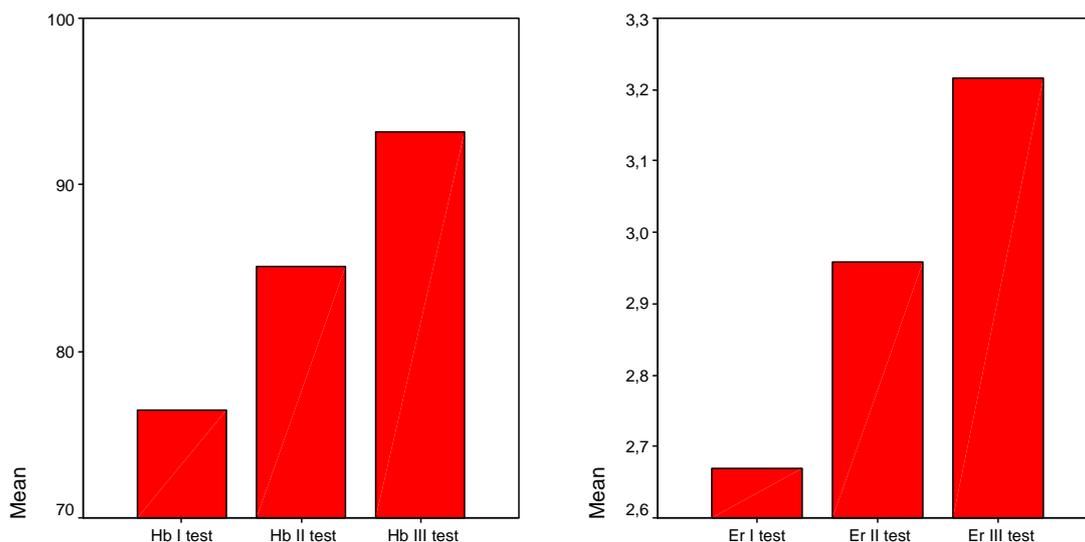
Размеры печени и селезенки очень поздно возвращались к норме (обследование в динамике проводилось после выписки из клинику на 20-й день и, в случае необходимости, позже).

Исходя из того, что при висцеральном лейшманиозе отмечается лейкопения, гранулоцитопения и понижение иммунореактивности организма, выявление интеркуррентных заболеваний при этой патологии довольно часто. На нашем материале мы наблюдали наиболее часто кишечные инфекции (35%) и инфекции верхних дыхательных путей (45,4%). Туберкулезная инфекция была описана в одном случае. Сочетание трехдневной малярии и висцерального лейшманиоза отмечалось в двух случаях.

Сопутствующие заболевания утяжеляют течение и прогноз лейшманиоза и могут стать также причиной летального исхода. Поэтому необходимо проведение своевременного и правильного лечения, особенно тогда, когда преморбидный фон больных тяжелый.

Глубокие изменения наблюдаются в крови: при поступлении в клинику у всех больных отмечалась анемия разной тяжести (гипо или нормохромная): тяжелая форма – у 72 больных (27%), средней тяжести – у 122 (45,7%), легкой степени – у 72 больных (26,9%). Степень тяжести анемии находилась в обратной корреляционной связи с тяжестью заболевания ($P < 0,01$), с длительность заболевания ($P < 0,05$) и в прямой корреляционной связи с возрастом больных ($P < 0,01$). В процессе лечения показатели гемоглобина и эритроцитов значительно улучшались ($P < 0,01$), диаграмма 2.

Диаграмма 2. Изменение показателей гемоглобина и эритроцитов в динамике - при поступлении в клинику (I), на VIII-X день (II) и после окончания полного курса лечения (III).



У большинства больных отмечалось снижение количества лейкоцитов (84,5%), нейтропения, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия, повышение СОЭ. Резко отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Относительно высокий лейкоцитоз отмечался у больных в возрасте до 1 года, что характерно для этого возраста. С возрастом возрастала степень лейкопении. Между количеством лейкоцитов, возрастом больных и длительностью заболевания отмечалась отрицательная корреляционная связь ($P < 0,01$). В процессе лечения состояние значительно улучшилось, но редко достигало нормы при выписке из клиники ($P < 0,01$).

Биохимическое обследование крови было проведено у 27 больных (11,3%), в основном тяжелобольных, среди них нормальный уровень белка отмечался у 19 больных (70,3%), гипопротейнемия – у 8 больных (29,7%). У обследованных больных отмечалась диспротеинемия, гипоальбуминемия выявлена у 24 больных (88,9%). Из глобулиновой фракции отмечалось в основном повышение α_1 и δ фракции.

Функциональное состояние печени определялось традиционно – определялись индикаторные ферменты (аланин. и аспартатаминотрансферазы). Функциональное состояние печени изучено у 18 тяжелобольных, из них у 12 больных (66,7%) АЛТ и АСТ были в норме, у 6 отмечалось их повышение (33,4%).

У больных с отеками отмечалось повышение в крови креатинина.

Обмен микроэлементов был изучен у 17 тяжелобольных, из них у 13 (76,5%) отмечалась гипокалиемия, у 2 – гипонатриемия (11,8%), у 15 – гипокальциемия (88%).

Специфическое (антилейшманиозное) лечение было проведено глюкантимоном (меглумин антимионатом), кроме 3 случаев. У одного больного, у которого диагноз был поставлен в Санкт-Петербурге, было проведено 20-дневное лечение амфотерицином В, в последствии у него развился рецидив и проводилось лечение глюкантином в институте С. Вирсаладзе. В 2-х случаях на фоне лечения глюкантимоном развился рецидив и был проведен препаратом пентамидин.

Рецидивы: несмотря на проведенный полный курс лечения при висцеральном лейшманиозе, описаны случаи рецидивов. После выписки из клиники в разные сроки рецидив развился у 22 больных (8,4%), из-за чего они повторно поступили в клинику и продолжили лечение. Из них 2 больных поступили 2 раза, 1 больной – 3 раза с промежутками 2,3 и 9 месяцев. Один больной поступил в клинику 4 раза с промежутками 1, 3, 8 и 7 месяцев. Основную часть повторно поступивших больных составили пациенты мужского пола (77,3%), дети от 1 до 3 лет (72,7%). Следует отметить тот факт, что большинство больных с рецидивами были из Марнеули. При повторном поступлении был зафиксирован весьма низкий процент (13%) тяжелобольных.

При повторном поступлении гепатоспленомегалия разной степени выраженности отмечалась у абсолютного большинства больных. Что касается картины крови, то ее измененные показатели при первичном обращении были выражены больше. Анемия при рецидиве отмечалась у 95,5% больных, лейкопения – у 68,2%, тромбоцитопения – у 72,7%.

Из обследованных нами 239 больных 4 случая закончились летально (1,7%). Все четверо больных в клинику поступили в весьма тяжелом состоянии с различными осложнениями, у них отмечался выраженный дефицит массы тела и это были дети до 2 лет. В одном случае висцеральный лейшманиоз сопровождался бронхопневмонией и тяжелой анемией. У трех больных параллельно отмечалась тяжелая тромбоцитопения, у них развился геморрагический синдром, что послужило причиной смертельного исхода болезни.

Изменения показателей гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом.

По данным литературы и нашего материала больные висцеральным лейшманиозом склонны к кровотечениям. На нашем материале, у 239 больных кровотечение развилось в 7 случаях (3%).

Мы установили, что у больных висцеральным лейшманиозом система гемостаза в процессе развития заболевания претерпевает значительные изменения и характеризуется нарушением во всех звеньях свертывающей системы, что наиболее выражено при тяжелом течении заболевания. Лейшманиозная инфекция меняет гемостатический потенциал крови и может вызвать развитие ДВС синдрома.

При висцеральном лейшманиозе значительные изменения обнаруживаются в кровеносно-тромбоцитарном звене гемостаза. У абсолютного большинства (93,7%) обследуемых нами больных отмечалось достоверное снижение числа тромбоцитов ($P < 0,01$), в 15,5% отмечались очень низкие показатели ($< 30 \times 10^9/\text{л}$).

Исходя из этого, что висцеральный лейшманиоз является системной ретикулоэндотелиальной патологией, основной причиной тромбоцитопении является значительное повреждение кроветворных органов. На нашем материале между снижением числа тромбоцитов и степенью спленомегалии отмечалась статистически достоверная отрицательная корреляционная связь ($P < 0,05$).

По мнению иностранных авторов Ciaramella P., Pelagalli L (2005), снижение тромбоцитов обусловлено, возможно, непосредственным поражением мембраны тромбоцитов, которые впоследствии воспринимаются организмом как чужеродное тело и приводят к активации иммунных процессов.

Исследователи Dominguez M. и Torano A. (2001) установили, что в первой фазе заболевания лейшмании обладают способностью с помощью специфических механизмов, т. наз. “иммунной адгезии” устанавливать прямую связь с тромбоцитами и вызвать формирование больших агрегатов. Все это является, возможно, причиной понижения числа тромбоцитов.

По нашему мнению, при висцеральном лейшманиозе развитие ДВС-синдрома еще более углубляет степень тромбоцитопении. Поскольку при этой патологии ДВС синдром развивается на фоне повреждения костного мозга и гиперспленизма, можно предполагать, что тромбоцитопения связана с их уменьшением в тромбоцитарных агрегатах и микротромбах, т.е. развивается тромбоцитопения потребления. Такое же объяснение можно дать и снижению агрегатной способности тромбоцитов при висцеральном лейшманиозе. По нашему мнению, при висцеральном лейшманиозе значительное снижение числа тромбоцитов связано с ДВС-синдромом. На нашем материале между тромбоцитопенией и маркерами активации внутрисосудистой свертываемости отмечена отрицательная корреляционная связь ($P < 0,01$).

При изучении плазматического звена гемостаза полученные данные свидетельствуют, что у большинства больных висцеральным лейшманиозом также

отмечались нарушения и в свертывающей системе. Необходимо отметить, что при исследовании АЧТВ, протромбинового индекса, протромбинового времени и концентрации фибриногена мы не получили статистически достоверных изменений. Наиболее значительные нарушения были выражены в звене свертывающей системы (удлинение тромбинового времени было статистически достоверным ($P < 0,05$)).

У обследованных нами больных АЧТВ было в норме в 28 случаях (62,2%), протромбиновое время - у 33 больных (73,3%). Изменение АЧТВ и протромбинового времени у больных висцеральным лейшманиозом были в положительной корреляционной связи с тяжестью заболевания ($P < 0,05$, $P < 0,01$). У большинства больных висцеральным лейшманиозом нормальные значения АЧТВ и протромбинового времени не исключают активацию системы гемостаза. Как следует из литературных данных, в компенсированной фазе ДВС-синдрома могут не выявляться изменения этих параметров. Значительное удлинение АЧТВ и протромбинового времени развивается при декомпенсации ДВС-синдрома вследствие куагулопатии потребления. У больных висцеральным лейшманиозом, особенно при тяжелом течении заболевания значительное удлинение АЧТВ и протромбинового времени, возможно, обусловлены поражением печени, так как при тяжелом течении заболевания отмечались повышение активности АЛТ и понижение концентрации альбумина в плазме. По нашему мнению, удлинение АЧТВ и протромбинового времени связано с коагулопатией потребления, так как у этих больных отмечались также значительные отклонения и других показателей коагуляции. Между АЧТВ, протромбиновым временем и активацией факторов внутрисосудистой свертываемости отмечалась положительная корреляционная связь.

Нормальные показатели тромбинового времени были у 10 больных (22%), удлинение – у 35 больных (78%). Особенно высокие показатели отмечались при тяжелом течении заболевания.

Удлинение тромбинового времени у большинства больных висцеральным лейшманиозом связано с активацией внутрисосудистой свертываемости. Известно, что чувствительность к тромбину при внутрисосудистой свертываемости понижается и в разной степени нарушается процесс полимеризации фибрин-мономеров. Удлинение тромбинового времени обусловлено накоплением продуктов деградации фибриноген/фибрина. На нашем материале между тромбиновым временем, РФМК и количеством Д-димеров отмечалась прямая корреляционная связь ($P < 0,01$).

Что касается концентрации фибриногена в крови, то из 45 больных, обследованных нами, у 20 больных она была в норме (44,4%). Ее возрастание отмечалось у 18 больных (40%), значительное ее снижение – у 7 пациентов (15,6%). Результаты нашего исследования вполне соответствуют данным З. Баркагана о том, что при ДВС-синдроме концентрация фибриногена может быть в норме, поскольку этот синдром, при ряде патологий, развивается на фоне гиперфибриногенемии и его снижение ведет к нормальной концентрации фибриногена в крови (Баркаган З. 1988). Гипофибриногенемия же является достоверным диагностическим признаком.

У больных висцеральным лейшманиозом с целью выявления более достоверных лабораторных показателей нарушения гемокоагуляции мы провели исследование маркеров активации внутрисосудистой свертываемости – РФМК и Д-димеров.

У 72% обследованных больных отмечалось достоверное повышение концентрации РФМК ($P < 0,01$) и оно коррелировало с тяжестью заболевания.

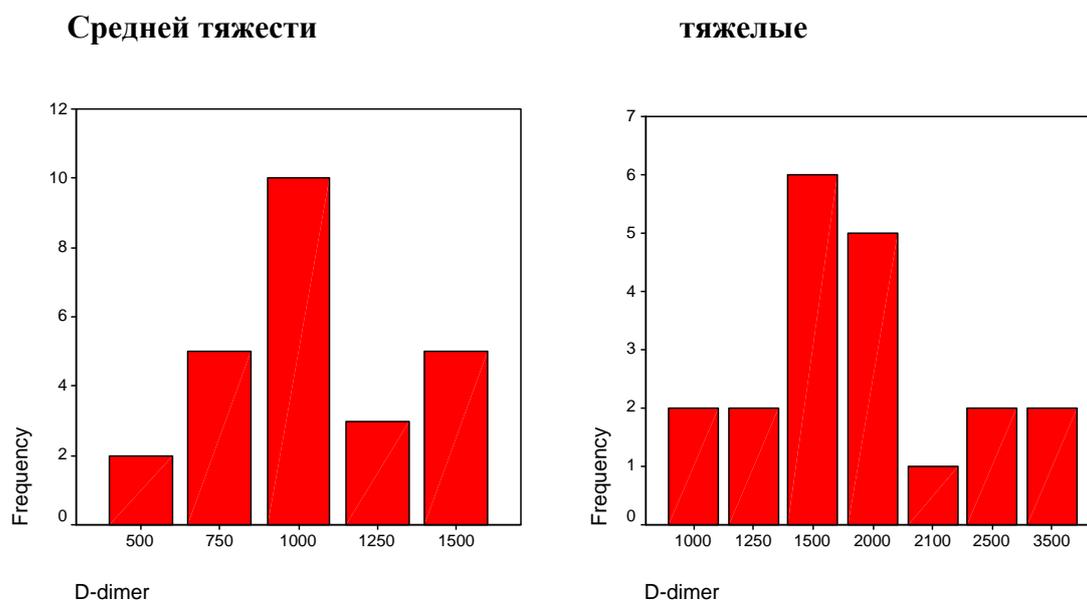
Повышение концентрации РФМК в крови свидетельствует о нарушении при висцеральном лейшманиозе компенсаторно - приспособительных механизмов системы гемостаза и ее следует расценивать как признак внутрисосудистого осаждения фибрина под влиянием циркулирующего тромбина.

На сегодняшний день накоплен большой клинический материал, который свидетельствует о высокой ценности Д-димера как критерия диагностики

внутрисосудистой активации. Поэтому, большой интерес для нас представляло изучение Д-димеров при висцеральном лейшманиозе.

Повышение концентрации Д-димера в плазме отмечалось у абсолютного большинства обследованных нами больных (95,6%) и его средние показатели достоверно увеличивались в зависимости от тяжести клинической картины (диаграмма 3).

Диаграмма 3. Концентрация Д-димеров в плазме в зависимости от тяжести заболевания у больных висцеральным лейшманиозом (на оси абсцисс - концентрация Д-димеров, на оси ординат – количество больных).



Между маркерами активации внутрисосудистой свертываемости и тяжестью заболевания отмечалась статистически достоверная положительная корреляционная связь ($P < 0,01$).

Таким образом, в нашем исследовании показано большое диагностическое значение Д-димера, как маркера активации внутрисосудистой свертываемости. Повышенное количество Д-димера свидетельствует о наличии в кровеносном русле активных белков – тромбина и пламина, а также о том, что при висцеральном лейшманиозе имеет место активация репаративного фибринолиза.

При висцеральном лейшманиозе о наличии активации внутрисосудистой свертываемости свидетельствуют высокие показатели РФМК и Д-димеров. Объем проведенной нами работы дает возможность согласиться с З.Баркаганом в том, что при одновременном повышении продуктов фибринолиза и заблокированных фибринономерных комплексов можно говорить о ДВС-синдроме.

В результате проведенного нами исследования установлено клинко-диагностическое значение физиологического ингибитора свертывания – протеина С при висцеральном лейшманиозе. Протеин С представляет собой один из основных физиологических антикоагулянтов, который сохраняет баланс в системе гемостаза. Протеин С активируется под воздействием тромбин-тромбомодулиновых комплексов и вызывает протеолиз факторов Va и VIIIa в присутствии протеина S и фосфолипидов. Данных об изменении уровня протеина С при висцеральном лейшманиозе в литературе мы не нашли.

В результате нашего исследования отмечена тенденция к понижению активности антикоагулянта протеина С. Средние показатели активности протеина С в плазме при среднетяжелом течении заболевания были равны $79 \pm 7\%$ (норма 70-140%), при тяжелом течении - $70 \pm 13\%$. Значительное понижение активности протеина С было отмечено при тяжелом течении болезни – в 24,4% (диаграмма 4).

Средняя тяжесть

тяжелая

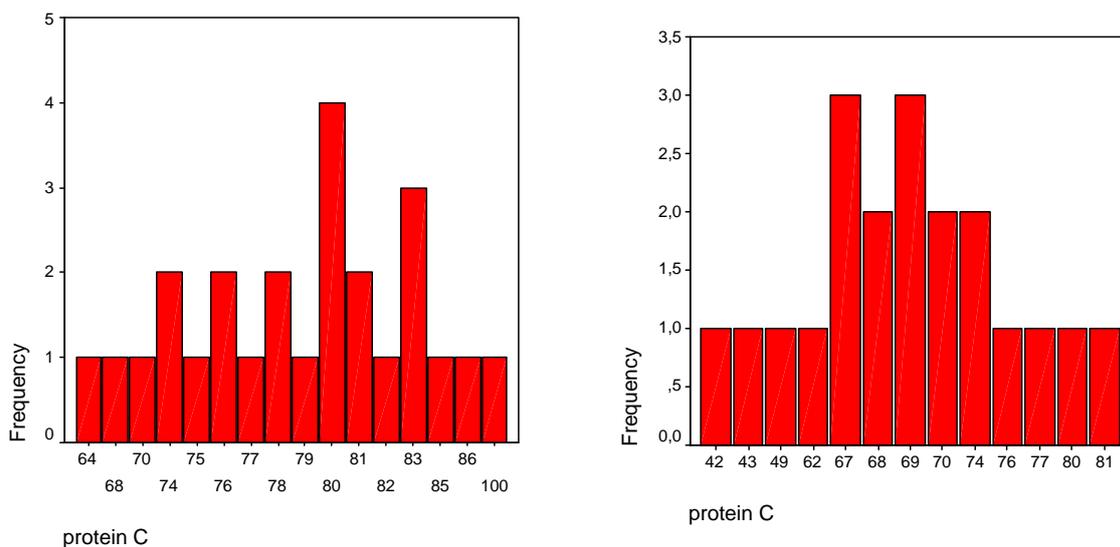


Диаграмма 4. Показатели активности протеина С при среднетяжелых и тяжелых формах висцерального лейшманиоза (на оси абсцисс – активность протеина С, на оси ординат – количество больных).

По нашему мнению, понижение активности протеина С возможно связано, с одной стороны, задержкой его синтеза вследствие дисфункции печени, а с другой стороны, с повышенным его потреблением при активации внутрисосудистой свертываемости (по видимому, он тратится на инактивацию неферментных факторов - Va и VIHa и тканевого тромбопластина). Между активностью протеина С и маркерами активации внутрисосудистой свертываемости отмечена положительная корреляционная связь ($P < 0,01$).

После лечения параметры гемостаза приближались к норме (таблица 3).

Таблица 3. Показатели гемостаза в зависимости от тяжести заболевания до(И) и после лечения(II) при висцеральном лейшманиозе

Показатель		Норма	Средне-тяжелая форма		Тяжелая форма	
число тромбоцитов I	$m \pm n$	150-450x10 ⁹ /л	$86,3 \pm 28 \times 10^9/\text{л}$	$P < 0,001$	$48,6 \pm 24 \times 10^9/\text{л}$	$P < 0,001$
число тромбоцитов II	$m \pm n$		$162,8 \pm 39 \times 10^9/\text{л}$		$139,4 \pm 40 \times 10^9/\text{л}$	
АЧТВ I	$m \pm n$	23-32 сек	$29,8 \pm 4,4$	$P = 0,508$	$51,75 \pm 42$	$P = 0,27$
АЧТВ II	$m \pm n$		$29 \pm 1,1$		$33,7 \pm 6$	
Время протромбина I	$m \pm n$	10-14 сек	$13 \pm 1,5$	$P = 0,860$	15 ± 3	$P = 0,195$
Время протромбина II	$m \pm n$		$13,1 \pm 0,6$		$13,2 \pm 1,3$	
Время тромбина I	$m \pm n$	15-18 сек	$19,6 \pm 2,9$	$P = 0,05$	$34 \pm 17,7$	$P = 0,06$
Время тромбина II	$m \pm n$		$16,8 \pm 2$		$20 \pm 1,6$	
Фибриноген I	$m \pm n$	2-4 г/л	$4 \pm 0,8$	$P = 0,145$	$3 \pm 2,1$	$P = 0,774$
Фибриноген II	$m \pm n$		$3,2 \pm 0,4$		$3,3 \pm 0,5$	

РФМК I	m ± n	3,5- 4,0x10 ¹² /л	4,7 ± 1,17	P=0,198	6,7 ± 2,2	P=0,003
РФМК II	m ± n		3,5 ± 0,06		3,65 ± 0,38	
D димер I	m ± n	<500мг/мл	1021 ± 294	P=0,04	1862 ± 701	P=0,023
D димер II	m ± n		657 ± 109		857 ± 196	
Протеин С I	m ± n	70-140%	79 ± 7	P=0,014	70 ± 13	P=0,013
Протеин С II	m ± n		94,7 ± 17		81 ± 6	

Полученные данные свидетельствует о том, что лейшмании повреждают систему гемостаза. Кроме преимущественного повреждения первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена, нарушения отмечались также и плазменном звене и вероятность развития ДВС-синдрома была высока. Исходя из этого, необходима своевременная диагностика, а затем и адекватная терапия лейшманиоза, для того чтобы компенсированный ДВС-синдром не перешел бы в декомпенсированную фазу, когда имеет место значительное снижение гемокоагуляционного потенциала организма, а также противосвертывающих механизмов, количества тромбоцитов и его агрегационных свойств, поэтому их коррегирование представляет большую трудность.

Исходя из того, что в большинстве случаев на начальных этапах висцерального лейшманиоза клинические признаки нарушения свертывания крови не были выявлены, правильно говорить о латентно протекающих формах ДВС-синдрома, который на финальном этапе заболевания может перейти в острый ДВС-синдром, с проявлениями органной недостаточности и генерализованных кровотечений.

У больных висцеральным лейшманиозом в результате нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена высока вероятность развития геморрагического диатеза, что еще больше проявляется при присоединении ДВС-синдрома, вследствие потребления коагуляционных факторов и повышения продуктов деградации фибриногена.

Исходя из этого, для лечения висцерального лейшманиоза, кроме этиотропных препаратов, необходима патогенетическая терапия (коррекция системы гемостаза), особенно на начальных этапах при тяжелом течении заболевания, так как, по нашему мнению, в результате воздействия антилейшманиозных препаратов массивная гибель лейшманий усугубляет гемокоагуляционные нарушения и вероятность развития декомпенсированного ДВС-синдрома значительно возрастает.

Исходя из того, при острой форме ДВС-синдрома летальность высокая (30-50%) и этот синдром при висцеральном лейшманиозе развивается на фоне и так пониженного числа тромбоцитов и эритроцитов, необходима своевременная диагностика заболевания и раннее лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В последние годы в Грузии, особенно в г.Тбилиси, резко возросли случаи заболевания висцеральным лейшманиозом – происходит так называемое “процветание” висцерального лейшманиоза, что, возможно, обусловлено ухудшением социально-экономических условий, увеличением числа резервуаров источников заболевания, беспризорных собак и переносчиков заболевания.

2. Большинство больных висцеральным лейшманиозом составляют дети до 5 лет (76,2%), хотя возросли случаи выявления заболевания среди взрослых (11,7%). Состояние больных при поступлении в стационар довольно часто было тяжелым (35,6%). В последние годы уменьшилась частота проявления некоторых характерных признаков заболевания. Несмотря на проведенный полный курс лечения, часты рецидивы (8,4%). Отмечаются летальные случаи (1,7%), частой причиной летальности является развитие декомпенсированной формы ДВС-синдрома.

3. При висцеральном лейшманиозе имеет место значительное нарушение в системе гемостаза, что наиболее выражено при тяжелых формах заболевания. Лейшманиозная

инфекция меняет гемостатический потенциал крови и может вызывать развитие ДВС-синдрома.

4. При висцеральном лейшманиозе имеет место нарушение сосудисто-тромбоцитарного или первичного гемостаза. У абсолютного большинства больных отмечается достоверное снижение количества тромбоцитов ($P < 0,01$), изменения выявляются также в системе свертывания и фибринолиза. При этой патологии отмечается тенденция к снижению активности антикоагулянт протеина С.

5. При висцеральном лейшманиозе имеет место активация внутрисосудистой свертываемости, о чем свидетельствует повышение в плазме РФМК и Д- димеров. Исследование этих маркеров имеет диагностическое и прогностическое значение, дает возможность проведения своевременной патогенетической терапии.

6. Больные висцеральным лейшманиозом, у которых выявляются характерные для ДВС-синдрома коагулологические показатели, даже в случае отсутствия клинической симптоматики, нуждаются в наблюдении и лечении, чтобы компенсированная фаза ДВС-синдрома не перешла бы в декомпенсированную.

7. Своевременная диагностика и соответствующее своевременно начатое этиопатогенетическое лечение могут значительно уменьшить число ожидаемых осложнений и летальных исходов.

Практические рекомендации

1. Больные висцеральным лейшманиозом, у которых отмечались характерные для ДВС-синдрома коагуляционные показатели, даже в случае отсутствия клинической симптоматики требуют постоянного наблюдения и контроля, чтобы компенсированная фаза ДВС-синдрома не перешла бы в декомпенсированную.

2. При висцеральном лейшманиозе весьма важно исследование маркеров внутрисосудистой свертываемости (количества РФМК и Д-димеров). Исследование этих маркеров имеет диагностическое и прогностическое значение и дает возможность проведения соответствующей патогенетической терапии.

3. При висцеральном лейшманиозе для избежания развития ДВС-синдрома и его лечения основным компонентом является своевременное и этиотропное лечение заболевания.

4. В том случае, когда при правильном лечении основного заболевания ДВС-синдром все-таки развивается, необходимо принятие дополнительных мероприятий и воздействие на патогенетические механизмы.

5. Для того, чтобы при висцеральном лейшманиозе не усугубились имеющиеся нарушения гемостаза (значительное снижение абсолютного числа тромбоцитов, резкое возрастание в плазме РФМК и Д-димеров, значительное удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, снижение активности протеина С) необходимой может стать коррекция криоплазмой и тромбомассой.

6. Гепаринотерапию, которая применяется для лечения ДВС-синдрома, при висцеральном лейшманиозе, нужно применять очень осторожно, т.к. она вызывает усугубление тромбоцитопении и тромбоцитопатии и повышает вероятность развития кровотечений.

7. Известно, что протеин С играет значительную роль в патофизиологии ДВС-синдрома, что также подтверждается нашими данными. Стоит вопрос о применении в тяжелых случаях рекомбинантного протеина С, что уже предложено в мире при лечении тяжелых форм сепсиса.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Ломтадзе М.Л., Хочава А.И., Зенаишвили О.П., Хараишвили В.И., Джишиташвили Л.- Клиническая характеристика висцерального лейшманиоза на современном этапе в Грузии. Сборник научных трудов ТГМУ. Т. XL, Тбилиси. 2004г (на грузинском языке).
2. Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Хараишвили В.И., Воробьева Е.О. – Состояние маркеров активации внутрисосудистой свертываемости крови у больных висцеральным лейшманиозом. Georgian Medical News. №7-8(124-125) Июль-Август 2005.
3. Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Шилакадзе М.А., Джохтаберидзе Т.Г. - Функциональное состояние системы гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом. Georgian Medical News. №11(128) Ноябрь 2005.
4. Ломтадзе М.Л., Топуриа И.И., Брегвадзе М.Г., Ломтадзе З.Д. - Актуальные вопросы исследования висцерального лейшманиоза в Грузии на современном этапе. Работы всемирной научной конференции ветеранов войны клинического госпиталя Грузии. Тбилиси 2005г (на грузинском языке).

