

# Поражение органов дыхания при лептоспирозе

Л.Е. Саруханова<sup>1</sup>, Е.Г. Волина<sup>1</sup>, Я.Р. Саруханова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра микробиологии и вирусологии РУДН

<sup>2</sup>Медицинское училище № 5, Москва

В последние годы при лептоспирозной инфекции довольно часто регистрируют поражения органов дыхания. В статью приводятся сведения об этиологии этих поражений, механизмах их развития и формах проявления.

**Ключевые слова:** лептоспироз, пневмония, ОРДС, геморрагический синдром.

На сегодняшний день самым распространенным в мире природно-очаговым заболеванием является лептоспироз, который по тяжести клинического течения, множественности и разнообразию симптомокомплексов, частоте летальных исходов занимает одно из первых мест среди зоонозов.

В последние десятилетия в разных регионах мира (Китай, Корея, Бразилия, Никарагуа, Сейшельские и Никобарские острова и др.) отмечают существенное изменение клинического течения этой инфекции. Более часто стали регистрировать поражения органов дыхания, которые могут протекать тяжело, сопровождаться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или легочного кровотечения. Эти проявления могут являться причиной летальных исходов в течение 24–72 часов от начала болезни. В среднем, по данным ряда авторов [1–4], поражение органов дыхания различной степени выраженности (от слабых проявлений катара верхних дыхательных путей до тяжелых форм геморрагических пневмоний) отмечают у 20–70 % больных лептоспирозом. В нашей стране также выявляют аналогичную патологию у 3–62 % пациентов [5, 6], в некоторых регионах — 25–86 % [7].

Лептоспиры проникают в организм человека через кожные (чаще поврежденные) покровы, слизистые оболочки. Из входных ворот путем гематогенной диссеминации они разносятся по организму и попадают в различные паренхиматозные органы — почки, надпочечники, печень, легкие, селезенку, где происходит их интенсивное размножение и выделение различных продуктов жизнедеятельности, оказывающих повреждающее действие на клетки макроорганизма.

Патогенность лептоспир обусловлена высокой подвижностью, адгезивной активностью за счет белков наружной мембраны (OMP<sub>s</sub>), липопротеидов (LipL32, LipL21, LipL41 и др.) и белков-поринов наружного покрова (OmpL). Лептоспиры выделяют гемолизин (SphH) и другие сфингомиелиназы, содержат липидный компонент LPS с необычным для грамотрицатель-

ных бактерий составом жирных кислот, гликолипопротеин (GLP), обладающий цитотоксическим действием, а также ряд ферментов агрессии. Они резистентны к действию системы комплемента и фагоцитозу, проявляя устойчивость к механизмам внутриклеточного разрушения [8–10].

Процессы, происходящие в инфицированном организме, в общем виде можно представить следующим образом. Антигены адгезии, играющие ключевую роль, обеспечивают внедрение спирохет в различные органы и ткани. Это приводит к активации факторов естественной резистентности (моноклеаров периферической крови), гибели части спирохет с высвобождением эндотоксинов. Иммунная система распознает эти эндотоксины прежде всего через Toll-like рецепторы (TLRs) и фермент N/K-АТФазу, что сопровождается активацией экспрессии биологически активных веществ — выработкой ФНО и IL-1, IL-2, IL-6 (провоспалительных цитокинов), экспрессией молекул адгезии CD69, простагландинов, лейкотриенов, белков острой фазы и оксида азота, являющегося одним из важнейших медиаторов воспаления [1, 10].

При тяжелом течении инфекции возможно развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с тяжелым повреждением важных органов и прежде всего — легких. Это объясняется своеобразной «барьерной» ролью легких, которые обеспечивают защиту других органов, в том числе головного мозга, от «избыточного» количества образующихся в крови биологически активных веществ, перечисленных выше.

Клинически лептоспироз характеризуется внезапным острым началом и может протекать в желтушных и безжелтушных формах. Вторые регистрируют гораздо чаще, и, как правило, протекают они легче.

Что касается патологии органов дыхания, в частности легких, существуют различные мнения специалистов на причины их поражения и формы клинических проявлений. Уже в середине прошлого века ряд исследователей рассматривали воспалительные процессы органов дыхания как особую форму проявления

лептоспирозной инфекции, иными словами, считали их специфическими [11, 12].

Веским аргументом в пользу признания того, что лептоспиры могут вызывать различные поражения органов дыхательной системы, служит возможность их выделения из мокроты и бронхолегочных смывов [1, 13].

Специфическая легочная патология проявляется обычно в первые дни (4–6) болезни. Именно поэтому больные нередко госпитализируются в стационары, что называется «не по адресу» с ошибочными диагнозами: грипп, бронхит, пневмония, ОРЗ, псевдотуберкулез, лихорадка неясного генеза.

Ряд исследователей считают пневмонию одним из осложнений лептоспироза, вызванным активацией эндогенной инфекции на фоне возникшего иммунодефицита или присоединившейся вторичной бактериальной инфекцией. В этом случае данное осложнение можно расценивать как оппортунистическую внутрибольничную инфекцию. Такие неспецифические осложнения обычно возникают на 3–4-й неделе заболевания (на второй волне лихорадки), и в их этиологии преобладают кишечные палочки, псевдомонады, стафилококки, клебсиеллы, протей и другие микроорганизмы [14–17]. Вторичные бактериальные инфекции дыхательных путей у пациентов с лептоспирозом могут являться причинами летальных исходов. Так, абсцедирующие бактериальные пневмонии были причиной смерти в 25,7 % случаев летальных исходов в Волго-Вятском регионе РФ [18].

Поражение легких может быть основным проявлением лептоспироза как при групповых, так и при спорадических случаях. При этом отмечено, что степень тяжести поражения дыхательных путей не связана с развитием желтухи или почечной недостаточности. Так, в Бразилии при желтушных формах лептоспироза лишь у 17 % были выявлены клинические признаки поражения органов дыхания, в то время как рентгенологические изменения — у 33 % [2]. В Китае при безжелтушных формах лептоспироза, вызванных *L. icterohaemorrhagiae* серовар Lai, у более чем 50 % пациентов имелись симптомы респираторных нарушений, а рентгенологические изменения были обнаружены в 67 % случаев [3].

Угрюмов Б.Л. [19] и другие исследователи предложили рассматривать легочную форму лептоспироза как самостоятельную. Полагают, что в некоторых случаях она может быть основным проявлением этой болезни и признаком неблагоприятного течения инфекции.

Поражение легких может иметь две формы: доброкачественную, при которой пациент восстанавливается без осложнений, и тяжелую форму, которая может привести к смерти. Обнаружена связь между уровнем лептоспиремии и возникновением легочных проявлений. Критическим считают присутствие более  $10^4$  лептоспир на 1 мл крови, что свидетельствует о возможности поражения легких [20].

Симптомы со стороны органов дыхательной системы могут быть различными: гиперемия слизистых зева, кашель сухой или с выделением мокроты, дискомфорт и боль в грудной клетке, тахипноэ, непостоянные сухие хрипы и жесткое дыхание, притупление легочного звука. Возможно кровохаркание. Диагностируют трахеиты, бронхиты, подтвержденные рентгенологическими исследованиями мелко- и крупноочаговые пневмонии.

Обычно воспалительный процесс развивается быстро и характеризуется нижнедолевыми диффузными или сливающимися узловыми поражениями, чаще — двусторонними. Возможен плевральный выпот.

Пневмония, этиология которой обусловлена лептоспирами, развивается лишь у небольшого числа пациентов. Так, С.О. Майорова (2011) наблюдала ее у 9 % больных. Основными возбудителями в этих случаях были представители серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa*. Легочные инфильтраты и кровохаркание были выявлены только у 12 % пациентов из 69 на Андаманских островах даже при благоприятном течении лептоспироза, возбудителем которого были лептоспиры сероваров *valbuzzi*, *australis*, *grippotyphosa* [3].

Лептоспирозная пневмония начинается остро, температура тела быстро повышается до высоких цифр ( $39^\circ\text{C}$  и выше), выражены симптомы общей интоксикации. При внебольничной пневмонии следует обращать внимание на появление характерных для лептоспироза мышечных болей, особенно в икроножных мышцах. Продолжительность воспалительного процесса в легких составляет в среднем 10–14 дней, заканчиваясь, как правило, доброкачественно. Отличительные признаки пневмоний при лептоспирозе представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Диагностические критерии пневмоний при лептоспирозе**

Клинические признаки	Специфическая пневмония лептоспирозной этиологии	Вторичная бактериальная пневмония при лептоспирозе
Сроки появления легочной патологии	Первые 4–6 дней болезни	3–4 недели болезни
Боли в икроножных мышцах	+	–
Этиология	Лептоспиры различных серогрупп	Кишечная палочка, псевдо-монады, стафилококки, клебсиеллы, протей и др.
Кровохаркание	Часто	–
Присутствие лептоспир в мокроте или БАЛ	±	–
Продолжительность течения воспалительного процесса	10–14 дней	Более 15 дней



В случаях летальных исходов при наличии воспалительных поражений легких при вскрытии наблюдали резкое венозное полнокровие легких, участки уплотнения паренхимы в нижних долях, с разреза которых при надавливании из бронхов выделялась гноевидная слизь. В паренхиме, на плевре и слизистой трахеобронхиального дерева отмечали диффузные петехии. При микроскопии изменения в легких характеризовались лейкостазами, появлением фибриновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, мелких кровоизлияний, скоплением сидерофагов и нейтрофилов в просвете альвеол, иногда обнаруживали возбудителей [21].

При лептоспирозе, как и при некоторых других инфекционных заболеваниях (гриппе, менингите), может развиваться острое состояние, характеризующееся тяжелой дыхательной недостаточностью вследствие отека легких на фоне повреждения микроциркуляторного русла и являющееся следствием системного воспалительного ответа организма на микроорганизмы (лептоспиры) и продукты их жизнедеятельности. У больных на фоне лихорадки появляется боль в груди, резкая одышка, учащенное дыхание (тахипноэ), кровавистая мокрота, падение артериального давления, гипоксемия, не уменьшающаяся при ингаляции кислорода и не связанная с сердечной недостаточностью. В легких выявляют двустороннюю геморрагическую инфильтрацию. Такое состояние называют токсическим отеком легких, «некоронарогенным (несердечным) отеком легких», «шоковым» легким. С 1994 г. было предложено назвать его острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), который развивается при лептоспирозе в 8–75 % случаев и нередко протекает сочетанно с легочными проявлениями общего геморрагического синдрома [1, 22, 23].

ОРДС проявляется поражением альвеоло-капиллярных мембран, накоплением цитокинов (особенно ИЛ-8 и др.) в бронхо-альвеолярной жидкости на фоне дефицита сурфактантной системы. Эти процессы усугубляются развитием эндотелиальной дисфункции сосудов малого круга кровообращения.

Наиболее распространенными легочными симптомами в этих случаях являются кашель (сухой или продуктивный с мокротой), кровохарканье и разные типы одышки. При исследовании легочная симптоматика может быть нормальной или выявить наличие хрипов в нижних отделах или одышку.

При развитии ОРДС на рентгенограмме обнаруживают малоинтенсивные изменения в нижних долях легкого в виде двусторонних неоднородных инфильтратов с нечеткими контурами. Снижается прозрачность легочной ткани. Эти изменения появляются уже в первые 24 часа от начала болезни или в период бактериемической стадии. Сами же лептоспиры редко выявляют в легочной ткани или бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ). При вскрытии погибших в результате развития ОРДС в легких обнаруживают очаги дистелектазов (*частичного спадения легочной ткани*),

серозно-геморрагический отек с выпадением фибрина в просвет альвеол, образованием гиалиновых мембран и десквамацией альвеолоцитов [21]. Отмечено отсутствие значительного воспаления в области кровоизлияния. При электронной микроскопии секционного материала находят поврежденные капилляры, в которых набухшие клетки эндотелия отделены от базальной мембраны [1].

Не менее грозным является развитие острого геморрагического синдрома. На 3–4-й день на фоне быстрого подъема температуры, болей в мышцах, в мокроте при кашле появляются прожилки крови, нарушается дыхание, отмечаются цианоз и токсикоз, может развиваться массивное кровохарканье или обильное легочное кровотечение, т.е. легочные поражения имеют, прежде всего, геморрагический, а не воспалительный характер. У 100 % таких пациентов в БАЛ обнаруживают кровь и сидерофаги [24]. Часто у больных лептоспирозом наблюдают кровохарканье даже при отсутствии других симптомов поражения легких.

Рентгенологически при этих проявлениях в средних и нижних долях легкого выявляют двусторонние инфильтраты, образовавшиеся в результате интраальвеолярных и интерстициальных кровоизлияний. Обычно они исчезают без каких-либо остаточных явлений через неделю.

Легочные кровотечения чаще происходят на второй неделе при тяжелых формах желтушного лептоспироза. Иногда это может произойти в течение 24–48 часов от начала болезни.

В случаях поздней госпитализации таких больных летальность может достигать 50–70 % в результате развития легочного кровотечения, вызывающего удушье и смерть.

В табл. 2 приведены результаты рентгенологических и патолого-анатомических исследований при разных формах поражения органов дыхания у больных лептоспирозом.

Развитие геморрагического синдрома не связано со снижением в сыворотке протромбина или тромбоцитопенией. Его расценивают как проявление тяжелого васкулита в результате повреждения эндотелия сосудов [1]. При очаговом или диффузном повреждении легких альвеолы могут быть заполнены эритроцитами.

Предполагают, что повреждение эндотелия кровеносных сосудов при лептоспирозе может быть обусловлено [1, 25]:

- взаимодействием антигенов интактных лептоспир с поверхностными белками мембраны клеток эндотелия сосудов, что приводит к функциональным нарушениям этих мембран и сопровождается развитием некроза;
- повреждением эндотелия легочных капилляров токсинами и фосфолипазами лептоспир, что способствует повышению их проницаемости.

Результатом любого из указанных путей повреждения эндотелия кровеносных сосудов является выход эритроцитов из кровеносного русла с развитием



Таблица 2. Показатели рентгенологических и патологоанатомических исследований при поражении органов дыхания у больных лептоспирозом

Методы исследования	Лептоспирозная пневмония	ОРДС	Геморрагический синдром
Рентгенологические	Мелко- или крупноочаговые пневмонии, одно- или двусторонние	Малоинтенсивные изменения в нижних долях легкого в виде двусторонних неоднородных инфильтратов с нечеткими контурами. Снижена прозрачность легочной ткани	В средних и нижних долях легкого двусторонняя неоднородная альвеолярная инфильтрация, образовавшаяся в результате интраальвеолярных и интерстициальных кровоизлияний
Патологоанатомические	Резкое венозное полнокровие легких, участки уплотнения паренхимы в нижних долях, с разреза которых при надавливании из бронхов выделялась гноевидная слизь. Диффузные петехии. При микроскопии лейкостазы, фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, мелкие кровоизлияния, скопления сидерофагов и нейтрофилов в просвете альвеол, иногда — присутствие возбудителей	В легких — очаги дистелектазов, серозно-геморрагический отек с выпадением фибрина в просвет альвеол, образование гиалиновых мембран и десквамация альвеолоцитов. При электронной микроскопии секционного материала — поврежденные капилляры, в которых набухшие клетки эндотелия отделены от базальной мембраны	Инфильтрация, легочные альвеолы заполнены эритроцитами

кровохаркания или кровотечения. У таких пациентов обнаружен более высокий уровень циркулирующего ФНО- $\alpha$ , чем у больных без такой патологии.

Таким образом, поражение дыхательной системы при лептоспирозе является установленным фактом. Оно может быть как специфическим, вызванным лептоспирами, так и результатом вторичной инфекции. Диагностика лептоспироза по клиническим проявлениям вызывает затруднения, особенно в начальном периоде, и требует внимательного подхода не только к симптомам болезни, но и к знанию эпидемической обстановки в регионе, профессиональной деятельности пациента и даже таким его увлечениям, как рыбалка, плавание. Следует обратить внимание и на тревожные прогнозы по поводу возможных вспышек лептоспироза в регионах, пострадавших от наводнений и обильных ливней. Примером такой вспышки стало наводнение 2009 г. на Филиппинах, в результате которого были инфицированы 3300 человек, 249 из которых умерли. Это самое большое количество жертв от лептоспироза в мире. Эксперты считают, что количество больных лептоспирозом в мире за год составляет около 1,7 млн человек, а летальность превышает 120 тыс.

В современную эпоху стремительной глобализации ОРДС и легочное кровотечение / обильное кровохаркание, особенно при их сочетании с другими органными поражениями (почек, печени, ЦНС и др.), являются основными причинами летальных исходов при лептоспирозе в ряде регионов мира (Бразилии, Никарагуа, Китае, Корее, Андаманских и Сейшельских островах и др.). Эта ситуация требует пристального внимания специалистов-инфекционистов в связи с возможностью появления таких тяжелых легочных форм лептоспироза в других географических зонах.

#### Литература

- Carvalho C. R., Bethlem E. P. Pulmonary complications of leptospirosis // *Clin Chest Med*. 2002. Vol. 23. № 2. P. 469–478.
- Dolnikoff M., Mauad T., Bethlem E. et al. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis // *Brazilian J of Infect Diseases*. 2007. Vol. 11. № 1. P. 142–148.
- Vijayachari P., Sehgal S., Goris M. et al. *Leptospira interrogans* serovar Valbuzzi: a cause of severe pulmonary haemorrhages in the Andaman Islands // *J Med Microbiol*. 2003. Vol. 52. № 10. P. 913–91.
- Lomar A., Diament D., Torres J. Leptospirosis in Latin America // *Infect Dis Clin N Am*. 2000. Vol. 14. P. 23–39.
- Меркулова Г.П. Лептоспироз: клиника, диагностика, неотложная помощь // Газета «Новости медицины и фармации». — 2008. — № 1.
- Самсон А.А., Барьяш Т.М. Лептоспироз: этиология, эпидемиология, клиника. — Хабаровск, 2008.
- Хайтович А.Б., Павленко А.Л. Динамика заболеваемости лептоспирозом на современном этапе // *Профілактична медицина*. — 2010. — № 4. — С. 14–19.
- Adler D., de la Penas Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis // *Vet Microbiol*. 2010. V. 140. P. 287–296.
- Волина Е.Г., Саруханова Л.Е. Патогенность лептоспир // *Вестник РУДН, серия «Медицина»*. — 2007. — № 2. — С. 20–23.
- Gonçalves-de-Albuquerque C., Burth P., Silva A. et al. *Leptospira* and Inflammation // *Mediators of Inflammation*. Vol. 2012 (2012), Article ID 317950, 11 p.
- Moeschlin S. Lungeninfiltrate beim Ikterus infectiosus Weil // *Schweiz Med Wschr*. 1943. Vol. 73. P. 1227.
- Silverstein C. Pulmonary manifestations of leptospirosis // *Radiology*. 1953. Vol. 61. № 3. P. 327–334.
- Самсон А.А., Шпаков М.П. Лептоспироз: современные проблемы // *Медицина неотложных состояний*. — 2009. — № 3–4. — С. 22–23.
- Авдеева М.Г. Причины летальных исходов лептоспироза // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2003. — № 6. — С. 30–33.

15. Ванюков А.А. Клинические особенности лептоспироза у больных с сопутствующими заболеваниями: Дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009.
16. Городин В.Н. О некоторых патобиохимических и иммунопатогенетических механизмах полиорганной недостаточности при лептоспирозе // *Фундаментальные исследования*. — 2004. — № 1. — С. 48–54.
17. Дуда О.К., Менжулина Е.В. Лептоспироз. — Киев, 2011.
18. Утенкова Е.О. Природноочаговые инфекции в Волго-Вятском регионе: Дисс. ... д-ра мед. наук. — Киров, 2009.
19. Угрюмов Б.Л., Плетнев В.М., Вовк А.Д. и др. Клинические варианты лептоспироза // *Клинич. медицина*. — 1983. — № 2. — С. 89–93.
20. Gulati S., Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis // *Lung India*. 2012. Vol. 29. № 4. P. 347–353.
21. Ходасевич Л.С., Перов Ю.Л., Ходасевич А.П. и др. Эпидемиология, патогенез и патологическая анатомия лептоспирозов // *Архив патологии*. — 2002. — № 6. — С. 57–60.
22. Amato M.B.P., Barbas C.S.V., Medeiros D.M. et al. Effect of a lung protective approach on mortality in the acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med*. 1998. Vol. 338. P. 347–354.
23. Лебедев В.В. Поражение органов дыхания при лептоспирозе // *Новые направления в пульмонологии. Конференция пульмонологов Юга России (тезисы)*. — Краснодар, 1996. — С. 45–48.
24. Yersin C., Bovet P., Merrien F. et al. Pulmonary haemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000. Vol. 94. P. 71–76.
25. Xim J.G., Yeon K.M., Han. M.C. et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients // *Am J Roentgenol*. 1989. Vol. 152. P. 955–959.

### Respiratory lesions in leptospirosis

L.E. Sarukhanova<sup>1</sup>, E.G. Volina<sup>1</sup>, Ya.R. Sarukhanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Virology, PFUR, Moscow

<sup>2</sup>Secondary Medical School № 5, Moscow

In recent years, lung involvement in *Leptospira* infection has been documented relatively frequent. The article provides data on etiology of these lesions, mechanisms of their development and forms of manifestation.

**Key words:** leptospirosis, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, hemorrhagic syndrome.

## «Лилли» организует производство всей линейки инсулинов Хумулин® в России

Компания «Лилли» объявила о своем намерении приступить к производству всей линейки инсулинов Хумулин® в России. Начало производства запланировано на 2015 г. и будет осуществляться в партнерстве с компанией «Р-Фарм» на заводе «Ортат» в Костромской области. Отечественное производство удовлетворит растущую потребность российских пациентов в высококачественных инсулинах.

На протяжении 25 лет присутствия в России «Лилли» вносит свой вклад в развитие российского здравоохранения в соответствии с государственной стратегией «Фарма-2020».

Компания реализует инвестиции в исследования и научные разработки, поддержку образования медицинских специалистов и пациентов, передачу производственных технологий. Именно эти направления являются неотъемлемой частью формирования инновационной фармацевтической отрасли. И Лилли придерживается этих направлений в своей работе. Так, противотуберкулезный препарат, переданный компанией отечественному производителю, стал первым препаратом российского производства, который был одобрен ВОЗ в рамках Программы переаквалификации лекарственных средств. Таким образом, препарат получил экспортную возможность. Локализация производства инсулинов Хумулин® подчеркивает долгосрочное стремление «Лилли» обеспечивать па-

циентов препаратами высокого качества российского производства.

**Эрик Патруйярд, глава представительства «Эли Лилли Восток С.А.»:** «Сегодня мы рады сообщить, что Лилли организует в России производство всей линейки инсулинов Хумулин®. В ответ на растущую эпидемию сахарного диабета и высокую потребность в инсулинах в России мы объединили наши усилия с компанией «Р-Фарм». Являясь мировым лидером в лечении диабета, «Лилли» прилагает все усилия для того, чтобы улучшить жизнь российских пациентов, предлагая им эффективные решения — от лекарственных препаратов до различных программ поддержки. Это партнерство в очередной раз подчеркивает нашу долгосрочную приверженность России. Мы надеемся, что, локализуя производство инсулинов, мы сможем решить одну из наиболее приоритетных для страны задач — обеспечить доступность качественных человеческих инсулинов российского производства для пациентов».