

© Т.В.Антонова, 2005
УДК 616.986.7+616.61-008.64-036.11

Т.В. Антонова

ЛЕПТОСПИРОЗ И ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

T.V. Antonova

LEPTOSPIROSIS AND ACUTE RENAL FAILURE

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: лептоспироз, зооноз, полиорганный недостаток, острая почечная недостаточность, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Keywords: leptospirosis, zoonosis, polyorganic insufficiency, acute renal failure, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Возникновение синдрома острой почечной недостаточности (ОПН) в первую очередь ассоциируется с токсическими (действие различных нефротоксических ядов) и инфекционными причинами. Среди инфекций особое место занимает лептоспироз, при котором многофакторное поражение почек тесно связано с патогенезом инфекции, а клиничко-лабораторные проявления поражения почек являются закономерными (почти обязательными) признаками заболевания.

Лептоспироз – одно из самых распространенных зоонозных заболеваний, регистрируемых более чем в 80 странах мира, включая Россию. Эта инфекция привлекает к себе внимание исследователей и практиков здравоохранения в связи со склонностью к тяжелому течению и развитию угрожающих жизни больного осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, массивный геморрагический синдром, гемолитическая анемия, тяжелый миокардит, печеночная недостаточность и др. Особенно часто как изолированно, так и в сочетании с другими органами и системными поражениями при этой инфекции встречается ОПН. Следует отметить, что, несмотря на разработанные методы диагностики, этиотропной и патогенетической терапии, летальность при лептоспирозе остается высокой, причем существенная роль в неблагоприятном исходе заболевания принадлежит острой почечной недостаточности.

Эпидемиология

Лептоспироз по эпидемиологическим проявлениям представляет собой классический зооноз. Резервуарами инфекции в природе служат разнообразные животные, обитающие в различных климатогеографических зонах. Болеют лептоспирозом хищники, насекомоядные, домашние (собаки) и сельскохозяйственные животные (крупный и мел-

кий рогатый скот, свиньи). Важное значение в поддержании инфекции в природных и антропоургических очагах принадлежит грызунам (серые и черные крысы, полевые мыши и др.). Среди животных периодически возникают эпизоотии, во время которых заболевания могут проявляться в острой форме с возможным тяжелым течением и гибелью животных. Однако чаще инфекция приобретает хроническую форму, что сопровождается длительным выделением лептоспир во внешнюю среду [1]. В организме животных микробы накапливаются преимущественно в почках (в извитых канальцах) и выделяются с мочой, интенсивно инфицируя окружающую среду. Длительность лептоспирии у животных различна и составляет, например, у грызунов от 1 месяца до 1 года. Во влажных биотопах возбудители продолжительное время сохраняют жизнеспособность во внешней среде. Лептоспиры являются гидробионтами: они устойчивы к действию низких температур окружающей среды и длительно выживают в воде, что обеспечивает широкое инфицирование животных и, следовательно, постоянное поддержание инфекции в природном очаге.

Важно напомнить, что, как при любом зоонозе, больной лептоспирозом человек источником инфекции не является.

Заражение людей осуществляется разными путями: через инфицированную выделениями животных воду – при употреблении ее для питья, хозяйственных нужд, при купании (лептоспиры способны внедряться через неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки). Имеет значение употребление в пищу контаминированных лептоспирами продуктов питания (загрязненных выделениями животных), возможно заражение человека при использовании в пищу мяса или молока

больных животных. Инфицирование людей происходит также контактным путем при уходе за животными, убой и обработке животного сырья, что формирует группу профессионального риска заражения, в которую входят работники животноводческих хозяйств, мясокомбинатов и т.п. Кроме того, профессиональный риск заражения имеют работники коммунального хозяйства, дератизаторы, работники сельского хозяйства (рисоводы, заготовители сена и др.). Болеют преимущественно взрослые. Заболевание регистрируется как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Заражение, связанное с природными очагами инфекции, обычно происходит в летний и осенний сезоны.

Среди городского населения лептоспироз регистрируется чаще в виде спорадических случаев или профессиональных вспышек. Заражение горожан обычно обусловлено контактами с природными очагами (посещение садоводческих и дачных участков, лесов и т.п.), либо с наличием синантропных грызунов в жилищах, в последнее время – широким распространением инфекции среди домашних собак.

Состояние заболеваемости лептоспирозом в Санкт-Петербурге нельзя признать удовлетворительным. В 90-е годы в городе возникла эпизоотия среди собак: зараженность лептоспирами домашних животных составила около 16% (от 2,6 до 28,2%), что превысило показатели в популяции серых крыс – в среднем 11,3% (от 7,6 до 19,3%), которые ранее служили основным резервуаром инфекции в городе [2]. Установлено, что продолжительность лептоспирурии у собак может достигать 700 дней, что способствует формированию стойких очагов инфекции. Важно отметить, что инфицированность домашних собак лептоспирами признается объективным интегральным показателем санитарно-эпидемиологического неблагополучия мегаполиса. В Санкт-Петербурге, несмотря на невысокий уровень заболеваемости этой инфекцией (1999 г. – 0,8 случаев на 100 тыс. населения, 2000 г. – 1,3 на 100 тыс. нас., 2001 г. – 1,6 на 100 тыс. нас., при показателях по РФ соответственно от 0,82 до 0,99 на 100 тыс. нас.), летальность при лептоспирозе составляла в эти годы 10 – 25%.

Объяснение высокой летальности при этом зоонозном заболевании в Санкт-Петербурге может быть связано с неполной регистрацией лептоспироза – выявление и регистрация лишь манифестных, наиболее тяжелых форм инфекции. Так, в 2000 году было зарегистрировано 60 случаев, в 2001 г. – 74 случая лептоспироза, причем только тяжелые и среднетяжелые формы. Следует отметить также преобладание среди циркулирующих в регионе

возбудителей серогрупп, вызывающих преимущественно тяжелое течение заболевания (доминируют *L. Icterohaemorrhagiae* и *L. Canicola* – 81%) [2]. Кроме того, важную роль в неблагоприятном течении инфекции играют диагностические ошибки, поздняя клиническая и лабораторная верификация диагноза в условиях спорадической заболеваемости, что определяет несвоевременность и неадекватность проводимой терапии [3, 4]. В ряде случаев ведущие клинические синдромы, например почечный или неврологический, приводят больных в соответствующие профильные стационары, где несвоевременность установления правильного диагноза может быть объяснена лишь недостаточной подготовкой врачей.

Этиология и патогенез

Рассматривая различные аспекты поражения почек при лептоспирозе, необходимо остановиться на вопросах этиологии и патогенеза этой инфекции. Возбудителей заболевания относят к роду *Leptospira* (ранее были описаны как спирохеты), причем известно около 200 патогенных их серотипов и 23 серогруппы, разграниченные в зависимости от антигенной структуры микроорганизмов. В России циркулируют лептоспиры 13 серогрупп, основное значение среди которых имеют *L. grippothyphosa*, *L. pomona*, *L. icterohaemorrhagica*, *L. canicola*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi*.

Микроорганизмы небольших размеров спиралевидной формы с мелкими завитками (длина 6 – 15 мкм, толщина – 0,15 – 0,2 мкм) обладают способностью к движению. Небольшие размеры этих спирохет объясняют возможность их накопления в просвете извитых канальцев почек, а способность возбудителей к активному движению обеспечивает преодоление барьеров кожных и слизистых покровов при их проникновении в организм человека.

При разрушении лептоспир выделяется эндотоксин, имеющий существенное значение в патогенезе инфекции. К факторам патогенности также относят способность (и склонность) микроорганизмов к адгезии на эндотелии капилляров и эритроцитах. Кроме того, патогенные лептоспиры в процессе жизнедеятельности выделяют агрессивные субстанции: гиалуронидазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, цитопатогенные факторы, термолабильные и термостабильные токсические вещества, которые чаще обозначаются как токсические метаболиты.

Лептоспироз – острая циклическая инфекция, протекающая с закономерной сменой периодов заболевания: инкубационного, начального, разгара и реконвалесценции. Периоды заболевания соответствуют фазам патогенеза.

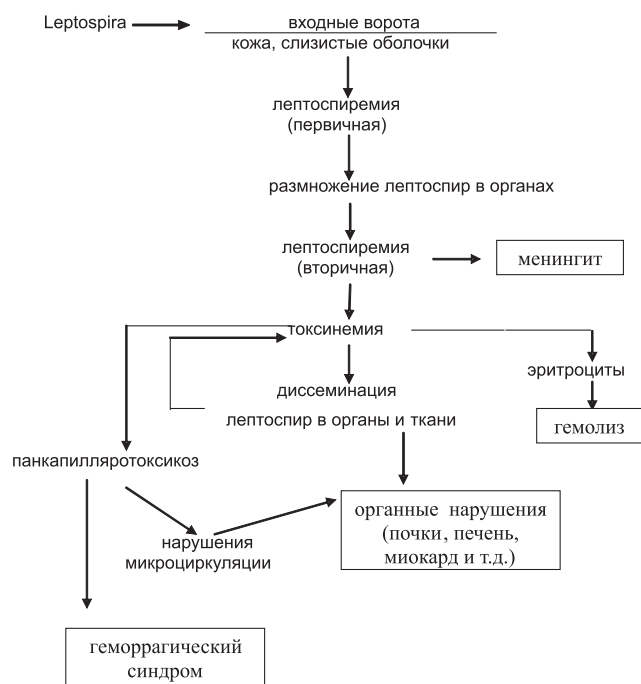


Схема 1. Патогенез лептоспироза.

Известно, что возбудители внедряются в организм человека через кожные покровы или слизистые оболочки, не вызывая воспаления в месте входных ворот инфекции (отсутствует первичный аффект), с током крови (первичная лептоспиремия) заносятся во внутренние органы, такие как печень, почки, легкие, селезенка и др. (схема 1). Вслед за адгезией лептоспир к поверхности клеток происходит их размножение и накопление в межклеточном пространстве, причем наиболее значительно в тканях печени и почек. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду заболевания и продолжается обычно 6 – 14 дней.

Вторая фаза патогенеза начинается с вторичной лептоспиремии, сопровождающейся массивным поступлением в кровь возбудителей и генерализацией инфекции. Прорыв большого количества лептоспир в кровотоке совпадает с внезапным и значительным повышением температуры тела больного, а эта фаза патогенеза соответствует начальному периоду заболевания, характеризующемуся выраженным синдромом интоксикации. Наряду с возбудителями в крови быстро накапливаются токсические метаболиты и продукты их распада, увеличивается концентрация эндотоксина в крови. В этот период возможно проникновение лептоспир через гематоэнцефалический барьер и развитие лептоспирозного менингита, который может быть основным клиническим проявлением заболевания при безжелтушных формах инфекции.

Третья фаза патогенеза соответствует периоду разгара заболевания и характеризуется развитием максимальной степени выраженности

токсинемии и, что определяет своеобразие клинических проявлений, тяжелыми полиорганными нарушениями. В результате повреждения эндотелия капилляров (основной точки приложения действия эндотоксина) и повышения их проницаемости закономерно развивается панкапилляротоксикоз, который сопровождается возникновением геморрагического синдрома и служит дополнительным механизмом повреждения различных органов. В этот период возможно развитие инфекционно-токсического шока. Под действием лептоспир, эндотоксина и токсических продуктов метаболизма возбудителей формируются дегенеративные и некротические изменения в печени, почках, мышцах и др. Вследствие этого в период разгара заболевания создаются условия для появления тяжелых полиорганных поражений, приводящих к осложнениям, угрожающим жизни больных. Среди них особое место занимает ОПН – как наиболее частое осложнение заболевания, которое как изолированно, так и в сочетании с другими осложнениями обычно определяет летальный исход заболевания.

При благоприятном течении период разгара лептоспироза сменяется периодом реконвалесценции, что соответствует патогенетической фазе формирования сначала нестерильного, затем стерильного, стойкого типоспецифического иммунитета. В санации организма от возбудителя имеют значение как гуморальные факторы иммунитета – выработка специфических IgM, затем IgG, а также клеточные – активация фагоцитоза.

Поражение почек при лептоспирозе

Поражение почек при лептоспирозе следует признать обязательным с патогенетической точки зрения проявлением инфекционного процесса. Ранее была предложена классификация, учитывающая ведущий синдром заболевания с выделением общетоксического, менингеального, геморрагического и почечного клинического варианта лептоспироза. Однако теснейшая патогенетическая связь как минимум трех из названных синдромов – общетоксического, геморрагического и почечного, закономерное их сочетанное развитие при тяжелом течении инфекции делает затруднительным и нецелесообразным подобное деление лептоспироза. В практике в настоящее время широко используется клиническая классификация, подразумевающая выделение желтушных и безжелтушных форм инфекции (по наличию важного и легко регистрируемого клинического признака органной патологии – желтухи). По тяжести выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы, по течению заболевания разделяют лептоспироз с осложнениями и без осложнений, с обострениями

и рецидивами. Желтушные формы, как правило, отличаются более тяжелым течением.

Поражение почек имеет место у большинства больных лептоспирозом, однако спектр проявлений и их масштаб колеблется в широких пределах. При легких формах заболевания клинические признаки поражения почек могут отсутствовать или быть незначительно выраженными, но, как правило, функциональные нарушения удается обнаружить при лабораторном обследовании. Вместе с тем, имеются сведения о наличии морфологических признаков поражения почечной ткани по данным прижизненной пункционной биопсии у больных легкой формой лептоспироза без каких-либо признаков нарушения функции органа. При тяжелых формах инфекции развитие синдрома ОПН становится не только частым проявлением заболевания, но и обязательным, нередко приобретая значение угрожающего жизни больного осложнения.

Изучение различных аспектов поражения почечной ткани при лептоспирозе привлекает внимание многих исследователей, однако полученные результаты в основном имеют фрагментарный характер. В связи с доступностью моделей этой зоонозной инфекции получены интересные экспериментальные данные.

В экспериментальных исследованиях показано, что уже через 3 часа после заражения лептоспирами восприимчивых животных почечные клубочки становятся застойными, а через 9 часов выявляют изменения интерстициальной ткани почек [5]. В дальнейшем, наиболее постоянно у животных обнаруживают интерстициальный отек почек и интерстициальный нефрит [6, 7]. Известен тропизм лептоспир к эндотелию капилляров, тканям почек и печени. Почки всегда становятся местом адгезии микроорганизмов [8, 9]. Лептоспиры накапливаются в интерстиции и колонизируют эндотелий проксимальных извитых канальцев – прилипают к базальным мембранам нефротелия канальцев и капиллярных петель клубочков. При этом установлено, что экзотоксиноподобные вещества, выделяемые лептоспирами, оказывают прямой цитотоксический эффект, эндотоксиноподобные имеют лишь дополнительное значение в повреждении эндотелия почек [10, 11]. Это положение подтверждают эксперименты, в которых показано, что все штаммы патогенных лептоспир оказывают выраженное деструктивное действие на культуры клеток почек животных, причем без проникновения микроорганизмов внутрь клеток, что позволяет судить о повреждающей роли токсических веществ, продуцируемых микроорганизмами [12]. Специфичность морфологических изменений в поч-

ках была доказана в этих исследованиях отчетливым нейтрализующим действием гомологичных антилептоспирозных сывороток в разведении 1:10. Подтверждая существенную роль лептоспир, их метаболитов и эндотоксинов в повреждении нефротелия, экспериментальные данные свидетельствуют о дополнительном значении микроциркуляторных нарушений, способствующих некробиозу почечного эпителия [11].

Со 2-х по 7-е сутки от момента инфицирования экспериментальных животных установлено быстрое накопление лептоспир в почках, а затем на фоне выработки специфических антител к возбудителям значительное уменьшение их количества [10]. В то же время с помощью чувствительных методов (ПЦР) удалось доказать возможность длительной персистенции лептоспир в нефротелии млекопитающих [13].

Изучение почечных повреждений при лептоспирозе у людей подтверждает закономерное их вовлечение в патологический процесс как компонента полиорганной патологии, а также как результата агрессии возбудителя на орган-мишень. Следовательно, поражение почек при лептоспирозе обусловлено различными факторами: прямым действием на почечную ткань лептоспир и их токсинов, иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями [8, 10], а также включением опосредованных механизмов повреждения, связанных с прогрессированием инфекции – ИТШ, гемолиз, капилляротоксикоз и геморрагический синдром [14].

Первые клинические признаки поражения почек можно обнаружить уже в начальном периоде заболевания (соответствует фазе вторичной лептоспиремии, токсинемии). Заболевание всегда начинается остро. На фоне выраженного синдрома интоксикации и внезапного повышения температуры тела до 39-40°C больные отмечают мышечные, суставные боли, боли в поясничной области, головную боль. Характерен внешний вид больного – лицо и шея гиперемированы, инъецированы сосуды склер и конъюнктив, лицо несколько одутловато, на губах и крыльях носа часто появляются герпетические высыпания, нередко с геморрагическим пропитыванием. Кардинальным диагностическим признаком уже в первые дни заболевания, сохраняющимся и в период разгара, становятся сильные боли в мышцах, особенно икроножных. В ряде случаев из-за болевого синдрома больные не могут самостоятельно передвигаться, определяется резкая болезненность мышц при пальпации. Следует отметить, что подобное начало заболевания в сочетании с любыми признаками пораже-

ния почек может быть достаточным для провизорного диагноза «лептоспироз».

У многих больных признаки поражения почек выявляются в начале заболевания. Типичны болезненность при поколачивании по поясничной области, снижение суточного диуреза, изменение общего анализа мочи. Характерной «триадой» считают протеинурию, цилиндрурию, микрогематурию, которые у многих больных при нетяжелом течении заболевания отличаются умеренной выраженностью и быстротечностью. Следует подчеркнуть, что «почечная» симптоматика может маскироваться выраженным синдромом интоксикации в первые дни заболевания и требует повышенного внимания врачей для ее выявления. В случаях тяжелого течения лептоспироза, особенно с летальным исходом, отчетливая манифестация поражения почек закономерно происходит уже в ранние сроки заболевания у большинства больных (73% случаев) [15].

Максимально выражены признаки поражения почек в период разгара заболевания с 7-го – 10-го дня болезни (фаза полиорганных нарушений) [16, 17]. Клиническая картина заболевания становится очень яркой с характерным многообразием симптомов. На фоне снижения температуры тела самочувствие больных обычно не улучшается. Появляется или значительно нарастает геморрагический синдром – как следствие панкапилляротоксикоза, причем некоторые исследователи именно поражение капилляров считают ведущей причиной поражения почек при лептоспирозе [8]. На коже и слизистых оболочках появляются или увеличиваются геморрагические высыпания, возникают кровотечения (носовые, легочные, маточные, желудочно-кишечные, повышенная кровоточивость десен). У погибших от лептоспироза практически во всех внутренних органах и мышцах обнаруживают кровоизлияния. Массивные кровоизлияния в ткани почек способствуют развитию почечной недостаточности. Возможно появление или прогрессирование лептоспирозного менингита. В этот период манифестируют клинические проявления полиорганных поражений: возникает или существенно нарастает желтуха кожных покровов (гепатит), возможно появление признаков инфекционно-токсического миокардита, гемолитической анемии. При тяжелом течении заболевания в конце начального периода или в начале периода разгара развивается инфекционно-токсический шок (ИТШ), респираторный дистресс-синдром взрослых.

Как правило, в период разгара заболевания прогрессирует ОПН: развивается олигоанурия, в кро-

ви повышается уровень мочевины, креатинина, остаточного азота, нередко при лептоспирозе имеет место острая почечно-печеночная недостаточность всегда с преобладанием почечной. Сочетанное нарушение функции почек и печени требует учета при проведении терапии [18]. У больных лептоспирозом с ОПН отсутствуют периферические отеки и артериальная гипертензия. ОПН сопровождается значительными метаболическими нарушениями, существенно отягощающими состояние больных (нарушения кислотно-основного, электролитного баланса) [19]. У всех больных тяжелой формой заболевания при ультразвуковом исследовании обнаруживают увеличение почек, утолщение паренхимы и повышенную ее эхогенность, исчезновение границы между корковым и мозговым слоями [20]. Анализ полученных морфологических данных при лептоспирозе свидетельствует о том, что большинство исследователей рассматривают изменения в почках как нефроз, а не как нефрит, с преимущественными дегенеративными процессами в эпителии канальцевого аппарата [16].

Необходимо отметить, что при лептоспирозе ОПН имеет четкую стадийность развития. Выделяют начальную, олигурическую или олигоанурическую стадию, стадии восстановления диуреза и выздоровления. Клинико-лабораторные проявления стадий ОПН при лептоспирозе существенно модифицируются другими проявлениями инфекции. Механизмы возникновения и прогрессирования ОПН также дополняются патогенетическими компонентами, обусловленными реализацией инфекционного процесса на полиорганном и тканевом уровне.

Характерным проявлением лептоспироза является внутрисосудистый гемолиз, который вносит вклад в развитие ОПН. Гемолизины, выделяемые лептоспирами, приводят к гемолизу эритроцитов. Более чем в половине случаев тяжелых желтушных форм лептоспироза имеет место гемоглобинурия и соответствие между степенью снижения уровня гемоглобина и эритроцитов в периферической крови и уровнем повышения содержания мочевины и креатинина [14].

ОПН при лептоспирозе может быть связана с эндотоксинемией. Попадание липополисахаридов в системный кровоток способно инициировать комплекс биохимических и патофизиологических процессов, приводящих к развитию ОПН [21]. Системную эндотоксинемию относят к значимым факторам, приводящим к повреждению почек [22, 23]. Наиболее убедительно доказана ее роль в повреждении почек в условиях шока. Ранее установ-

лено, что характер изменения почек у больных, умерших вследствие тяжелых форм лептоспироза, имеет сходство с поражением почек при шоке [24]. Не случайно обсуждается значение в тана-тогенезе иктерогеморрагического лептоспироза системного воспалительного ответа, участвующего в развитии полиорганной недостаточности [25]. Есть наблюдения, прослеживающие закономерные изменения цитокинового каскада при тяжелых формах лептоспироза, сходные с таковыми при ИТШ, при этом выявлен дисбаланс в системе образования и обезвреживания продуктов эндогенной интоксикации [26–28]. Значительное снижение выведения почками веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов, а следовательно и усиление интоксикации в разгар лептоспироза, связывают с отеком интерстиция, снижением клубочковой фильтрации [29], гипоксией почечной паренхимы, наступающими из-за патологии капилляров и резкого снижения почечного кровотока [30], а также с непосредственным поражением нефротелия канальцев.

При лептоспирозе, особенно осложненном ИТШ, в развитии ОПН имеет значение почечная гипоперфузия (преренальная форма ОПН). Изменения гемодинамики микроциркуляторного русла, гемореологические нарушения, проявления ДВС при лептоспирозе с ОПН напоминают гемодинамические и коагуляционные нарушения при шоке. При тяжелых формах лептоспироза с геморрагическим синдромом установлена важная роль ДВС-синдрома в прогрессировании заболевания и ОПН [32].

В развитии ОПН при лептоспирозе обсуждается роль циркулирующих иммунных комплексов. Есть указания на то, что повреждение нефротелия при прогрессировании заболевания определяется не только лептоспирами, но и действием иммунных комплексов [15]. По-видимому, этот механизм повреждения наиболее существенное значение приобретает на относительно поздних сроках заболевания. При электронной микроскопии биоптата почки больного лептоспирозом на 16-й день после появления симптомов ОПН были обнаружены мезангиальные, субэпителиальные и интрамембранные электронноплотные преципитаты [33], которые при наличии циркулирующих иммунных комплексов в крови, по мнению авторов, подтверждают их участие в повреждении почечной ткани.

Установлено значение в патогенезе поражения почек при лептоспирозе высокой степени сенсибилизации иммунных клеток к почечному антигену, более выраженной при тяжелой форме заболе-

вания, что согласуется с известными аутоиммунными механизмами органических повреждений [34]. Обнаружено значительное потребление комплемента со снижением гемолитической активности крови при тяжелых и летальных случаях лептоспироза, что отражает участие гипериммунных реакций в развитии заболевания [35].

Поражение почек при лептоспирозе не ограничивается непосредственным воздействием на орган лептоспир и иммунных комплексов [36]. В последнее время установлено значение в повреждении почечной ткани и развитии ОПН миоглобина – белка, который образуется в результате специфического лептоспирозного рабдомиолиза. Показано, что при этой инфекции, осложненной ОПН, нарастание уровня креатинина в крови значительно опережает увеличение уровня мочевины. При этом имеется связь между содержанием креатинина и миоглобина в крови и интенсивностью болей в мышцах – одного из ключевых клинических синдромов лептоспироза [37]. Миоглобин – мышечный белок, обладающий выраженным токсическим действием, при лептоспирозе накапливается в почках, приводит к миоглобинурийной нефропатии, способствует развитию ОПН [38, 39]. При лептоспирозе высокая концентрация миоглобина в сыворотке крови оказалась тесно связана с уровнем билирубина и креатинина в крови [40]. Как показано в экспериментах, отложение миоглобина в почечных канальцах влечет за собой нарушение фильтрационной способности почек с последующим развитием уремии [41]. Кроме того, установлено цитотоксическое действие миоглобина на эндотелий проксимальных почечных канальцев [42].

С появления на 2-й неделе заболевания специфических антител и в связи с нарастанием их титра происходит освобождение от лептоспир печени и других органов, но не почек. Фильтруясь из крови в мочу, они проникают в интерстициальную ткань почек, затем в проксимальные извитые канальцы, причем эта локализация делает микроорганизмы недоступными действию специфических антител [15]. Вследствие этого лептоспиры длительно со-

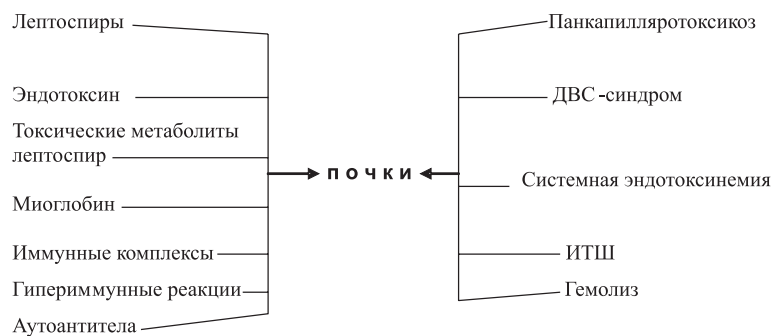


Схема 2. Факторы, повреждающие почечную ткань при лептоспирозе.

храняются на почечном эпителии и могут обнаруживаться в почечной ткани до 40-го дня болезни. В определенной степени с этим можно связать развитие рецидивов заболевания.

Таким образом, при лептоспирозе в начальный период и разгар заболевания включаются множественные механизмы повреждения почечной ткани, которые непосредственно связаны с патогенезом инфекции (схема 2). Исходя из патогенеза инфекции, нельзя представить развитие лептоспироза без реакции почек на инфицирование. Это положение не исключает возможности при легкой форме заболевания реакции почек на субклиническом уровне. В то же время в большинстве случаев имеется манифестация поражения почек, а при тяжелой форме – развитие ОПН, специфика которой определяется инфекционной интоксикацией и сочетанием с другими органами нарушениями, способными усиливать и модифицировать ее проявления.

При благоприятном течении заболевания вслед за периодом разгара наступает период реконвалесценции. Следует подчеркнуть, что лептоспироз – это острая инфекция, не имеющая хронического течения. Между тем, можно предположить, что тяжелые поражения различных органов, характерные для разгара заболевания, имеют какие-либо последствия. Целенаправленное обследование больных на диспансерном этапе позволило выявить частые признаки поражения почек после перенесенного лептоспироза. Так, у больных в период ранней реконвалесценции нередко выявляют умеренно выраженную протеинурию, лейкоцитурию, цилиндрурию и микрогематурию. По мнению Г.В. Мельника и Л.Д. Дегтярь [43], в восстановительном периоде лептоспироза имеет место тубулоинтерстициальный нефрит и частое присоединение вторичной бактериальной инфекции – пиелонефрит. При оценке функционального состояния почек нарушения перфузии выявлены у 20,5%, фильтрационной способности – у 35,9%, экскреторной деятельности – у 46,1% реконвалесцентов. Наблюдение в течение полутора лет за пациентами, перенесшими лептоспироз, позволило обнаружить у 67,6% обследованных признаки хронической патологии почек с латентной стадией хронической почечной недостаточности без тенденции к переходу в терминальную стадию [44]. Из этого следует, что роль лептоспироза в развитии хронической почечной патологии нуждается в дальнейшем изучении.

Диагностика и лечение

Диагностика лептоспироза на основании клинических проявлений заболевания при манифестных формах инфекции не вызывает больших затрудне-

ний. Сочетание в разгар заболевания таких ярких клинических проявлений, как интоксикация, геморрагический синдром, желтуха, боли в мышцах (особенно икроножных), увеличение размеров печени и селезенки, при закономерном наличии признаков поражения почек требуют обязательного обследования для исключения лептоспироза. Сложнее распознать заболевание на ранних сроках его развития, в начальном периоде и в случаях легкого течения. В этих обстоятельствах следует считать безусловно наводящими признаками острое начало заболевания, высокую лихорадку, мышечные боли, нередко – конъюнктивит и любые признаки поражения почек. Помощь в правильной диагностике может оказать тщательно собранный эпидемиологический анамнез.

Важную помощь в диагностике оказывают результаты общеклинических лабораторных данных. В гемограмме уже на первой неделе заболевания, наряду с нейтрофильным лейкоцитозом, обращает на себя внимание увеличение СОЭ (50-70 мм/ч), позднее присоединяются признаки гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и уменьшение количества эритроцитов). В моче определяется белок (чаще 1 – 3 г/л, возможно – больше), в осадке – эритроциты, цилиндры. При наличии менингита в спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный, преимущественно лимфоцитарный, плеоцитоз и незначительное увеличение содержания белка. Нарушение функции печени регистрируют по повышенному уровню билирубина в крови при нормальной или умеренно повышенной активности АлАТ и АсАТ, повышению активности холе-статических ферментов (щелочной фосфатазы и 5-нуклеотидпептидазы).

Верификация диагноза предусматривает проведение бактериологических, серологических исследований, по показаниям – ПЦР-диагностики. В крови, моче и спинномозговой жидкости можно обнаружить лептоспиры при микроскопии в темном поле (ориентировочный экспресс-метод) или при посеве на специальные питательные среды (фосфатно-сывороточные и др.). Культивирование возбудителей осуществляется медленно, результаты можно получить через месяц и более. В связи с этим, широкое применение в практике получили серологические методы диагностики (РСК, реакция микроагглютинации – РМА). Специфические антитела можно обнаружить в крови больных уже в конце первой – начале второй недели заболевания, их концентрация значительно нарастает к концу болезни. Наиболее специфичной является РМА, диагностическим считают титр 1:100 при его обязательном нарастании в сыворотке, взятой через

10-14 дней. У лиц с отягощенным преморбидным фоном, вторичными иммунодефицитными состояниями выработка специфических антител замедлена, что требует повторного исследования их концентрации в более поздние сроки от начала заболевания.

Исходя из понимания патогенеза заболевания, становится очевидной необходимость как можно более раннего применения средств терапии, направленных на подавление возбудителя. Наиболее эффективно применение антибиотиков, а также средств специфической иммунотерапии в начальном периоде инфекции – в фазе лептоспиремии. На поздних сроках заболевания, когда включаются различные механизмы органных повреждений, исход заболевания во многом определяется адекватностью и эффективностью патогенетических средств.

Этиотропная терапия включает препараты пенициллинового ряда (бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно 6 раз в сутки в дозе 6 – 12 млн, при наличии менингита – 24 млн/сутки). Показана эффективность внутривенного введения достаточной дозы пенициллина при тяжелых формах заболевания даже при позднем поступлении больных в стационар. Лептоспиры чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда (доксидиклин по 0,1 г два раза в сутки), однако его применение ограничено гепатотоксичностью и допустимо лишь при легких формах инфекции. Резервными препаратами служат цефалоспорины и левомицетин-сукцинат.

Введение гипериммунного противолептоспирозного иммуноглобулина обеспечивает хороший лечебный эффект, особенно при использовании в ранние сроки заболевания. В настоящее время препарат не производится. Проведение своевременной и достаточной этиотропной терапии позволяет предотвратить развитие и прогрессирование ОПН при лептоспирозе.

Патогенетическая терапия обязательно включает дезинтоксикацию, коррекцию метаболических нарушений и поддержание функций печени, сердечно-сосудистой системы, профилактику и лечение геморрагического синдрома. При лечении больных учитывается закономерное поражение почек при этой инфекции. Следует исключить нефротоксические средства, проводить строгий учет суточного баланса жидкости, на ранних сроках заболевания подключают медикаментозную стимуляцию диуреза. С этой целью используют салуретики (фуросемид), в начальной стадии ОПН – осмотические диуретики (маннитол).

Многие больные лептоспирозом нуждаются в проведении неотложных мероприятий в условиях отделения интенсивной терапии. Так, по мнению

R.W. Farr [45], 70% госпитализированных больных нуждаются в интенсивном лечении. При лечении лептоспироза успешно используют методы эфферентной терапии (гемосорбция, аппаратная плазмасорбция, плазмаферез в сочетании с плазмасорбцией, плазмообмен) [46]. Как правило, трудности в осуществлении методов интенсивной терапии при лептоспирозе обусловлены полиорганными и полисистемными повреждениями при этой инфекции, сочетанием синдромов, требующих разнонаправленных лечебных мероприятий, например ОПН и гемолитическая анемия, гемолитическая анемия и значительная кровопотеря вследствие геморрагического синдрома и т.п.

Среди критических состояний при лептоспирозе первое место занимает ОПН, которая изолирована или в сочетании с другими осложнениями, определяет летальный исход при этой инфекции [46]. Развитие анурической стадии ОПН требует применения больших доз салуретиков, анаболических гормонов, коррекции метаболических нарушений. Многими исследованиями подтверждена целесообразность проведения гемодиализа при лептоспирозе, осложненном ОПН [31, 37, 47]. Используя достижения медицинской практики постоянно разрабатываются новые приемы оказания помощи тяжелым больным. Так, при развитии острой почечно-печеночной недостаточности успешно используют гемодиализ с гемосорбцией в одном контуре, в случаях сочетания ОПН с артериальной гипотонией и сердечно-сосудистой недостаточностью применяют продленную гемофильтрацию на специальной аппаратуре [46].

Таким образом, лептоспироз – инфекция, имеющая яркую клиническую картину, закономерную смену периодов заболевания, строго соответствующую фазам патогенеза, что обеспечивает реальную возможность клинической диагностики. При этом важное значение приобретает наличие симптомов поражения почек разной степени выраженности, которые могут быть ведущими или дополнять основные синдромы заболевания. Настороженность в отношении этой инфекции должна быть у врачей разного профиля, что позволит своевременно выявлять больных и оказывать им адекватную помощь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мусабаев ИК, Мецкан ТИ. Лептоспирозы. В: Мусабаев ИК. (ред.) *Руководство по зоонозным и паразитарным заболеваниям*. Медицина, Ташкент, 1987; 173-199
2. Трифонова ГФ. *Заболеваемость лептоспирозом в Санкт-Петербурге. Здоровье населения и среда обитания* 2003; 12: 22-26
3. Беляева ТВ, Антонова ТВ. Принципы современной

диагностики лептоспироза. *Новые Санкт-Петербургские ведомости* 2003; 2: 71-73

4. Мамедова НИ, Амбалов ЮМ, Акопов ВИ и др. Ошибочные и неправомерные действия врачей при распознавании и лечении лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб.; 2003: 235

5. Sitprija V, Pipatanagul V, Mettowidjojo K. et al. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis. Clinical and experimental studies. *Kidney Int* 1980; 17: 827-836

6. Marshall RB. The route of entry of leptospirosis in the kidney tubules. *J Med Microbiol* 1976; 9: 149-152

7. Alves VA, Gayotto LC, Yasuda PH et al. Leptospiral antigens (L.interrogans serogroup icterohaemorrhagiae) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury. *Exp Pathol* 1991; 42 (2): 81-93

8. Калинос ВЛ, Негреску ВЯ, Пунга ВК. Поражение почек при лептоспирозе. *Здравоохранение* 1983; 2: 11 – 14

9. Poonacha KB, Donahue JM, Giles RC. Leptospirosis in equine fetuses stillborn foals and placentas. *Vet Pathol* 1993; 30 (4): 362-369

10. Семенович ВН, Полоцкий ЮЕ. Патогенные свойства лептоспир в связи с патологией лептоспироза. *Ж микробиол* 1983; 2: 13 – 17

11. Семенович ВН, Полоцкий ЮЕ, Дайтер АБ. Взаимодействие лептоспир с организмом хозяина при инфекционном процессе у морских свинок. *Ж микробиол* 1987; 12: 81 – 87

12. Рейчук ЕА, Солошенко ИЗ, Чернуха ЮГ. Цитопатогенные свойства лептоспир в культурах клеток почек эмбрионов коров, свиней и морских свинок. *Ж микробиол* 1977; 3: 144-145

13. Ананьина ЮВ, Лебедев ВВ, Самсонова АП, Петров ЕМ. Видовое разнообразие возбудителей лептоспирозов в России: взаимосвязь с клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб.; 2003: 10-11

14. Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Авдеева МГ, Костомаров АМ. Гемоглобинурия у больных лептоспирозом. Клинические перспективы в инфектологии: *Тез. докл. Всеросс. конф. ВМА*. СПб, 2001: 132

15. Пупкевич-Диамант ЯС, Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН. и др. Клиника и патоморфология лептоспироза. *Клин медицина* 1987; 4: 102 – 108

16. Дранкин ДИ., Годлевская МВ. *Лептоспироз*. Изд-во Саратов. ун-та, Саратов, 1988

17. Лобзин ЮВ, Иванов КС. Клиника, диагностика и лечение лептоспироза. *Военно-мед журн* 1998; 2: 15-20

18. Шулуто БИ. Гепаторенальный синдром. *Медицина*, Л., 1976; 155-176

19. Жукова ЛИ. Клиническое значение показателей кислотно-основного, газового и электролитного гомеостаза у больных лептоспирозом с острой почечной недостаточностью. *Клиническая и лабораторная диагностика* 2001; 9: 48

20. Арапов ЮП. Ультразвуковая характеристика почек при тяжелом течении иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб, 2003: 13

21. Niebauer J, Volk H, Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study (see comments). *Lancet* 1999; 353 (9167): 1838-1842

22. Пермяков НК, Яковлев МЮ, Шляпников ВВ. Острая почечная недостаточность (участие эндотоксина в патогенезе). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1989; 6: 77-80

23. Branner A, Svenson, Wretling B. Antibody responses to lipid A and core oligosaccharides in patients with bacteraemia. *Seroding Imm* 1987; 1: 431-440

24. Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН, Комарова ДВ, Стоянова НА, Удалова ГВ. Клинико-морфологическая характеристика лептоспироза. *Арх патологии* 1983; 5: 48 – 54

25. Авдеева МГ, Стриханова ОВ. Роль системного воспалительного ответа в танатогенезе иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 4

26. Городин ВН. Цитокиновый профиль и клеточные факторы иммунитета у больных лептоспирозом. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 91

27. Городин ВН, Лебедев ВВ, Зотов СВ. Показатели эндогенной интоксикации и оксидантного стресса у больных с тяжелым течением иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 91-92

28. Алексеева ЕА, Антонова ТВ. Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза. *Нефрология* 2002; 4: 74-78

29. Arrisga AJD, Rocha AS, Yasude PH, Brito T. Morphofunctional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of this guinea-pig (L. icterohaemorrhagiae). *J Pathol* 1982; 13 (2): 145-161

30. De Brito T. Electron microscopy of human leptospirosis kidney biopsies. *Am J Trop Med Hyg* 1965; 14: 393-403

31. Соринсон СН. *Неотложные состояния у инфекционных больных*. Медицина, Л., 1990; 92-95

32. Лебедев ВВ., Мойсова ДЛ, Костомаров АМ. Показатели ЭКОГ у больных лептоспирозом. Проблема инфекций в клинической медицине: *Тез. докл. науч. конф.* СПб; 2002: 182

33. Lai KM, Aaronst I, Woodroft AJ, Clarkson AR. Renal lesions in leptospirosis. *Austral NZ J Med* 1982; 12: 276-279

34. Фролов ВМ, Пересадин НА, Бакланова АВ. Клиническая оценка аутоиммунных и иммунокомплексных реакций у больных лептоспирозом. *Клин медицина* 1996; 1: 68

35. Ханферян РА, Арапов ЮП, Лебедев ВВ. Гемолитическая активность комплемента у больных с иктерогеморрагическим лептоспирозом. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 411-412

36. Kang YH, Falk MC, Bentley TB et al. Distribution and role of lipopolysaccharide in the pathogenesis of acute renal proximal tubule injury. *Shock* 1995; 4 (6): 441-449

37. Мельник ГВ. *Неотложные состояния при инфекционных болезнях*. Советская Кубань, Краснодар, 2002; 141-155

38. Martinell R, Luna MA, Rocha H. Is rhabdomyolysis an additional factor in the pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao-Paulo* 1994; 36 (2): 111-114

39. Жукова ЛИ. *Клинико-патогенетическое обоснование гепаторенальных поражений у больных лептоспирозом (диагностика, прогноз, принципы лечения)*. Автореф. дис... докт. мед. наук СПб; 2002

40. Мельник ГВ, Авдеева МГ, Пискунов ОВ. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Тер арх* 1997; 4: 69 – 72.

41. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S. et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (7): 1066-1074

42. Zager RA, Jwata M. Inorganic fluoride. Divergent effects on human proximal tubular cell viability. *Am J Pathol* 1997; 150 (2): 735-745

43. Мельник ГВ, Дегтярь ЛД. Особенности поражения почек у реконвалесцентов после перенесенного иктерогеморрагического лептоспироза. *Клин медицина* 2000; 12: 40-43

44. Авдеева МГ. Исходы и осложнения иктерогеморрагического лептоспироза. Узловые вопросы борьбы с инфекцией: *Мат. конф.* СПб; 2004: 3

45. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8

46. Зубик ТМ, Ковеленов АЮ Основы интенсивной терапии инфекционных больных. В: Лобзин ЮВ. (ред) *Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей*. «Издательство «Фолиант», СПб., 2005; 192-195

47. Владыка АС, Доценко АВ, Михалевская ЛА. Лечение гемодиализом острой почечной недостаточности при лептоспирозе. *Клин медицина* 1976; 2: 131-134

Поступила в редакцию 17.12.2004 г.