

# СЛУЖБА НА ОБРАЗОВАНИЕ

2  
2000

ВОЗІАНОВА Ж.Н.

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольца, г. Київ  
кафедра інфекційних болезней, зав. кафедрой — чл.-корр. АМН України,  
професор Возіанова Ж.Н.

УДК: 616-022.7:579.834.115(042.3)

## ЛЕПТОСПИРОЗ

Ключевые слова:

лептоспирозы, диагностика, классификация,  
клинические формы

Лептоспироз — острое циклическое заболевание человека и животных, вызываемое различными штаммами лептоспир, характеризующееся большим полиморфизмом клинических проявлений, патогенетическую основу которых составляют генерализованный капилляротоксикоз и действие иммунных комплексов. Синонимы: болезнь Васильева-Вейля, водная лихорадка, луговая лихорадка, собачья лихорадка, японская семидневная лихорадка, нанукаями, болезнь свинопасов, болотная лихорадка и т.д.

Отдельные описания заболеваний, напоминающих лептоспироз, встречаются давно. В 1841 году русский врач Зейдлиц, а в 1883 году француз Landusi сообщают о случаях заболеваний, протекавших с тяжелой интоксикацией, желтухой и поражением почек. А впоследствии работы Н.П. Васильева и А. Вейля позволили на основании особенностей клинического течения выделить новую болезнь в отдельную нозологическую форму, получившую впоследствии название "болезнь Васильева-Вейля".

В 1907 году A. Stimson описал микроорганизм, который он обнаружил в почках больного, погибшего, как полагали, от желтой лихорадки. Но лишь в 1915 году японские ученые Inada, Ito и другие выделити чистую культуру возбудителя (им оказался новый вид спирохет) и доказали связь его с болезнью Васильева-Вейля. По предложению Noguchi в 1917 году эта спирохета получила название "лептоспира" ("leptos" — нежная, тонкая, "spira" — спираль, греч.), что соответствовало особенностям структуры новой спирохеты. В 1922 году была установлена убедительная связь заболевания человека лептоспирозом с патологией, которая обнаруживалась у крыс.

К середине 60-х годов XX столетия известно было уже более 124 различных серотипов лептоспир, патогенных для человека. Различия в клиническом течении заболеваний, вызываемых различными представителями лептоспир, были отражены и в существовавших классификациях. Так, считалось, что речь идет об отдельных группах инфекционных заболеваний (лептоспирозах), различающихся по этиологии и особенностям клинического течения — желтушном (иктерогеоморрагическом), лептоспирозе (син. — болезнь Васильева-Вейля), вызываемом *L. icterohaemorrhagiae*, и доброкачественных безжелтушных лептоспирозах, описываемых чаще под названиями "безжелтушный лептоспироз", "водная лихорадка", возбудителями которых, как полагали, были другие лептоспиры (*L. grippotyrphosa*, *L. romona* и т.д.). Однако, последующие исследования позволили сделать вывод, что в патогенетических механизмах, возникающие в организме человека при заражении различными лептоспирами, универсальны, а поэтому не приходится говорить о строгой специ-

фичности клинических проявлений, обусловленных действием лишь определенно-го серотипа лептоспир. С 1973 года патология, вызываемая лептоспирами, стала рассматриваться как единая нозологическая форма — лептоспироз, а выделенные возбудители — как серологические варианты единого рода патогенных лептоспир (*L. interrogans*).

С каждым годом обнаруживаются новые представители рода патогенных лептоспир, количество их к настоящему времени достигает 200.

**Актуальность.** Лептоспироз относится к числу наиболее распространенных зоонозных заболеваний, он встречается на всех континентах. Именно потому, что основным источником инфекции являются грызуны, а меньшей степени — домашние животные, формируются трудно контролируемые городские и природные очаги. Контроль тем более усложняется, что животные могут длительно, иногда месяцами, выделять лептоспиры с мочой, оставаясь внешне здоровыми. Даже вакцинированные животные могут становиться стойкими носителями лептоспир, выделяя их в большом количестве в окружающую среду. Высокая восприимчивость к инфекции людей и легкость инфицирования создают опасность заражения и заболевания человека во время пребывания его в природных очагах лептоспироза, а также при наличии инфицированных грызунов в жилых помещениях, на складах, фермах и т.д., при общении с большими и инфицированными домашними животными.

Тяжесть течения отдельных клинических форм с быстрым нарастанием клинической симптоматики представляет нередко реальную угрозу для жизни больного, а полиорганность поражений, проявляющаяся полиморфизмом клинических проявлений, часто становится причиной диагностических ошибок — при первичном обращении число таких ошибок по некоторым данным доходит до 90%.

В Украине последние годы отмечен значительный рост заболеваемости лептоспирозом почти во всех областях.

**Этиология.** В 1973 году по предложению подкомитета ВОЗ род *Leptospira* был разделен на 2 вида, имеющих различия на генетическом уровне: патогенные (*L. interrogans*) и сапрофитные, непатогенные (*L. biflexa*) лептоспиры. Возбудители рода *Leptospira* входят в семейство *Spirochaeaceae*.

Лептоспиры — нежные тонкие спирально извитые клетки со множеством завитков (до 20 и более). Длина их — 3-30 мкм, диаметр — 0,1-0,2 мкм. Более короткие — представители свежих штаммов лептоспир, более длинные — из длительно культивируемых культур. Живые лептоспиры слабо преломляют свет, поэтому они полупрозрачны и плохо видны в неокрашенном состоянии. При микроскопии в темном поле они видны хорошо, напоминая гирлянды жемчужин. Лептоспиры плохо окрашиваются анилиновыми красителями, для их окраски обычно используют метод импрегнации серебром.

Лептоспиры обладают активной подвижностью, совершая вращательные (вокруг продольной оси) и прямолинейные движения, что способствует их внедрению в организм человека и различных животных.

Антигенная структура лептоспир чрезвычайно мозаична. Отдельные серовары имеют несколько антигенов, качественно неравноценных. Штаммы, не отличающиеся по антигенной структуре, могут иметь существенные различия по степени патогенности для разных животных. Антигены лептоспир можно объединить в 2 основных комплекса:

- типоспецифический (серовароспецифический), он расположен в поверхностных структурах клетки;
- родоспецифический, расположенный в глубине клетки.

Серотипы с общими антигенами объединены в серологические группы. Наибольшее распространение на территории Украины имеют лептоспиры серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippityphosa*, *Pomona*, *Bataviae*, *Canicola*, *Hebdomadis*, *Tarassovi* и некоторые другие.

Кроме различных белков лептоспиры в своем составе имеют высокое содержание липидов (большая часть которых приходится на фосфолипиды), играющих важную роль в метаболизме лептоспир, а также полисахариды.

Оптимальными для выращивания лептоспир являются жидкие и полужидкие среды, содержащие 5–10% кристальной сыворотки (например, среда Ферригги-Вольфа). Растут лептоспиры медленно, 5–10 суток, а иногда рост определяется только в конце 1–го десятилетия 4-ой недели. Лептоспиры растут и на некоторых твердых питательных средах (например, сывороточный агар, сывороточный агар с добавлением среды Игла и др.) При этом образуются S и R – формы колоний, подобные колониям граммотрицательных бактерий. Показана в опытах на белых мышах способность лептоспир образовывать L-формы. Кроме определенного состава среды, лептоспиры нуждаются при выращивании в температуре +28 – 30°C, наличии кислорода, pH 7,0–7,4. Размножаются лептоспиры попеременным делением.

Лептоспиры хорошо переносят низкие температуры, сохраняясь в цветных агаровых средах при хранении их в холодильнике до 8 месяцев, но на них губительно действуют высушивание (они типичные гидрофилы), солнечные лучи, кислая среда, стандартные дезинфицирующие растворы. Именно pH среды определяет тот факт, что в моче традиционных животных они остаются жизнеспособными длительное время, а в моче плотоядных животных довольно быстро погибают.

Быстро гибнут лептоспиры в морской воде, в торфяных болотах, но хорошо сохраняются в чистой речной воде. При кипячении погибают моментально, при температуре +70°C – через 10 секунд. Лептоспиры чувствительны ко многим антибиотикам (пенициллины, тетрациклины, дефалоспорины и т.д.), но имеются внутривидовые различия по степени этой чувствительности к отдельным антибиотикам.

Свое повреждающее действие на организм человека и животных лептоспиры оказывают благодаря наличию различных факторов патогенности. Наиболее важным из них является эндотоксин, который выделяется при разрушении лептоспир. Все свойства эндотоксина изучены недостаточно, но, как полагают, он оказывает пирогенное, кожно-некротическое и летальное действие на культуры тканей, причем оно проявляется не только в результате действия интраклеточных продуктов, но и фильтратов культур. Способность к образованию эндотоксина у них не доказана, хотя и полностью не опровергнута. Зато установлена способность лептоспир продуцировать плазмокоагулату, фибринолизин, растворимый экстрацеллюлярный гемолитин. Кроме того, в состав клетки лептоспир входит гемолитический фактор, который проявляет свое действие в присутствии комплемента при разрушении клетки. Предполагается наличие у некоторых штаммов лептоспир Vi-антигена. Степень вирулентности лептоспир может изменяться в зависимости от условий их культивирования.

Паразитирование лептоспир в организме человека и животных сопровождается выработкой специфических антител: агглютининов, преципитинов, комплемент-связывающих. В процессе их жизнедеятельности возможны мутации, что проявляется возникновением рецидивов болезни.

**Эпидемиология.** Лептоспироз – зоонозная инфекция. Чувствительны к лептоспирам многие дикие и сельскохозяйственные животные, они и являются резервуаром инфекции. Но чувствительность отдельных видов животных к разным лептоспирам неодинакова. Так, основным источником лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae* – серые крысы (реже – собаки), серогруппы *Grippotyrhosa* – мышь полевая и домовая, ондатры (реже – крупный рогатый скот), серогруппы *batavia* – рыжая крыса и мышьяк-малютка (реже – собаки, кошки), *rotomoi* – домовая и лесные мыши, серые крысы, полевки, ежи (реже – поросята и взрослые свиньи, крупный рогатый скот, собаки). У животных наблюдаются самые различные варианты течения болезни, но наибольшее значение имеют субклинические формы и носительство, которое может быть длительным, при этом лептоспиры в большом количестве выделяются с мочой. В открытых пресных водоемах лептоспиры, попавшие туда с мочой, могут сохраняться в течение месяца, а во влажной почве – до 9 месяцев, не погибая даже во время зимних морозов.

При лептоспирозах формируются природные очаги, в которых возбудитель циркулирует между определенными, чувствительными к нему видами животных. Человек в циркуляцию лептоспир между этими животными включается случайно, больные

веди опасности для окружающих обычно не представляют, тем не менее следует соблюдать осторожность при работе с кровью и мочой больных людей. Как доказано в последние годы, в цепи циркуляции некоторых патогенных лептоспир могут включаться птицы. Выявлены были патогенные лептоспиры у отдельных представителей класса пресмыкающихся (черепахи, змеи, ящерицы), но эпидемиологической роли они не играют.

Основные факторы передачи — инфицированная вода, пищевые продукты, растения и почва.

Если раньше лептоспироз называли "болезнью грязной воды", то сейчас убедились, что именно в чистой, а не грязной воде создаются более благоприятные условия для выживания и сохранения лептоспир. Заражают воду своей мочой больные животные и носители, приходящие на водопой. Так же могут лептоспиры попадать на траву, на пищевые продукты.

Основной путь проникновения лептоспир в организм человека — через поврежденную кожу и слизистые оболочки. Считается, что алиментарным путем заразиться невозможно, так как кислотность желудочного сока губительна для лептоспир, желчь уничтожает их мгновенно. Но заражение может произойти через слизистую оболочку полости рта, особенно при наличии на ней повреждений.

Не зарегистрированы случаи заражения человека трансмиссивным путем, хотя доказано, что лептоспиры длительное время (до месяца) могут сохраняться в организме некоторых сосущих насекомых (мухи-жигалки, слепни).

Существует профессиональный риск возникновения заболевания у лесорубов, колхоз, работников ферм, ветеринаров, канализационных рабочих. В группу риска можно отнести и любителей-рыболовов. Чаще болеют молодые люди — любители купаний, рыбалки, пикников на природе.

Пик заболеваемости приходится на летние месяцы; именно в это время создаются наиболее условия для инфицирования. Возникают заболевания преимущественно в виде спорадических случаев, очень редко — в виде групповых вспышек (преимущественно при работе на сахарных и рисовых полях), поэтому часто не распознаются.

Восприимчивость всеобщая.

**Классификация.** По выраженности клинических проявлений выделяют манифестную и субклиническую формы.

В зависимости от наличия желтухи манифестная форма может протекать как желтушная и безжелтушная.

Манифестная форма имеет тяжесть течения: легкое, средней тяжести, тяжелое. Особо выделяют фульминантное (злокачественное) течение.

Лептоспироз — острая инфекция, которая может протекать без рецидивов и с рецидивами. Рецидивирующие формы могут приобретать затяжное течение.

**Патогенез.** При заражении вероятность развития заболевания у инфицированного зависит от количества попавших возбудителей, их патогенности, реактивности организма. При этом один и тот же серотип лептоспир может вызывать заболевания с различными клиническими проявлениями — от тяжелых желтушных форм с ДВС-синдромом и ИТШ до относительно легко протекающих безжелтушных и даже субклинических форм.

Внедрение лептоспир в организм происходит через поврежденные кожные покровы, а также слизистые оболочки полости рта, пищевода, носа, конъюнктивы. Уже через 5-30 мин. они обнаруживаются в крови, при этом местная реакция (в месте их внедрения) отсутствует.

Первичная лептоспиремия продолжается 3-5 дней, не сопровождаясь какими-либо клиническими проявлениями. В это время током крови лептоспиры заносятся во все органы и ткани (происходит первичная диссеминация возбудителя), где затем идет размножение и накопление лептоспир. Особенно активно этот процесс происходит в печени и почках.

Уже на этом этапе (внедрение, первичная бактериемия и первичная диссеминация), соответствующем инкубационному периоду, возникают различные защитные и

формируются патологические реакции в организме. Однако, если клеточные защитные реакции оказываются несостоятельными и уничтожение возбудителей не происходит, процесс переходит в очередную стадию и развивается болезнь. Первые клинические проявления соответствуют массовому выходу лептоспир в кровяное русло (вторичная диссеминация) из очагов размножения. Поскольку организм был "подготовлен" к такой агрессии (произошла стимуляция уже на фоне первичной бактериотоксемии не только системы иммунитета, но и sensibilization организма продуктами распада и жизнедеятельности лептоспир), то реакция на выход лептоспир в кровь бывает достаточно бурной, что объясняет остроту начала болезни и выраженный с первых дней токсикоз. Гибель лептоспир под действием специфических и неспецифических факторов защиты сопровождается повреждением сосудов разнообразной агрессии разрушенных лептоспир. В результате их действия на сосуды развивается универсальный капилляротоксикоз, следствием чего бывает кровоналития в кожу и внутренние органы, выход из кровяного русла лептоспир приводит к гемолизу эритроцитов крови. Гемолитическая активность лептоспир приводит к гемолитическому гемолизу, что может сопровождаться развитием в тяжелых случаях выраженной гемолитической анемии и желтухи. Явления капилляротоксикоза с нарушением гемодинамической анемии способствуют развитию гипоксии и нарушениям в различных органах. Вторичная лептоспиремия продолжается относительно недолго, всего 3-4 дня, но этого бывает иногда достаточно для развития тяжелых нарушений вплоть до ИТШ и ДВС-синдрома. В основе развития ДВС-синдрома лежит повышение проницаемости сосудов в сочетании с возникающей коагулопатией потребления, на фоне которой уменьшаются число тромбоцитов, уровень протромбина, увеличивается время свертываемости крови, изменяются и некоторые другие показатели. Это может быть причиной возникновения массивных, иногда несовместимых с жизнью кровотечений. Но при лептоспирозе повышается уровень фибриногена, следствием чего бывает образование фибриновых тромбов в почках и легких.

На фоне лептоспиремии и капилляротоксикоза возникают нарушения электролитного баланса, КЩС. Повышение проницаемости сосудов сопровождается развитием внеклеточной гипергидратации (это проявляется отеками) в сочетании с внутриклеточной дегидратацией. Усиление обменных процессов приводит к развитию метаболического ацидоза, на фоне которого усиливается выход  $K^+$  из клеток и его накопление в плазме, нередко до критических показателей.

Тяжесть возникших нарушений усугубляется тем, что на фоне продолжающейся лептоспиремии и капилляротоксикоза продолжается и активное внедрение лептоспир практически во все органы и ткани. Такая вторичная диссеминация значительно массивнее, чем первичная, она сопровождается выраженным повреждением этих органов.

Наиболее закономерно для лептоспироза поражение почек, причем оно имеет многофакторный характер: гипоксия, повреждение токсином в местах проникновения и гибели лептоспир, образование фибриновых тромбов, в более поздние сроки — действие иммунных комплексов. Практически у всех больных обнаруживаются признаки интерстициального нефрита (он не успевает развиться лишь при фудьминантных формах), а в тяжелых случаях развивается острый тубулезный некроз. Почечная патология с развитием ОПН может быть одной из причин смерти при лептоспирозе. Но у тех, кто справится с болезнью, функция почек обычно восстанавливается полностью. Так как размножение лептоспир в почках происходит главным образом в межклеточных пространствах, куда не проникают антитела, в почках и сохраняются лептоспирозы значительно дольше, чем в других органах. Проникая в достаточных количествах из почек в кровь, лептоспирозы могут вызывать рецидивы.

При лептоспирозе возникают изменения и в печени. В результате повреждения сосудов наступает отек тканей, но повреждение гепатоцитов обычно минимальное, обусловленное главным образом отеком печени и метаболическими нарушениями. Повышение уровня прямого билирубина в сочетании с относительно невысокой активностью АЛТ и АсАТ свидетельствует больше в пользу холестаза, а не гепатонекроза, хотя при тяжелом течении могут в печени возникать даже очаги некроза.

Повреждение сердечной мышцы бывает обусловлено главным образом развивающейся на фоне лептоспироза гипоксией, электролитными нарушениями, эндогенной интоксикацией. Но возможны множественные геморрагии и даже развитие геморрагического миокардита.

В легких, плевре, трахее, бронхах обнаруживают отек, геморрагии, возможно развитие геморрагического пневмонита.

В желудке и кишечнике возникают отек и гиперемия слизистой оболочки, а нередко и геморрагии — от мелкоочаговых до крупных и даже поверхностных некрозов с последующим образованием эрозий и язв. На этом фоне возможно развитие массенных желудочно-кишечных кровотечений, особенно при наличии ДВС-синдрома.

Кранизлияния в надпочечниках могут быть причиной развития синдрома Уотерхауса-Фридериксена.

Одним из ярких симптомов лептоспироза является сильная боль в мышцах, особенно икроножных. При биопсии мышц в них удавалось обнаружить лептоспир, в следствии их непосредственного действия в сочетании с токсическим и гипоксическим является повреждение мышечных волокон (вакуолизация цитоплазмы, потеря фрагментации и др.).

Весьма своеобразно повреждение ЦНС при лептоспирозе. Гематоэнцефалический барьер проницаем для лептоспир, поэтому они почти закономерно обнаруживаются там с первых дней болезни. Но на первой неделе даже если появляются менингеальные знаки, то это чаще проявление менингизма. На второй неделе возможно развитие истинного менингита с изменением в составе спинномозговой жидкости. Но так как лептоспир к этому времени в спинномозговой жидкости уже не выявляются, полагают, что основным повреждающим фактором ЦНС являются иммунные комплексы (ИК) или вторичная флора. При лептоспирозе с первых дней на фоне выраженных сосудистых нарушений возможно развитие отека мозга, тяжелых локальных сосудистых расстройств (особенно у пожилых людей).

Лептоспир в период лептоспиремии проникают и в переднюю камеру глаза, в результате чего возникает увеит. Процесс может носить рецидивирующий характер.

Падение температуры тела обусловлено резким уменьшением лептоспиремии или даже ее полным прекращением на фоне активации неспецифических защитных реакций и формирования специфического иммунитета. Но так как лептоспир способны длительно сохраняться в некоторых органах, оставаясь недоступными действию антител (обычно в почках), то в ближайщие сроки могут наступить рецидивы болезни с новой волной лептоспиремии. Кроме того, на второй неделе повреждающее действие на органы могут оказывать образующиеся к этому времени (ИК). Чаще всего это проявляется со стороны почек в форме нефрозо-нефрита, ЦНС-асептического менингита, возможно развитие гепатита.

Стойкая нормализация температуры и состояния больного не всегда совпадает с полным очищением организма от лептоспир, они еще в течение нескольких недель могут выделяться с мочой.

В конечном результате наступает полное освобождение организма от возбудителя вследствие формирования стойкого типоспецифического иммунитета.

Как особый вариант тяжелого течения лептоспироза описывают синдром Вейла (длительная лихорадка, нарушение сознания, желтуха, анемия), в генезе которого еще многое остается неясным, своих сторонников имеет как теория токсического действия лептоспир, так и теория действия ИК.

**Клиника желтушной формы.** Инкубационный период составляет 2-20 дней (чаще 7-13 дней).

Хотя бывает и продром в течение 1-2 дней (слабость, разбитость, повышенная утомляемость), но в большинстве случаев заболевание начинается остро, внезапно с озноба, резкого повышения температуры тела до 39,5 — 40°C, сильной головной боли, озноба, резкого повышения температуры тела до 39,5 — 40°C, сильной головной боли в мышцах. Уже на следующий день совершенно отчетливой становится избирательность мышечных болей — преимущественно икроножные, при этом боль может быть настолько интенсивной, что лишает больного возможности передвигаться. Часто

одновременно появляется боль в области мышц бедер, поясницы, хотя и менее интенсивная. Болезненны не только движения, но и пальпация мышц, определяется значительная гиперестезия кожи. Сильная головная боль нередко сочетается с бессонницей. Аппетит отсутствует, бывает рвота.

Пеперемая и одутловатость кожи лица и верхней части туловища ("симптом капюшона"), инъекция сосудов склер и конъюнктивы, ее отечность становится отчетливо заметными уже со второго дня болезни. Умеренно гиперемизирована и слизистая оболочка полости рта, бывает энантема. Язык сухой, обложен сероватым налетом, а в последующие дни на фоне геморрагического синдрома налет может приобретать темный цвет. Часто появляется *herpes labialis*.

Геморрагический синдром может возникнуть в разные сроки, иногда даже с первых дней болезни. Первыми его проявлениями обычно бывают гематомы в местах инъекций, носовые кровотечения, кровоточивость десен. В последующем возможны присоединение кишечных, маточных кровотечений.

Уже в первые дни болезни может появиться сыпь на коже туловища и конечностей — кореподобная, краснухоподобная, уртикарная, скарлатинозоподобная, эритематозная. Такая сыпь — непостоянный признак, она бывает у 20–40% больных. Значительно более постоянный признак — геморрагическая сыпь, она может появляться как в виде отдельных петехий, так и обширных геморрагий. Геморрагические высыпания появляются не только на коже, но и на склерах, конъюнктиве. Чем раньше появляется геморрагический синдром, тем тяжелее течение и хуже прогноз.

Живот бывает умеренно надутым, увеличение печени определяется с первых дней болезни, менее отчетливо увеличение селезенки. Иногда уже с первых дней возникает боль при пальпации живота, что обусловлено кровоизлияниями в мышцы и брюшинные пространства. Боль бывает настолько сильной, что у врача иногда возникает мысль о наличии у больного острой хирургической патологии (существенную помощь при уточнении диагноза окажет наличие сильных болей и в других мышцах, прежде всего — икроножных). У некоторых больных бывает диарея.

В это же время у больных уменьшается, иногда значительно, количество отделяемой мочи, которая приобретает красноватый оттенок. При прогрессировании выраженной почечной недостаточности олигурия может смениться анурией (чаще это бывает после 3–4 дня).

Пульс учащен, хотя возможна и относительная брадикардия. Тоны сердца приглушены с первых дней. На фоне геморрагического синдрома возможно развитие геморрагического миокардита, а в последующие дни даже острой сердечной недостаточности. Артериальное давление снижено, особенно на фоне геморрагического синдрома, но оно может повышаться при развитии ОПН, особенно при продолжающейся активной инфузионной терапии.

Иногда у больных с первых дней появляется кашель, при наличии геморрагического синдрома в мокроте возможна примесь крови. В легких могут выслушиваться влажные хрипы, а иногда появляется боль в груди при дыхании.

Интенсивная головная боль — один из наиболее постоянных признаков. У части больных даже появляются менингеальные знаки иногда с первых дней заболевания, но они на первой неделе обычно не сочетаются с изменениями в спинномозговой жидкости, характерными для менингита. При нарастании явлений отека мозга возможны нарушение сознания, судороги, расстройство дыхания. У некоторых больных может определяться ложный менингеальный синдром: за счет сильных болей в мышцах шеи и мышцах нижних конечностей больной сопротивляется осмотру, усиливающему боль, что создает впечатление о наличии ригидности мышц затылка и положительного симптома Кернига.

Иктеричность склер, а затем и кожи появляется за 1–2 дня до снижения температуры (примерно 4–6 день болезни).

Температура постоянного типа (преимущественно) держится 5–10 дней, на этом фоне возможны повторные ознобы. Снижение температуры происходит ускоренным литисом или литически до субфебрильных или даже нормальных цифр.



Период анарексии длится до 5-10 дней. Несмотря на отсутствие лихорадки, имеются в это время такие проявления, как геморрагический синдром, желтуха, поражение потенция желтухи — от незначительной до резко выраженной, коррелируя с тяжестью течения болезни. В это же время может нарастать менингеальный синдром, а в спинномозговой жидкости выявляются изменения, характерные для менингита.

Примерно с 3-5 дня анарексии (это соответствует 9-15 дня болезни) состояние больного начинает улучшаться: уменьшается интенсивность желтухи и выраженность пие пие. Больной становится активнее, появляется аппетит, восстанавливается сон.

Однако у 1/3 больных возникает рецидив болезни. При этом он начинается так же и на фоне первого приступа, основные отличия — отсутствие желтухи, менее высокая и более короткая (до 3-7 дней) лихорадка.

Всего может быть 2-3 таких рецидива. Даже своевременно начатое лечение не гарантирует предотвращение рецидивов, отсутствуют и надежные критерии, позволяющие с момента прекращения последнего рецидива, начать восстановительный период, характеризующийся поражением.

Изложенную выше клинику лептоспироза можно условно представить в виде схемы, позволяющей "привязывать" основные клинические проявления к определенному периоду и патогенезу болезни (таблица).

Соответствие клинических проявлений фазам болезни

Таблица

Сроки	Фазы болезни	Клинические проявления
1-я неделя болезни	<b>Септическая фаза болезни</b> Ведущие — лептоспиремия, основные повреждающие факторы — эндотоксин и биологически активные вещества лептоспир	Выраженный общетоксический синдром. Пикорганное нарушение. Нарастание признаков поражения почек
2-я неделя болезни	<b>Токсическая фаза</b> Ведущие — тотальное поражение сосудов (универсальный капилляротоксикоз)	Нарастают и достигают максимума нарушения функции органов на фоне падения температуры, ОПН, ДВС-синдром, менингит, желтуха
3-я — 5-я недели болезни	<b>Фаза нестерильного иммунитета</b> За счет лептоспир, сохраняющихся в межклеточных пространствах почек возможны рецидивы. Возможно иммунокомплексное поражение почек, ЦНС	Рецидивы. При их отсутствии идет постепенное очищение от лептоспир на субклиническом уровне и стихание клинических проявлений
6-я неделя в почке	<b>Фаза стерильного иммунитета</b> (типоспецифического). Полное очищение организма от лептоспир	Восстановление нарушенных функций. Выздоровление

Эта схема является безусловно ориентировочной, каждая из этих фаз может меняться по длительности, но основные закономерности сохраняются.

Безжелтушная форма лептоспироза отличается от желтушной отсутствием такого признака, как желтуха. Так как при этой форме значительно меньше выражены явления общего токсикоза (в том числе и капилляротоксикоза), заболевание протекает значительно легче, не сопровождаясь в большинстве случаев тяжелыми органическими нарушениями.

Несмотря на то, что все лептоспирозы могут вызывать очень сходные по клинике заболевания, все-таки некоторые особенности в клиническом течении патологии, вызванной различными лептоспирами, обнаруживаются. Так, до 80% всех желтушных



нервности и даже кардиогенного шока. Возможно развитие отека легких на фоне ОПН и иррадиальной инфузионной терапии. Описаны случаи возникновения на фоне заболевания артритов, в отдаленные сроки — мышечных атрофий. При тяжелом течении возможно возникновение тяжелых септических осложнений (стойкий паротит, пневмония). Появились сообщения о возможности развития у взрослых острой дыхательной недостаточности (дистресс-синдром).

**Исходы.** Безжелтушные формы протекают благоприятно, летальные случаи практически не регистрируются. При желтушных формах летальность достигает 30-35%.

Особенностью этой инфекции является то, что она не дает инвалидизации: даже после тяжелых желтушных форм постепенно наступает восстановление нарушенных функций.

**Методы диагностики.** В период разгара болезни при исследовании крови (общий анализ) выявляют лейкоцитоз от невысокого до значительного (до 20 тыс./мм<sup>3</sup> и более), нейтрофилез, значительно увеличенную (до 40-50 мм/час) СОЭ. Количество эритроцитов уменьшается при наличии кровотечений и гемолиза. При желтушных формах может быть значительно уменьшено количество тромбоцитов.

При исследовании мочи в разгар болезни при всех формах выявляется лейкоцитурия (различной степени выраженности в зависимости от тяжести течения), снижение удельного веса мочи в результате нарушения концентрационной функции почек. Микрогематурия возможна и при безжелтушных формах. При тяжелом течении бывает макрогематурия, обнаруживаются в моче свежие и нащелоченные эритроциты, а также гиалиновые и зернистые цилиндры. Лейкоцитурия не характерна. При поздней желтухи в моче выявляются желчные пигменты.

Даже при наличии выраженной желтухи кал не бывает полностью обесцвеченным. Целесообразно следить за окраской кала, при необходимости ставить реакцию Грете-Сена с целью своевременного выявления желудочно-кишечных кровотечений.

В первые дни болезни при наличии менингеального синдрома при лумбальной пункции может определяться лишь повышение внутричерепного давления: несмотря на присутствие лептоспир в ликворе, состав ее не изменен (клеточный и биохимический). Со второй недели болезни лептоспир уже не выявляются, но обнаруживают повышенное количество лейкоцитов (до 500 в мм<sup>3</sup> и даже больше), сначала преобладают нейтрофилы, в дальнейшем — моноциты. Содержание глюкозы остается нормальным, белка — нормальным или незначительно повышенным. При наличии геморрагического синдрома в спинномозговой жидкости могут обнаружиться эритроциты (преимущественно измененные).

Степень повышения билирубина в крови коррелирует с тяжестью течения, при этом повышается уровень как непрямого, так и прямого билирубина. Активность АсАТ и АлАТ увеличена не резко, так как гепатонекроз не характерен, причем активность АсАТ может быть больше, чем АлАТ за счет значительных внепеченочных повреждений. Повышен на фоне желтухи уровень ЩФ, что свидетельствует о холестазе. Тяжелое повреждение мышечной ткани сопровождается повышением уровня КФК. Степень снижения общего количества белка (главным образом за счет альбуминов, при этом А/Г — коэффициент становится меньше 1) также коррелирует с тяжестью течения. На фоне ДВС-синдрома определяется значительное снижение уровня протромбина, увеличение времени свертываемости крови и длительности кровотечения, но повышено содержание фибриногена. При прогрессировании желтухи ОПН нарастает азотемия, повышается уровень креатинина. На фоне гипоксии возникают нарушения КЩС, при частой рвоте, диарее — нарушения электролитного состава плазмы, главным образом за счет повышения содержания К<sup>+</sup> в крови.

Лептоспиры обнаруживаются в крови и других биологических жидкостях в разные периоды болезни, поэтому материал для исследования забирают с учетом периода болезни. В первые дни (1-7) лептоспиры могут быть обнаружены в крови и ликворе при исследовании в темном поле. Можно также окрашивать мазки крови по методу Романовского-Гимзы. Со второй недели лептоспиры могут быть обнаружены в моче (иногда даже в течение нескольких последующих недель).

Для *выявления культуры* лептоспир используют специальные среды (Флетчера, Фергюта-Вальфа и др.). Рост продолжается в темноте 1-2 недели при температуре +28-30°C, при этом ниже поверхности погруженной среды образуются колонии в виде концентрических кругов.

Успех бактериологического исследования в значительной степени определяется как выбором материала для исследования с учетом периода болезни, так и правильностью его забора.

Лептоспиры в крови больного могут быть обнаружены с помощью биологического метода (при внутрибрюшинном заражении св морских свинок). Через 48-72 часа в кро- ви или брюшном экссудате инфицированных животных методом микроскопии в тем- ном поле обнаруживаются лептоспиры. У потибших животных производят и гистологи- ческое исследование органов.

С учетом того, что метода выявления возбудителя основаны на работе с живыми лептоспирами, они небезопасны для работающего персонала и производятся лишь в специальных лабораториях.

В настоящее время наибольшее значение имеют серологические методы *выявления* титры. Наличие большого количества антигенов у лептоспир определяет появление различных антител в крови больных — агглютининов, преципитинов, лизисов, комп- лемента связывающих и др. Реакции, используемые для их выявления, отличаются различной степенью чувствительности и специфичности. Одним из наиболее надеж- ных методов диагностики является РА в микро- и макромодификации. Агглютинины в крови больных появляются на 6-10 день, максимально высокие титры определяются в конце 3-4 недели. Диагностический титр РМА 1:100 при условии нарастания его в дальнейшем (обязательно исследование парных сывороток). Очень важно соблюдать стандартные условия постановки реакции, рекомендованные ВОЗ, так как техниче- ские погрешности могут приводить к ошибкам при интерпретации полученных резуль- татов. У отдаленных больных, особенно при рано начатой антибактериальной терапии, возможно позднее (на 3-4 недели) появление агглютининов. Эта реакция применит- ся преимущественно в референс- лабораториях, так как работать приходится с живы- ми культурами лептоспир. К тому же такие лаборатории имеют набор лептоспир (ну- мери антигенов), которые наиболее часто встречаются в данном регионе, с ними параллель- но и ставится реакция.

Иногда отрицательные результаты РА возможны за счет того, что антигены леп- тоспир, вызвавших заболевание у конкретного больного, отсутствуют в стандарт- ном наборе. Избежать таких ошибок позволяет РМА, поставленная с *L.biflexa* (сапрофитные лептоспиры); за счет наличия общих родовых антигенов можно уста- новить, что заболевание вызвано именно лептоспирами. К тому же работа с *L.biflexa* безопасна.

Агглютинины сохраняются в крови длительно (иногда несколько лет), что так- же необходимо учитывать при оценке полученных результатов. Возможны перекре- стные реакции с различными серогруппами за счет общих антигенов. Кроме того, у больного могут определяться антитела одновременно к 2 и более типам лептоспир за счет ранее перенесенного субклинически протекавшего или нераспознанного лептоспироза. В этом случае дифференцировать "свежие" антитела от анамнести- ческих поможет постановка РМА в динамике, с помощью РПЕА или определения классов Ig. Заболевание, вызываемое одновременно двумя и более серотипами леп- тоспир маловероятно, так как между многими из них существуют антагонистиче- ские отношения.

РНГА (РПГА) позволяет определять геммагглютинины, появляющиеся в крови боль- ных уже на первой неделе.

Метод ELISA позволяет раздельно определять наличие специфических антител раз- личных классов и на основании этого судить об остроте процесса.

Могут быть использованы и другие методы диагностики — ИФА, р. преципитации и др. Главное — четкая отработка методик с учетом местных условий, обязательное иссле- дование в динамике.

**Дифференциальный диагноз** лептоспироза с другими заболеваниями бывает нередко весьма сложным, учитывая значительный полиморфизм клинических проявлений.

Можно выделить группы заболеваний, протекающих с желтухой, с геморрагическим синдромом, катаральным синдромом, почечной недостаточностью, поражением ЦНС. Но даже при наличии ряда сходных с лептоспирозом признаков большинство из перечисленных заболеваний имеет свои характерные клинические особенности, наличие которых может оказать существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики. Такими особенностями являются:

- при **клевшем энцефалите**: тяжелые энцефалиты с асимметричными параличами, нарушением чувствительности, развитием Кожевниковской энцепаии; лимфадениты и лимфаденопатия;
- при **японском энцефалите**: спастические асимметричные параличи, формирующие характерную позу, поражение ЧМН;
- при **желтой лихорадке**: закономерное увеличение печени и селезенки, наличие очагов некроза в печени, что может быть причиной развития печеночной недостаточности, "амарильная маска". Особенно сложна дифференциальная диагностика, если желтая лихорадка протекает без желтухи и тромбогеморрагического синдрома;
- при **амской геморрагической лихорадке**: боль по ходу нервных стволов, нередко увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов; наличие в моче дегенеративно измененных клеток;
- при **лихорадке паппатачи**: следы от укусов москитов (обычно множественные), положительные симптомы Тавссита, Пика;
- при **КД** артралгии, формирующие характерную походку "дека", иногда — огненность и гиперемия суставов; генерализованная лимфаденопатия;
- при **ГД** рано (еще до появления кровотоочивости) становится положительным симптомом жгута, нередко развивается шокосый синдром Денте;
- при **вышем возвратном тифе**: начало нередко с озноба, закономерное увеличение печени и селезенки, мышечные боли сочетаются с суставными, обильное потоотделение при падении температуры;
- при **клевшем возвратном тифе**: первичный аффект, регионарный лимфаденит, кожный зуд в зоне первичного аффекта, повторяющиеся ознобы, жар, потливость при снижении температуры, благоприятное течение;
- при **болезни Лайма**: наличие первичного аффекта, характерные эритемы, нередко — появление вторичных эритем, артралгии, лимфаденопатия;
- при **сыпном тифе эпидемическом**: закономерно поражение сердечно-сосудистой системы и ЦНС, но при этом почки остаются интактными (*абнотия рандома* — центрального генеза); появляются симптомы Киари-Авишана, Говорова-Тоделье, часто возникает психомоторное возбуждение, обращают на себя внимание "кроличьи глаза";
- при **сыпном тифе эндемическом**: розеолезно-папулезная сыпь может появиться даже на ладонях, подошвах и лице, петехиальные элементы возникают не постоянно, а на розеолах, закономерно увеличение печени и селезенки, нет тяжелого поражения ЦНС, хотя бред возможен;
- при **североазиатском риккетсии**: возможна генерализованная лимфаденопатия;
- при **марсельской лихорадке**: наличие первичного аффекта с регионарным лимфаденитом, редко бывают геморрагии, сыпь появляется везде, в том числе на ладонях и подошвах, наиболее частое осложнение — тромбофлебит;
- при **тропической малярии**: значительное увеличение печени и селезенки, при рецидивах — типичные малярийные пароксизмы, быстро прогрессирующая гемолитическая анемия в отсутствие кровотечений, ОПН возникает обычно на фоне гемоглобинурийной лихорадки; возможно развитие церебральной малярии;
- при **дривле**: катаральный синдром — ведущий; локализация головной боли в лобной области, менингеальные знаки обычно обусловлены менингизмом;

— при *менингококковой* инфекции ларингита, кожа бледная, гиперемия  
слизистой в виде "шапочки", на кистях рук и стопах она наиболее обильна, иногда  
вызывает слезы, часто сопровождается разлитым ИТШ;

— при *брюшном тифе* постепенное начало, длительная лихорадка, бледность  
кожи, розоватая сыпь появляется не ранее 7-8 дня, закономерно увеличивается те-  
чением и ослабевает, часто развивается "тифозный статус", кишечные кровотечения  
возможны лишь на 3-й неделе;

— при *ВГА* закономерно увеличение печени и селезенки, желтуха паренхимы,  
топкая с высокой активностью АЛАТ и АСАТ, нет рецидивов лихорадки;

— при *ВГВ* кроме признаков, наблюдаемых при ВГА, возможно развитие  
печеночной недостаточности с острой печеночной энцефалопатией и ДВС-син-  
дромом;

— при *скарлатине* закономерны ангина, на лице — "скарлатинозный три-  
угольник", увеличение подчелюстных лимфоузлов, сыпь, сопровождающаяся зудом,  
шелушение кожи после угасания сыпи;

— при *инфекционном мононуклеозе*: генерализованная лимфаденопатия, ге-  
молитический синдром, в крови — мононуклеары (более 10%), лимфоцитоз;

— при *сепсисе* возможны самые различные проявления (как видно из табли-  
цы), особенности течения определяются этиологией, локализацией первичного  
очага, реактивностью организма. Поэтому дифференциальный диагноз проводится  
с ним как при желтушной, так и безжелтушной формах, решающими могут оказа-  
ться лишь специфические методы диагностики;

— при *СЛПС* сильная боль в пояснице с первых дней при отсутствии боли в ма-  
жорных мышцах, макрогематурия, не характерны кровотечения из десен, маточные,  
Резкие боли в икроножных мышцах, лихорадка, пауловатость лица — признаки, ха-  
рактерные для *травянистого*. Но резко выраженная эозинофилия в крови (50-70% и бо-  
лее) сразу исключит лептоспироз.

При проведении дифференциального диагноза следует помнить о гемолитичес-  
кой желтухе и ОПН, возникающих в результате токсического действия различных та-  
мических веществ.

**Лечение.** Больные лептоспирозом нуждаются в госпитализации, учитывая неоред-  
сказуемость течения, возможность развития тяжелых осложнений. Больных с тяжелым  
течением желтушной формы помещают в палаты интенсивной терапии или даже реани-  
мационные отделения, где может быть обеспечено постоянное наблюдение за их состо-  
янием, динамикой лабораторных показателей.

Режим и диета определяются тяжестью и клинической формой заболевания. Из де-  
ты исключаются экстрактивные вещества, резко ограничивается количество белка.

Антибиотики оказывают благоприятное влияние на течение болезни, если они на-  
значаются рано — в первые 3-4 дня болезни, значительно меньше их эффективность в  
более поздние сроки, практически бесполезны они после снижения температуры (т.е.  
после завершения септической фазы болезни).

Чаще всего назначают пенициллин (до 10 000 000 — 16 000 000 ЕД в сутки вну-  
тримышечно) или пенициллин G (1500000 ЕД внутривенно). Такие дозы обеспечи-  
вают и достаточную концентрацию антибиотика в спинномозговой жидкости.  
Длительность курса лечения — 5-7 дней. Эффективны также при своевременном  
назначении ампициллин (по 0,5-1,0 4 раза в сутки), доксициклин (100мг 2 раза в сут-  
ки), амоксициклин (0,5 4 раза в сутки), тетрациклин (2,0 в сутки), доказана также  
эффективность некоторых цефалоспоринов третьего поколения и хинолонов. Тетра-  
циклин в отличие от пенициллина способен уничтожать лептоспиры, находящиеся  
в почках, что следует учитывать при выборе лечебной тактики, особенно при воз-  
никновении рецидивов.

Традиционно в нашей стране для лечения лептоспироза при рано начатом лечении  
применяется гипериммунный у-глобулин, который вводят внутримышечно 3 дня по-  
ряд (1-й день — 10 мл, 2-й и 3-й — по 5-10 мл, в зависимости от тяжести течения). Во  
многих странах сформировалось тем не менее весьма сдержанное отношение к у-гло-

белках, в том числе к его повторным введениям. Возможно, это обусловлено антигенной неоднородностью лептоспир, что мешает создать "идеальный" поливалентный препарат, который был бы эффективен при лептоспирозе, вызываемом любым серотипом лептоспир.

Дезинтоксикационная терапия осуществляется внутривенным введением физиологического раствора, 2% раствора гидрокарбоната натрия, 3% раствора глюкозы. Соотношение и количество этих растворов определяется особенностями течения болезни и степенью всего выраженностью электролитных нарушений, состоянием функций почек. Очень важно в процессе лечения осуществлять контроль (при необходимости — помочей) за водным балансом.

Способствуют перемещению  $K^+$  из внеклеточных пространств в клетку его антагонист —  $Ca^{++}$  (в связи с этим показано назначение  $CaCl_2$  внутривенно по 10-20 мл) и 40% раствор глюкозы с инсулином; уменьшает гиперкалиемию и 10% раствор  $NaCl$ .

Важно на фоне дезинтоксикационной терапии обеспечить нормальную работу почек. Допамин увеличивает кровоток в почечных сосудах и клубочковую фильтрацию, вызывая таким образом диурез. Но применять его следует крайне осторожно и вводить медленно, так как в дозах более 15 мг/кг/мин он вызывает противоположное действие — сужение сосудов. Улучшает почечный кровоток и фузидлин.

На фоне почечной олигурии и тем более анурии при назначении диуретиков предпочтительнее отдавать салуретикам (фуросемид), так как осмодиуретики (маннитол) увеличивают объем циркулирующей крови (ОЦК). В восстановительном периоде возможна олигурия, особое значение приобретает при этом контроль почечных функций, электролитов, водного баланса.

Нередко все эти мероприятия оказываются неэффективными, в связи с чем приходится прибегать к гемодиализу, перитонеальному диализу (экстракорпоральная детоксикация).

Массивные кровотечения могут потребовать переливания крови. Показаны при наличии геморрагического синдрома витамин К, витамин С.

Неоднозначно отношение к глюкокортикоидам. Наряду с положительным действием (они подавляют действие антидиуретического гормона, способствуют восстановлению микроциркуляции) они могут усилить эндогенный токсикоз за счет усиления катаболизма белков и повышения уровня азота в крови. Тем не менее, от них отказываться не следует, особенно при поражении ЦНС, учитывая роль иммунокомплексных механизмов в развитии церебральной патологии. Кортикостероиды назначают коротким курсом (до 7 дней) в сочетании с антибиотиками.

Выбор сердечных средств определяется характером нарушений. Важно помнить, что в генезе сердечных нарушений определенная роль принадлежит гиперкалиемии.

Резкое нарушение функции печени до степени печеночной недостаточности — редкое явление даже при тяжелых формах. Тем не менее, если оно развивается, эффективны те же меры, которые описаны выше (дезинтоксикация, кортикостероиды).

Выписка реконвалесцента из стационара разрешается после исчезновения клинических проявлений, сроки выписки не регламентированы. Но не следует спешить с выпиской даже при легком и среднетяжелом течении лептоспироза, поскольку возможны рецидивы болезни (особенно при поздно начатом лечении). При тяжелом течении с ОПН следует учитывать также, что восстановление функций почечных канальцев идет медленно (об этом свидетельствует длительно сохраняющийся низкий удельный вес мочи).

После выписки не менее 6 месяцев за больными осуществляется диспансерное наблюдение с обязательным участием терапевта, невропатолога и окулиста, при необходимости проводятся соответствующие общеклинические, биохимические и инструментальные исследования. С диспансерного учета снимают при нормализации клинических и лабораторных показателей.

**Профилактика.** Общая профилактика заключается в уничтожении грызунов, защите водоемов от загрязнения выделениями грызунов, домашних и сельскохозяйственных животных. В неблагополучных по лептоспирозу районах может проводиться вакцина-

для собак и домашнего скота, однако она предотвращает развитие болезни, но не инфицирование с последующим выделением лептоспир с мочой. Рекомендовано индивидуальное мытье при возможности инфицирования, связанного с профессией.

**Специфическая профилактика** лептоспир. Предпринимаются попытки вакцинации различными количествами лептоспир. Предпринимаются попытки вакцинации лиц, проживающих на неблагоприятных по лептоспирозу территориях и относящихся к группе повышенного риска заражения третьей кортискулярной вакциной, содержащей антигены четырех наиболее часто встречающихся серогрупп лептоспир. Но целесообразность такой вакцинации признается не всеми.

При выезде кратковременном в неблагоприятные по лептоспирозу регионы с профилактической целью можно применять доксицилин (200 мг 1 раз в неделю), последующий прием препарата — в конце путешествия или сразу по возвращении домой.

\*\*\*

УДК: 616-022.7:579.834.115(042.3)

Валашова Ж. І.

#### **Leptospirosis**

*В лекції наводяться сучасні дані з етіології, патогенезу, сучасної класифікації та лікування лептоспирозу. Представлено схематичну картину диференціальної діагностики.*

UDK: 616-022.7:579.834.115(042.3)

Валашова Ж. І.

#### **Leptospirosis**

*In lecture the modern data about etiology, pathogenesis, modern classification and treatment of leptospirosis are reviewed. The clinical picture, differential diagnosis is submitted.*