

ЛЕКЦІЇ

© В.А. Полторापавлов, Г.Л. Пилко

УДК 616.98 : 579.8

В.А. Полторापавлов, Г.Л. Пилко*

ЛЕПТОСПІРОЗ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

*ДЗ «Відділкова клінічна лікарня станції Полтава» (м. Полтава)

Лептоспіроз - гостре інфекційне захворювання людини й тварин, яке викликається різними штамми лептоспір та характеризується переважним ураженням нирок, печінки й нервової системи. За тяжкого перебігу спостерігається геморагічний синдром, жовтяниця, гостра ниркова недостатність і менінгіт.

Синоніми: хвороба Васильєва - Вейля, водна лихоманка, лугова лихоманка, собача лихоманка, японська семиденна лихоманка, нанукаямі, хвороба свинопасів, болотна лихоманка й т.д.

Латинська мова - leptospirosis.

Англійська мова - leptospirosis.

Захворювання, що нагадують лептоспіроз, описувалися здавна. У 1841 році російський лікар Зейдліц, а в 1883 році французький лікар Landusi повідомляють про випадки захворювань, що перебігали з важкою інтоксикацією, жовтяницею й ураженням нирок. Цією проблемою зацікавився Н. П. Васильєв, учень С. П. Боткіна. В 1886 р. він опублікував результати своїх спостережень за перебігом хвороби, що він назвав «інфекційна жовтяниця», у 17 пацієнтів. У тому ж році з'являється повідомлення А. Weil про аналогічні захворювання (він спостерігав 4 випадки). Роботи цих вчених дозволили на підставі особливостей клінічного перебігу виділити нову хворобу в окрему нозологічну форму, що одержала згодом назва «хвороба Васильєва - Вейля».

У 1907 р. А. Stimson описав мікроорганізм, що він виявив у нирках хворого, що загинув, як думали, від жовтої лихоманки. Але лише в 1915 році японські вчені Inoda, Ito й інші виділили чисту культуру збудника (ім виявився новий вид спірохет) і довели його зв'язок із хворобою Васильєва - Вейля. Цей збудник отримав назву *Spirochaeta Icterohaemorrhagiae*. У цій назві автори підкреслили головні симптоми хвороби – жовтяницю і крововиливи. В 1916 році аналогічний збудник був виділений у Німеччині (Hubener, Reiter), потім ще один - у Японії. В США у 1914 році із зовнішнього середовища (вода озера) була виділена сапрофітна лептоспіра – *Leptospira Biflexa*. Кожен дослідник давав йому нове ім'я переважно з урахуванням місця первинного виявлення, але звиту форму збудника в назвах відображали всі («*Spirochaeta*»).

За пропозицією Nogushi у 1917 році ця спірохета одержала назву «лептоспіра» (від греч. leptos - ніжна, тонка; speira - спіраль), що відповідало

особливостям структури нової спірохети. Лише в 1922 році був установлений переконливий зв'язок захворювання людини лептоспірозом з патологією, що виявлялася у пацюків.

У наступні роки в літературних джерелах з'являються все нові відомості про відкриття морфологічно однакових, але різних за своїми серологічними властивостями лепто спір: *L. Hebdomadis* (J. Ido і співавт., 1918), *L. Andaman* B (J. Taylor, A. Goyle, 1932), *L. Canicola* (A. Klarenbeek, W. Schuffner, 1933), *L. Pomona* (D. Clayton, E. Derrick, 1937), *L. Bataviae* (H. Esseveld, W. Collier, 1938) та інші. Вивченням лептоспірозу в минулому в нашій країні займалися С. І. Тарасов, Г.В. Епштейн які першими встановили лептоспірозу етіологію водяної лихоманки (1928), виділив з крові хворих людей культуру лепто спір – *L. Grippotyphosa*. У 1938 році на Далекому Сході наукова експедиція виділила сировар лепто спір *L. Tarassovi* (В.В. Ананьїн, В.В. Кітченко, 1941).

До середини 60-х років ХХ ст. уже було відомо більше 124 серотипів лептоспір, патогенних для людини. Розходження в клінічному перебігу захворювань, викликаємих різними представниками лептоспір, були відображені в існуючих класифікаціях. Однак подальші дослідження дозволили зробити висновок, що патогенетичні механізми, що виникають в організмі людини при зараженні різними лептоспірами, універсальні, а тому не доводиться говорити про строгі специфічність клінічних проявів, обумовлених дією лише певного їх серотипа. З 1973 року патологію, викликану лептоспірами, стали розглядати як єдину нозологічну форму - лептоспіроз (не лептоспірози!), а виділені збудники - як серологічні варіанти єдиного роду патогенних лептоспір (*L. Interrogans*).

У 1982 році Міжнародні комітети по таксономії лептоспір та спірохет домовилися виділити нове сімейство *Leptospiraceae* у порядку *Spirochaetales*, у який буде включений рід лептоспір. Згідно рішення підкомітету по таксономії лепто спір (1973) рід *Leptospira* був розділений на 2 види, що має розходження на генетичному рівні: патогенні (*L. interrogans*) і сапрофітні, непатогенні (*L. biflexa*) лептоспіри. Збудники роду *Leptospira* входять у сімейство *Spirochaetaceae*.

Патогенні та сапрофітні види лепто спір морфологічно мало різняться, їх диференціація базується на оцінці культуральних, біохімічних та серологічних

властивостей. Ці види лептоспир підрозділяються на чисельні типи (варіанти). Зараз відомо понад 200 сероварів патогенних лептоспир (23 серогрупи) і понад 60 сероварів сапрофітних лептоспир. Найбільш поширені на території України мають лептоспир серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippityphosa*, *Pomona*, *Bataviae*, *Canicola*, *Hebdomadis*, *Tarassovi* та деякі інших.

Лептоспир - ніжні тонкі спіральні звиті клітини з безліччю завитків (до 20 і більше). Їхня довжина - 3-30 мкм, діаметр - 0,1-0,2 мкм. Більш короткі - представники свіжих штамів лептоспир, більш довгі - з довгостроково культивуємих культур. Кінці деяких лептоспир можуть бути вигнуті у вигляді гачків. Живі лептоспир слабко переломлюють світло, тому напівпрозорі й погано видимі у незабарвленому стані. При мікроскопії в темному полі їх добре видно, вони нагадують гірлянди перлин. Лептоспир фарбуються аніліновими барвниками, тому для їхнього фарбування звичайно використовують метод імпрегнації сріблом.

Лептоспир мають активну рухливість - роблять обертальні (навколо подовжньої осі) і прямолінійні рухи, що сприяє їхньому проникненню в організм людини й різних тварин. За допомогою електронної мікроскопії у лептоспир виявлені такі основні структури: поверхнева тришарова оболонка, осьова нитка і цитоплазматичний циліндр, гвинтообразно закручений навколо осьової нитки, що по фізичних і хімічних властивостях близька джгутикам бактерій. Ядро розташоване у вигляді нуклеоїда. У нижній цитоплазмі лептоспир є різні структури, що приймають участь в обміні речовин.

Антигенна структура лептоспир надзвичайно мозаїчна. Окремі серовари мають кілька антигенів, якісно нерівноцінних. Штами, що не відрізняються за антигенною структурою, можуть мати істотні розходження по ступені патогенності для різних тварин.

Антигени лептоспир можна об'єднати в 2 основних комплекси:

- типоспецифічний (серовароспецифічний), він розташований у поверхневих структурах клітини;
- родоспецифічний, розташований у глибині клітини. Серотипи із загальними антигенами об'єднані у серологічні групи.

У воді відкритих водойм патогенні лептоспир зберігають життєздатність від 7 до 30 днів і більше. У вологому ґрунті вони зберігаються до 270 днів, на харчових продуктах - від декількох годин до декількох днів. Швидко гинуть лептоспир у морській воді, у торф'яних болотах, але добре зберігаються в чистій річковій воді. При кип'ятінні гинуть миттєво, при температурі 70 °С - через 10 с. На них згубно діє висушування та прямі сонячні промені. Лептоспир стійкі до низьких температур. Вони можуть залишатися життєздатними навіть після тривалого замороження. Шкідливий вплив на організм людини й тварин лептоспир роблять завдяки наявності різних факторів патогенності. Найбільш важливим з них є ендотоксин, що виділяється при руйнуванні лептоспир.

Лептоспіроз - зоонозна інфекція. Чутливі до лептоспир багато диких і сільськогосподарських тварин, вони і є резервуаром інфекції. Але чутливість окремих видів тварин до різних лептоспир неоднакова.

При лептоспірозах формуються природні вогнища, у яких збудник циркулює між певними, чутливими до нього видами тварин. Людина в циркуляцію лептоспир між цими тваринами включається випадково, хвора людина небезпеки для оточуючих звичайно не представляє, проте слід дотримуватися обережності при роботі з його кров'ю й сечею. Основні фактори передачі - інфіковані вода, харчові продукти, рослини й ґрунт. Основний шлях проникнення лептоспир в організм людини - через ушкоджену шкіру й слизові оболонки. вважається, що аліментарним шляхом заразитися неможливо, тому що кислотність шлункового соку згубна для лептоспир, жовч знищує їх миттєво. Але зараження може відбуватися через слизову оболонку порожнини рота, особливо при наявності на ній ушкоджень.

По виразності клінічних проявів виділяють форми: маніфестну; субклінічну. Залежно від наявності жовтяниці маніфестна форма може перебігати як: жовтянична; безжовтянична. Тяжкість перебігу маніфестної форми може визначатися як: легка; середньої тяжкості; тяжка; фульмінантна (фульмінантна форма).

По головним симптомам ураження різних органів і систем можна виділити клінічні форми лептоспірозу: гепаторенальну, серцево - судинну, легеневу, менінгеальну, абдомінальну, гастроентеритичну.

Гепаторенальна - одна із найчастіше зустрічаючихся форм. На перший план виступає жовтяниця з явищами гепатаргії і симптомами гострої печінкової недостатності.

Серцево-судинна форма характеризується тахікардією, дихальною аритмією. Нерідко розвивається гіпотонія, обумовлена зниженням головним чином діастолічного артеріального тиску аж до розвитку колапсу; відмічають послаблення серцевих тонів, систолічний шум на верхівці серця і розширення його кордонів, порушення пульсу і ритму характерні для міокардиту, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ: зміщення до низу і деформація сегмента ST, зменшення та інверсія зубця T, порушення провідності.

Легенева форма характеризується катаральними змінами дихальних шляхів, іноді геморагічною пневмонією, болями у грудях, тахіпноє, виділенням кровавого мокротиння. Зниженням артеріального тиску. При цій формі, яка звичайно перебігає дуже тяжко, реєструється висока летальність.

Менінгеальна форма супроводжується різким головним болем, ригідністю м'язів потилиці, позитивними симптомами Керніга і Брудзінського. При проведенні спинномозкової пункції в окремих випадках спостерігається незначний цитоз (до 50 - 80 клітин), позитивні реакції Панді і Ноне - Аппельта.

Абдомінальна форма характеризується гострим болем у верхній половині живота, іноді - оперізуючим. Больовий синдром нагадує картину

холецистити, холецистопанкреатиту. Поява у цих випадках жовтяниці, гіперлейкоцитозу може призвести до помилкової лапаротомії. При швидкому розвитку ниркової недостатності з високими показниками залишкового азоту і сечовини слід утриматися від хірургічного лікування і проводити подальше обстеження для підтвердження діагнозу лептоспірозу.

Гастроентеритична форма може нагадувати в початковому періоді харчову токсикоінфекцію, сальмонельоз. У подальшому з'являються симптоми гострої печінкової та ниркової недостатності.

Основні риси патогенезу, які мають безпосереднє значення для розуміння найважливіших проявів інфекції, наступні. Збудник проникає в організм людини або тварини як через ушкоджену шкіру, так і через неуражені слизові оболонки рота, носоглотки, очей, травного каналу, статевих органів. Лептоспіроз – це інфекція, що має циклічний перебіг. Збудник активно рухається і дуже швидко проникає в кров. При цьому на місці проникнення лептоспір не залишається будь-яких змін запального характеру. Регіональні лімфатичні вузли не виконують ролі фіксуючого бар'єру, хоча у частини хворих при професійних ураженнях спостерігають регіонарний лімфаденіт, який відображає локалізацію ураження. Перебіг лептоспірозої інфекції характеризується наявністю лептоспіремії і токсинемії, відділеннях одна від одної короткою ремісією. Можна розглядати патогенез лептоспірозу як процес, що складається із 5 фаз. Перша фаза за суттю є безсимптомна короткочасна лептоспіремія з первинною дисемінацією збудника в організмі, що дорівнює інкубаційному періоду, який коливається у межах 3–13 діб, у рідких випадках досягаючи 20 діб. Первинна лептоспіремія триває 3–5 днів, не супроводжуючись якими-небудь клінічними проявами. У цей час током крові лептоспіри заносяться в усі органи й тканини (відбувається первинна дисемінація збудника), у яких потім іде їхнє розмноження й нагромадження, особливо активно цей процес відбувається в печінці й нирках. Уже на цьому етапі (проникнення, первинна бактеріємія й первинна дисемінація), що відповідає інкубаційному періоду, виникають різні захисні й формуються патологічні реакції в організмі. У перші години після зараження відбувається підвищення активності гладких клітин з посиленням вироблення гістаміна, стимуляція фагоцитозу, а також системи імунітету, що може пояснювати ранню (на 3–4-й день хвороби) появу захисних антитіл у крові. Однак якщо клітинні захисні реакції виявляються неспроможними й знищення збудників не відбувається, процес переходить у чергову стадію й розвивається хвороба.

Друга фаза відповідає початку захворювання і пов'язана з повторним виходом лептоспір із місць їх первинної локалізації (печінка, нирки та інші внутрішні органи). З вогнищ, де проходило розмноження й нагромадження лептоспір, вони у великій кількості виходять у кров'яне русло (вторинна бактеріємія). Із цього моменту в людини виникають клінічні прояви хвороби. Оскільки організм був підготовлений

до такої агресії (стимуляція на тлі первинної бактеріємії не тільки системи імунітету, але й сенсibiлізація організму продуктами розпаду й життєдіяльності лептоспір), то реакція на вихід лептоспір у кров буває досить бурхливою, що пояснює гостроту початку хвороби й виражений з перших днів токсикоз. Третя фаза токсемічна. Вона супроводжується ураженням продуктами розпаду та метаболізму лептоспір дрібних канальців, що призводить до посилення їх проникливості. Загибель лептоспір під дією специфічних і неспецифічних факторів захисту супроводжується надходженням у кров різних компонентів зруйнованих паразитів. У результаті їхньої дії на судини розвивається універсальний капіляротоксикоз, наслідком чого бувають крововиливи в шкіру й внутрішні органи, вихід із кров'яного русла рідини в навколишні тканини, згущення крові. Гемолітична активність лептоспір призводить до гемолізу еритроцитів, що у важких випадках може супроводжуватися розвитком вираженої гемолітичної анемії й жовтяниці. Явища капіляротоксикозу з порушенням гемодинамики, анемія сприяють розвитку гіпоксії й розладів різного характеру в органах.

Вторинна лептоспіремія триває відносно недовго – 3–7 днів, але цього буває іноді досить для розвитку важких порушень аж до ІТШ і ДВЗ-синдрому. В основі розвитку ДВЗ-синдрому лежить підвищення проникності судин у сполученні з виникаючої коагулопатією споживання, на тлі якої зменшуються кількість тромбоцитів, рівень протромбіну, збільшується час згортання крові, змінюються й деякі інші показники. В цій фазі нерідко спостерігаються поверхневі та, що ще більш небезпечно, внутрішні кровотечі. Це може бути причиною виникнення масивних, іноді несумісних з життям кровотеч. Але при лептоспірози підвищується рівень фібриногену, наслідком чого буває утворення фібринових тромбів у нирках і легенях.

На фоні лептоспіремії і капіляротоксикоза виникають порушення електролітного балансу, КЛС. Підвищення проникності судин супроводжується розвитком позаклітинної гіпергідратації (це проявляється набряками) у сполученні із внутрішньоклітинною дегідратацією. Посилення обмінних процесів приводить до розвитку метаболічного ацидозу, на тлі якого підсилюється вихід калію із клітин і його нагромадження в плазмі, нерідко до критичних показників. Тяжкість виниклих порушень збільшується тим, що на тлі триваючої лептоспіремії й капіляротоксикоза триває й активне проникнення лептоспір практично в усі органи й тканини. Ця вторинна дисемінація значно масивніше, чим первинна, вона супроводжується вираженим ушкодженням цих органів.

Найбільше закономірна для лептоспірозу поразка нирок, причому воно має багатофакторний характер: гіпоксія, ушкодження токсином у місцях проникнення й загибелі лептоспір, утворення фібринових тромбів, у більш пізній термін – дія імунних комплексів. Практично у всіх хворих виявляються ознаки інтерстиціального нефриту (він не встигає розвинути

лише при фульмінантних формах), а у важких випадках розвивається гострий тубулярний некроз. Ниркова патологія з розвитком ГНН може бути однією із причин смерті при лептоспірозі. Але в тих, хто одужав після хвороби, функція нирок звичайно відновлюється повністю. Тому що розмноження лептоспір у нирках відбувається головним чином у міжклітинних просторах, куди не проникають антитіла, у нирках лептоспіри зберігаються значно довше, ніж в інших органах. Тому вони можуть довгостроково виділятися із сечею при зникненні клінічних симптомів (це буває у вегетаріанців, сеча яких має лужну реакцію). Проникаючи в достатніх кількостях із нирок у кров, лептоспіри можуть викликати рецидиви.

При лептоспірозі виникають зміни в печінці. У результаті ушкодження судин настає набряк тканин, але гепатоцити звичайно страждають мінімально, тому й порушення функції печінки обумовлені головним чином набряком і метаболічними порушеннями. Самі лептоспіри розмножуються лише в позаклітинних просторах. Підвищення рівня прямого білірубіна в сполученні з відносно невисокою активністю АлАТ й АсАТ свідчить більше на користь холестази, а не гепатонекрозу, хоча при тяжкому перебігу в печінці можуть виникати навіть вогнища некрозу. У реконвалесцентів не формується хронічний гепатит, функція печінки відновлюється повністю.

Ушкодження серцевого м'яза обумовлено головним чином гіпоксією, електролітними порушеннями, ендогенною інтоксикацією (у тому числі уремією при поразці нирок), які розвиваються при лептоспірозній інфекції. Можливі множинні геморагії й навіть розвиток геморагічного міокардита.

У легенях, плеврі, трахеї, бронхах виявляють набряк, геморагії, можливий розвиток геморагічного пневмоніта. Вважають, що всі порушення обумовлені дією токсину й інших біологічних компонентів, але не самих лептоспір.

У шлунку й кишечнику виникають набряк і гіперемія слизової оболонки, а нерідко й геморагії - від дрібних до великих і навіть поверхневих некрозів з наступним утворенням ерозій і виразок. На цьому тлі можливий розвиток масивних шлунково-кишкових кровотеч, особливо при розвитку ДВЗ-синдрому.

Крововиливу в надниркові залози можуть бути причиною розвитку синдрому Уотерхауса - Фрідериксена.

Одним із яскравих симптомів лептоспірозу є сильний біль у м'язах, особливо гомілкових. При біопсії м'язів у них вдавалося виявити лептоспіри, а наслідком їхньої безпосередньої дії в сполученні з токсичним і гіпоксичним є ушкодження м'язових волокон (вакуолізація цитоплазми, втрата фрагментації й ін.). Те, що в патогенезі ушкоджень м'язів провідна роль належить лептоспірам, доводить такий факт: з появою антитіл у крові біль у м'язах зменшується, а потім повністю зникає.

Досить своєрідне ушкодження ЦНС при лептоспірозі. Гемато-енцефалічний бар'єр проникний для лептоспір, тому вони майже закономірно виявляються там з перших днів хвороби. Однак менінгіт

звичайно не розвивається; якщо навіть з'являються менінгеальні знаки, те це частіше прояв менінгізму. На 2-му тижню можливий розвиток менінгіту зі зміною в складі спинномозкової рідини. Але тому що лептоспіри до цього часу в спинномозковій рідині вже не виявляються, думають, що основним фактором, що ушкоджує, ЦНС є імунні комплекси.

При лептоспірозі з перших днів на фоні виражених судинних порушень можливий розвиток набряку мозку, важких локальних судинних розладів (особливо в людей похилого віку). Спад температури тіла обумовлено різким зменшенням лептоспіремії або навіть її повним припиненням на тлі активації неспецифічних захисних реакцій і формування специфічного імунітету. Але тому що лептоспіри здатні довгостроково зберігатися в деяких органах, залишаючись недоступними дії антитіл (звичайно у нирках), то у найближчий термін часу можуть наступити рецидиви хвороби з новою хвилею лептоспіремії. Крім того, на 2-у тижні максимального пошкоджуючого ефекту досягають циркулюючі імунні комплекси. Найчастіше це проявляється з боку нирок у формі нефрозонефриту, з боку ЦНС - асептичного менінгіту; можливий розвиток паренхиматозного гепатиту. Стійка нормалізація температури тіла й стан хворого не завжди збігається з повним очищенням організму від лептоспір - вони ще протягом декількох тижнів можуть виділятися із сечею. У кінцевому результаті настає повне звільнення організму від збудників внаслідок формування стійкого типоспецифічного імунітету.

Патогенез безжовтяничної форми відрізняється головним чином менш значним ушкодженням судин й як наслідок - меншою вагою поразки внутрішніх органів; для цієї форми не характерний розвиток жовтяниці, ДВЗ-синдрому, ГНН. Інкубаційний період становить частіше 7-13 днів, але можливі коливання в межах 2-20 днів. Хоча бувають й продромальні явища протягом 1—2 днів (слабкість, розбитість, підвищена стомлюваність), але в більшості випадків захворювання починається гостро, раптово, з ознобу, різкого підвищення температури тіла до 39,5—40 °С, сильного головного болю, болю в м'язах.

Вже наступного дня дуже виразним стає вибірковість м'язового болю - переважно литковій м'язи, при цьому біль може бути настільки інтенсивною, що позбавляє хворого можливості пересуватися. Часто одночасно з'являється біль в області м'язів стегон, поперек, хоча й менш інтенсивна. Інтенсивна біль супроводжує не тільки рухи, але й пальпацію м'язів, визначається виражена гіперестезія шкіри. Сильний головний біль нерідко сполучається з безсонням. Апетит відсутній, буває блювота.

Гіперемія й одутлість шкіри обличчя й верхньої частини тулуба (симптом «каптура»), ін'єкція судин склер і кон'юнктиви, її набряклість стають чітко помітними вже з 2-го дня хвороби. Помірно гіперемірована й слизова оболонка порожнини рота, буває енантема. Язик сухий, обкладений сірватим нальотом, а в наступні дні на фоні геморагічного синдрому

наліт може набувати темного кольору. Часто з'являється herpes labialis.

Геморагічний синдром може виникати в різний термін, іноді навіть із перших днів хвороби. Першими його проявами звичайно бувають гематоми в місцях ін'єкцій, носові кровотечі, кровоточивість ясен. Надалі можливо приєднання кишкових, маткових кровотеч (можливі причини гіповолемії).

Уже в перші дні хвороби у хворих може з'явитися висипка на шкірі тулуба й кінцівок - короподібна, краснухоподібна, уртикарна, скарлатиноподібна, еритематозна. Така сип - непостійна ознака, вона буває у 20-40 % хворих. Значно більше постійна ознака - геморагічна сип, вона може з'являтися як у вигляді окремих петехій, так і великих геморагій. Геморагічні висипання з'являються не тільки на шкірі, але й на склерах, кон'юнктиві. Чим раніше з'являється геморагічний синдром, тим важчий перебіг і гірше прогноз.

Живіт буває помірковано роздутим, збільшення печінки визначається з перших днів хвороби, менш виразне збільшення селезінки. Іноді вже з перших днів виникає біль при пальпації живота, що обумовлено крововиливами у м'язи й позачеревинний простір. Біль буває настільки інтенсивна, що в лікаря іноді виникає думка про наявність у пацієнта гострої хірургічної патології (істотну допомогу при уточненні діагнозу робить наявність сильного болю й в інших м'язах, насамперед - литкових).

У цей же час зменшується, іноді значно, кількість відокремлюваної сечі, що здобуває червонуватий відтінок. При прогресуванні явищ ниркової недостатності олігурія може змінитися анурією (частіше це буває після 3-4-го дні хвороби). Пульс прискорений, хоча буває й відносно брадикардія. Тони серця ослаблені з перших днів. На фоні геморагічного синдрому можливий розвиток геморагічного міокардиту, а в наступні дні навіть гострої серцевої недостатності. Артеріальний тиск знижений, особливо на фоні вираженого геморагічного синдрому, але він може підвищуватися при розвитку ГНН, тим більше при застосуванні довготривалої масивної та активної інфузійної терапії. Іноді у хворих з перших днів з'являється кашель, при наявності геморагічного синдрому в мокротинні можливі домішки крові. У легенях можуть вислухуватися вологі хрипи, іноді з'являється біль у грудях при подиху.

Інтенсивний головний біль - один з найбільш постійних ознак. У частини хворих іноді з перших днів захворювання з'являються менінгеальні знаки, але вони на 1-му тижні звичайно не співвідносяться зі змінами в спинномозковій рідині, характерними для менінгіту. При наростанні явищ набряку мозку можливе порушення свідомості, судороги, розлад подиху. У деяких випадках може визначитися помилковий менінгеальний синдром: за рахунок сильного болю в м'язах шиї й нижніх кінцівок хворий пручається огляду, що підсилює біль, що створює враження ригідності м'язів потилиці й наявності позитивного симптому Керніга. Іктеричність склер, а потім і шкіри з'являється за 1-2 дні до зниження температури тіла

(приблизно 4-6-й день хвороби). Температура постійного типу (переважно) тримається 5-8 днів, на цьому фоні можливі повторні напади лихоманки. Зниження температури тіла відбувається прискореним лізисом або літично до субфебрильних або навіть нормальних цифр. Період апіреksії триває до 5-10 днів. Незважаючи на відсутність лихоманки, саме в цей час такі прояви, як геморагічний синдром, жовтяниця, поразка нирок, досягають максимуму, що супроводжується погіршенням стану хворого. Інтенсивність жовтяниці буває від незначної до різко вираженої, корелюючи з тяжкістю перебігу хвороби. У цей же час може наростати менінгеальний синдром, а в спинномозковій рідині виявляються зміни, характерні для менінгіту. Приблизно з 3-5-го дні апіреksії (це відповідає 9-15-му дню хвороби) стан хворого починає поліпшуватися: зменшуються інтенсивність жовтяниці й виразність геморагічного синдрому, відновлюється функція нирок, зникають менінгеальні знаки. Хворий стає активнішим, з'являється апетит, відновлюється сон.

Однак в 1/3 хворих виникає рецидив хвороби. При цьому він починається так само раптово, як і первинні прояви. Для нього характерні такі ж прояви, як і для першого приступу, основні відмінності - відсутність жовтяниці, менш висока й більше коротка (до 3-7 днів) лихоманка. Усього може бути 2-3 таких рецидиви. Навіть вчасно почате лікування не гарантує запобігання рецидивів, відсутні й надійні критерії, що дозволяють прогнозувати ймовірність виникнення їх. Відбудовний період, що починається з моменту припинення останнього рецидиву, іде повільно, що обумовлено поліорганністю поразок.

Безжовтянична форма лептоспірозу відрізняється від жовтяничної відсутністю такої ознаки, як жовтяниця. З огляду на те, що при цій формі значно менше виражені явища загального токсикозу (у тому числі й капіляротоксикоза), захворювання протікає значно легше, не супроводжуючись у більшості випадків важкими органічними порушеннями.

Особливе місце займає жовтянична форма з фульмінантним перебігом, при якій летальність досягає 100 %. У цих випадках спостерігається дуже бурхлива динаміка: геморагічний синдром з масивними кровотечами, набряк мозку з наступною комою, ГНН виникають іноді вже на 1-й добі. Жовтяниця може з'явитися теж з перших днів, але іноді смерть настає ще до її виникнення (на 1-ій - 3-ій добі).

У період реконвалесценції відновлення порушених функцій відбувається повільно, іноді протягом декількох тижнів і навіть місяців (залежить від тяжкості перебігу, числа рецидивів, особливостей преморбидного стану). Особливо довго зберігається астеновегетативний синдром.

При жовтяничних формах, крім перерахованих вище ускладнень, можливий розвиток ДВЗ-синдрому з масивними кровотечами, ІТШ, ГНН, синдрому Уотерхауса - Фрідеріксена, уремичної енцефалопатії, набряку-набухання мозку, геморагічного міокардиту й навіть кардіогенного шоку. Може

розвитися набряк легенів і мозку на тлі ГНН і нераціональної інфузійної терапії.

Безжовтяничні форми протікають сприятливо, летальні випадки практично не реєструються. При жовтяничних формах летальність досягає 30-35 %.

Особливістю цієї інфекції є те, що вона не дає інвалідизації: навіть після важких жовтяничних форм поступово настає повне відновлення порушених функцій.

Біохімічні методи дослідження. Найбільш значні зміни виявляються при жовтяничних формах. Ступінь підвищення білірубіна корелює з вагою перебігу, при цьому підвищуються як непрямі, так і прямі фракції білірубіна. Активність АлАТ й АсАТ збільшена нерізно, тому що гепатонекроз не характерний, причому активність АсАТ може бути більше, ніж АлАТ, за рахунок значних позапечінкових ушкоджень. Але при тяжкому перебігу рівень АлАТ й АсАТ може підвищуватися досить значно, що є надійним прогностичним показником. Підвищено рівень лужної фосфатази, що свідчить про холестази; важке ушкодження м'язової тканини супроводжується підвищенням рівня КФК. Знижено загальну кількість білка, головним чином за рахунок альбумінів, А/Г коефіцієнт стає менше 1. На тлі ДВЗ-синдрому визначається значне зниження рівня протромбіну, збільшення часу згортання крові й тривалості кровотечі, але підвищений вміст фібриногену. При прогресуванні явищ ГНН наростає азотемія, підвищується рівень креатиніну. На тлі гіпоксії виникають порушення КЛС, при частій блювоті, діареї - електrolітного складу плазми, головним чином за рахунок підвищення вмісту калію в крові. Додаткові методи діагностики. Обов'язкове визначення групи крові й резус - фактору. Необхідно строго стежити за водним балансом. ЕКГ роблять у динаміці. Може знадобитися рентгенографія легень, УЗД.

Лептоспіри виявляються в крові й інших біологічних рідинах у різні періоди хвороби, тому матеріал для дослідження забирають із врахуванням цих періодів. У перші дні (1-7-й) лептоспіри можуть бути виявлені в крові при дослідженні в темному полі. Але при проведенні цього дослідження потрібно пам'ятати, що лептоспіри можна прийняти за нитки фібрину, що приводить до помилок діагностики. Цей метод частіше застосовується при дослідженні спинномозкової рідини (1-й тиждень хвороби). З 2-го тижня лептоспіри можуть бути виявлені в сечі (іноді навіть протягом декількох наступних тижнів).

Для виявлення лептоспіремії при фарбуванні мазків можна використати метод Романовського - Гімзи. Тому що лептоспіремія звичайно не дуже масивна, доцільно кров попередньо центрифугувати.

Лептоспіри в крові хворого можуть бути виявлені за допомогою біологічного методу: при внутрішньо-черевинному зараженні нею морських свинок. Через 48-72 г у крові або черевному ексудаті інфікованих тварин лептоспіри виявляють методом мікроскопії в темному полі. У загиблих тварин роблять і гістологічне дослідження органів.

Одним з найбільш надійних методів діагностики є РА у мікро- і макромоdifікації. Аглютиніни в крові

хворих з'являються на 6-10-й день, максимально високі титри визначаються наприкінці 3-4-й тижня. Діагностичний титр РМА-1:100 за умови наростання його надалі (обов'язкове дослідження парних сироваток). Іноді негативні результати РА можливі за рахунок того, що антигени лептоспір, що викликали захворювання в конкретного хворого, відсутні в стандартному наборі. Уникнути таких помилок дозволяє РМА, поставлена з L. Biflexa (сапрофітні лептоспіри): за рахунок наявності загальних родових антигенів можна встановити, що захворювання викликане саме лептоспірами. Захворювання, викликане одночасно двома й більше серотипами лептоспір, мало ймовірно, тому що між багатьма з них існує антагонізм.

РПГА дозволяє визначити гемаглютиніни, що з'являються в крові хворих уже на 1-му тижню, максимальні титри виявляють наприкінці 2-го тижня. Діагностичний титр - 1:80. Гемаглютиніни швидко зникають із крові (уже через 1 місяць), тому вони є маркерами гострої фази; знижує їхню цінність можливість виникнення перехресних реакцій. Реакція може ставитися з різними серогрупами лептоспір.

Діагноз лептоспірозу повинен бути підтверджений специфічними методами діагностики, що варто відображати в діагнозі. При цьому позначається групу назву виділених лептоспір, а не серологічний варіант. Оскільки лептоспіроз - практично завжди гостра інфекція, слово «гостра» при формулюванні діагнозу опускається.

1. Лептоспіроз (серогрупа Icterohaemorrhagiae), жовтянична форма, тяжкий перебіг. ГНН.

2. Лептоспіроз (серогрупа Pomona), безжовтянична форма, перебіг середньої тяжкості.

3. Лептоспіроз (серогрупа Canicola), жовтянична форма, затяжний рецидивуючий тяжкий перебіг. ДВЗ -синдром.

Хворі лептоспірозом мають потребу в госпіталізації, з огляду на непередбачуваність перебігу, можливість розвитку важких ускладнень. Хворих з важким перебігом жовтяничної форми поміщають у палати інтенсивної терапії або навіть реанімаційних відділень, де може бути забезпечене постійне спостереження за їхнім станом, динамікою лабораторних показників. Режим і дієта визначаються тяжкістю й клінічною формою захворювання. З раціону виключаються екстрактивні речовини, різко обмежується кількість білка.

Антибіотики впливають на перебіг хвороби, якщо їх призначають рано - у перші 3-4 дні хвороби, значно зменшує ефективність антибактеріальних препаратів їх призначення у більше пізній термін, практично марні вони після зниження температури (тобто після завершення септичної фази хвороби). Найчастіше призначають пеніцилін (до 10 000 000 - 16 000 000 ОД на добу внутрішньом'язово) або пеніцилін G (1 500 000 ОД внутрішньовенно). Такі дози забезпечують і достатню концентрацію антибіотика у спинномозковій рідині. Не підтверджується припущення, що висловлювалося раніше, що при лікуванні цими препаратами може виникати реакція Яриша

- Герксгеймера. Тривалість курсу лікування - 5-7 днів. Ефективні при своєчасному призначенні також ампіцилін (по 0,5-1 г 4 рази на добу), доксициклін (по 100 мг 2 рази на добу), амоксициклін (по 0,5 г 4 рази на добу), тетрациклін (2 г на добу), доведена ефективність деяких цефалоспоринов III покоління й хінолонів. При легких та середньотяжких формах, що не супроводжуються блювотою, антибіотики можна давати per os. Тетрациклін на відміну від пеніциліну здатний знищувати лептоспіри, що перебувають у нирках, що варто враховувати при виборі лікувальної тактики, особливо при виникненні рецидивів.

Традиційно в нашій країні при рано початому лікуванні застосовується гіперімунний у-глобулін, що вводять внутрішньом'язово 3 дні підряд (1-й день - 10 мл, 2-й й 3-й - по 5-10 мл, залежно від тяжкості перебігу). У багатьох країнах сформувалося проте досить стримане відношення до у-глобуліну. Можливо, це обумовлено антигенною неоднорідністю лептоспір, що заважає створити «ідеальний» полівалентний препарат, що був би ефективний при лептоспірозі, викликаному будь-яким серотипом лептоспір.

Дезінтоксикаційна терапія включає внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду, 2 % розчину гідрокарбонату натрію, 5 % розчину глюкози. Важливо на фоні дезінтоксикаційної терапії забезпечити нормальну роботу нирок. Допамін збільшує кровоток у ниркових судинах і клубочкову фільтрацію, підсилюючи в такий спосіб діурез. Але застосовувати його треба вкрай обережно й вводити повільно, тому що в дозах більше 15 мг/кг в 1 хв він викликає протилежну дію - звуження судин. Оптимальна швидкість введення - 18 крапель в 1 хв (якщо в 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду міститься 50 мг допаміна). Введення допаміна не повторюють, якщо після інфузії відсутній ефект (тобто не збільшується діурез). Поліпшує нирковий кровоток й еуфілін.

На фоні ниркової олігурії й тим більше анурії при призначенні діуретиків перевагу віддають салуретикам (фуросемід), тому що осмодіуретики (манитол) збільшують ОЦК.

Нерідко всі ці заходи виявляються неефективними, у зв'язку із чим доводиться призначати гемодіаліз, перитонеальний діаліз (екстракорпоральна детоксикація).

Неоднозначне відношення до глюкокортикостероїдів. Поряд з позитивним ефектом (придушують дію антидіуретичного гормону, сприяють відновленню мікроциркуляції) вони можуть підсилити ендогенний токсикоз за рахунок посилення катаболізму білків і підвищення рівня азоту в крові. Проте, від них відмовлятися не треба, особливо при поразці ЦНС, з огляду на роль імунотоксичних механізмів у розвитку церебральної патології. Кортикостероїди призначають коротким курсом (до 7 днів) у сполученні з антибіотиками.

Вибір серцевих засобів визначається характером порушень. Важливо пам'ятати, що в патогенезі серцевих порушень певна роль належить гіперкаліємії.

Різке порушення функції печінки до ступеня печінкової недостатності - рідке явище навіть при важких формах. Проте, якщо воно розвивається, ефективні ті ж міроприємства, які описані вище (дезінтоксикація, кортикостероїди). Показана гіпербаричнаа оксигенація.

На фоні проведеного лікування при тяжкому перебігу з анурією діурез збільшується дуже поступово - лише на 100-200 мл/добу. Але через кілька днів навіть можливий розвиток поліурії - діурез іноді досягає 4 л/добу і більше, що може викликати розвиток дегідратації з гіпокаліємією. У цей період варто також дуже чітко контролювати ниркові функції, вміст електролітів, гематокрит, водний баланс.

Виписка реконвалесцента зі стаціонару дозволяється після зникнення клінічних проявів, строки виписки не регламентовані. Але не слід поспішати з випискою навіть при легкій або середньотяжкому перебігу лептоспірозу, оскільки можливі рецидиви хвороби (особливо при пізно початому лікуванні). При важкому перебігу з ГНН варто враховувати також, що відновлення функції ниркових каналців іде повільно (про це свідчить питома вага, що довгостроково зберігається низькою, сечі). Після виписки не менше 6 місяців за хворими здійснюється диспансерне спостереження терапевта, бажана участь нефролога, невропатолога й окуліста, при необхідності проводяться відповідні загальноклінічні, біохімічні й інструментальні дослідження. З диспансерного обліку знімають при нормалізації клінічних і лабораторних показників.

Загальна профілактика полягає в знищенні гризунів, захисту водоймищ від забруднення виділеннями гризунів, свійських і сільськогосподарських тварин. У неблагополучні по лептоспірозу регіонах може проводитися вакцинація собак і домашньої худоби, однак вона запобігає розвитку хвороби, але не інфікуванню з наступним виділенням лептоспір із сечею. При можливості інфікування, пов'язаного із професією, рекомендоване носіння захисного одягу.

Складності специфічної профілактики пов'язані з антигенними розбіжностями великої кількості лептоспір. Для імунопрофілактики населення використовують корпускулярну вакцину (вбиту нагріванням і консервовану 0,3 % розчином фенолу). Вакцина містить суміш культур лептоспір найпоширеніших сироварів: *L. grippotyphosa*, *romona*, *icterohaemorrhagiae*, *hebdomadis*.

Вакцину вводять під шкіру двічі з інтервалом у 5 - 7 днів по 2 мл та 2,5 мл відповідно. Ревакцинацію проводять через рік. При короточасному виїзді в неблагополучні по лептоспірозу регіони із профілактичною метою можна застосовувати доксициклін (200 мг 1 раз на тиждень), останній прийом препарату - наприкінці подорожі або відразу після повернення додому.

Список літератури

1. Васильев В.С. Практика инфекциониста / В.С. Васильев, В.И. Комар, В.М. Цыркунов. – Минск : Вишэйшая школа, 1994. - 494 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. / Ж.І. Возіанова. - К. : Здоров'я, 2001. - Т. I. - 856 с.
3. Діагностика, терапія та профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. Проф.М.А.Андрейчина. - 2-е вид., перероб. та доповн. – Львів : Мед. газета України. 1996. – 352 с.
4. Епідеміологія (за ред. К.М.Синяка). – К. : Здоров'я, 1993. - 268 с.
5. Зубик Т.М. Дифференціальна діагностика інфекційних захворювань / Т.М. Зубик [и др.]. - Л., Медицина, 1996. - 256 с.
6. Інфекційні хвороби : Підручник / М.Б. Тітов, Б.А. Герасун, Л.В. Шевченко [та ін.] / За ред. М.Б.Тітова. - К. : Вища шк., 1995. - 567 с.
7. Инфекционные болезни: Учебник / Е.П. Шувалова, А.Г. Рахманова, М.С. Фаворский [и др.] / под ред. Е.П.Шуваловой. - 4-е изд., перераб. и допол. - М. : Медицина, 1995. - 656 с.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. - Гэотар Медицина, 2000. - 432 с.
9. Постовит В.А. Инфекционные болезни / Руководство / В.А. Постовит. –С.-Пб. : Сотис, 1997. - 502 с.
10. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина и проф. А. П. Казанцева. – СПб. : Комета, 1996. - 720 с.
11. Синяк К.М. Епідеміологія / К.М. Синяк, В.М. Гірін. - К. : Здоров'я, 1998. -112 с.
12. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. – СПб., 1997. - 632 с.

УДК 616.98 : 579.8

ЛЕПТОСПИРОЗ

Полторапавлов В.А., Пилко Г.Л.

Резюме. У лекції наведені сучасні дані про етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічну симптоматику, діагностику та лікування лептоспірозу.

Ключові слова: лептоспіроз, патогенез, лікування.

УДК 616.98 : 579.8

ЛЕПТОСПИРОЗ

Полторапавлов В.А., Пилко А.Л.

Резюме. В лекції приведены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинической симптоматике, диагностике и лечении лептоспироза.

Ключевые слова: лептоспироз, патогенез, лечение.

UDC 616 98 : 579.8

LEPTOSPIROSIS

Poltorapavlov V.A., Pilko G.L.

Summary. In this lecture present data about etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical course, diagnostic and therapy of leptospirosis.

Key words: leptospirosis, pathogenesis, treatment.

Стаття надійшла 18.11.2011 р.