

СПЕЦИФІЧНА ТЕРАПІЯ ЛЕПТОСПИРОЗУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Специфічна терапія лептоспірозу – В якості специфічної терапії 82 хворих на лептоспіроз отримували гетерогенний протилептоспірозний імуноглобулін (Ig), 56 – специфічний донорський Ig. Застосування гетерогенного Ig не мало переваг порівняно з традиційною терапією. Донорський Ig (як замісна терапія) сприяв покращанню функції нирок і печінки, скороченню тривалості стаціонарного лікування, зменшенню летальності.

Специфическая терапия лептоспироза – В качестве специфической терапии 82 больных лептоспирозом получали гетерогенный иммуноглобулин (Ig), 56 – специфический донорский Ig. Применение гетерогенного Ig не имело преимуществ по сравнению с традиционной терапией. Донорский Ig (заместительная терапия) способствовал улучшению функций почек и печени, сокращению длительности стационарного лечения, уменьшению летальности.

Specific Therapy of Leptospirosis – 82 patients with leptospirosis received heterogenic leptospiral immunoglobulin, 56 ones received donor specific immunoglobulin. Heterogenic immunoglobulin application had not preference as to compare with conventional therapy. Donor immunoglobulin (as substitutive therapy) lead to kidneys and liver function improvement, hospital treatment duration shortening, lethality decreasing.

Ключові слова: лептоспіроз, лікування, донорський імуноглобулін.

Ключевые слова: лептоспироз, лечение, донорский иммуноглобулин.

Key words: leptospirosis, treatment, donor immunoglobulin.

Важливим компонентом комплексного лікування інфекційних хвороб є імунотерапія. В лікуванні лептоспірозу специфічний гетерогенний імуноглобулін (Ig) використовується з 1962 р. з непоганими результатами [А.А. Варфоломеева и др., 1962; А.Л. Лесников, К.Н. Токаревич, 1982]. Проте чужорідність його може зумовити алергічні реакції, навіть до анафілактичного шоку з летальним кінцем [М.М. Городецкий та ін., 1999].

Вже давно висунуто ідею про перспективність виготовлення протилептоспірозного g-глобуліну із сироватки людей, які перехворіли на лептоспіроз [В.И. Покровский, П.М. Барышев, 1983], однак імунний прошарок серед здорового населення ендемічних за лептоспірозом районів (зокрема Ростовської області, Краснодарського краю) відсутній (антитіла виявлені лише у 0,15-0,46 % обстежених), а отримати сироватку від реконвалесцентів у достатній кількості практично неможливо [Э.Я. Ягвкин и др., 1990]. Зроблено спробу лікування лептоспірозу внутрішньовенним полівалентним Ig [J.P. Routy et al., 1988]. Українські дослідники [Л.В. Назарчук, Е.В. Мельницкая, 1989] виявили специфічні антитіла майже у 40 % донорів, в тому числі в діагностичних титрах – у 5,2 %.

Тернопільська область ендемічна щодо лептоспірозу. За даними обласної станції переливання крові, до 15-20 % донорів, особливо із сільської місцевості, мають протилептоспірозні антитіла.

Вперше отримано препарат людського протилептоспірозного Ig, який і застосований у комплексній терапії хворих.

Матеріали і методи Спостерігали 230 хворих на лептоспіроз віком від 17 до 74 років, які лікувались стаціонарно. Чоловіків було 159 (69,1 %), жінок – 71 (30,9 %). У 159 осіб (69,1 %) був важкий перебіг захворювання, у 71 (30,9 %) – середньої важкості. У 202 (87,8 %) пацієнтів захворювання було спричинено *L. icterohaemorrhagiae*, у 21 (9,2 %) – *L. grippotyphosa*, у 2 (0,8 %) – *L. hebdomadis*, у 5 (2,2 %) – комбінацією *L. icterohaemorrhagiae* з *L. grippotyphosa* або *L. canicola*. Померли 36 хворих (летальність від лептоспірозу в області за 1992-1998 рр. склала 6,9 %, при важкому перебігу – 22,9 %).

Важкість перебігу оцінювали за проявами інтоксикації та синдромів ураження нирок і печінки. Обов'язкове лабораторне обстеження включало загальні та біохімічні аналізи крові та сечі, визначення серовару збудника (в реакції аглютинації-лізису з живими культурами лептоспір); розраховували також лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа (1950) і гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) за В.С. Васильєвим і співавт. (1983).

За видом лікування хворі були поділені на 3 групи: 92 (1-а група, контрольна) отримували лише традиційні засоби (антибіотики, внутрішньовенно глюкозо-сольові розчини, вітаміни, гепатопротектори, при важкому перебігу – глюкокортикоїди, за показаннями – діуретики). 82 хворих (2-а група) отримували додатково гетерогенний протилептоспірозний Ig за методом дробної десенсибілізації по 10 мл 3 дні поспіль внутрішньом'язово, 56 пацієнтів (3-я група) – донорський протилептоспірозний Ig (титри 1:80-1:32-) по 1-2 дози 1-2 рази внутрішньом'язово. Групи не відрізнялись між собою за віком, статтю, важкістю хвороби.

Результати дослідження та їх обговорення Госпіталізація майже в усіх випадках була пізньою – 75,6 % хворих поступили в стаціонар на 4-7-й дні хвороби і 16,6 % – навіть на 8-16-й дні. Специфічні імунні препарати вводили при поступленні або наступного дня. На введення гетерогенного Ig 8 хворих (9,8 %) мали алергічні висипання. Побічних негативних реакцій на донорський Ig не спостерігалось.

Клініка лептоспірозу були класичною – висока гарячка, інтоксикація, міалгії, досить часто артралгії, герпетичні висипання, в поодиноких випадках зниження артеріального тиску. Більшість хворих мали жовтяничну форму хвороби – 92,4 % при важкому перебігу і 53,5 % – при середньоважкому; у всіх, в тому числі і при безжовтяничній формі, виявлено гепатомегалію, у кожного четвертого – спленомегалію. За клініко-лабораторними даними, порушення функції нирок було майже у всіх пацієнтів, виражений геморагічний синдром – відповідно у 66,5 % і 15,5 % хворих. Слід зауважити, що гостра печінкова недостатність з енцефалопатією часто супроводжувалась (клінічно) збереженням функції нирок, а важкість перебігу безжовтяничної форми була зумовлена вираженим інтоксикаційним синдромом і розвитком гострої ниркової недостатності.

При поступленні лабораторні показники в усіх групах хворих були майже ідентичні. У наступні дні у 44,2-60,0 % хворих на важкий лептоспіроз рівень білірубину продовжував зростати, але вже до 10-го дня лікування він знизився, порівняно з вихідним, на 6 % у контрольній групі і на 14 % у тих, хто отримав донорський Ig; у лікованих гетерогенним Ig рівень білірубину навіть дещо зріс (2 %) (табл. 1).

Рівень креатиніну в динаміці підвищився у 31,1-57,9 пацієнтів. Хоча максимальні показники креатиніну у хворих, лікованих донорським Ig, були суттєво вищими, ніж у двох інших групах ($P < 0,05-0,01$), до 10-го дня лікування вони вирівнялися з показниками контрольної групи і стали нижчими, ніж у тих, хто отримував гетерогенний Ig, а перед випискою із стаціонару вони були суттєво ($P < 0,05$) нижчими, порівняно з іншими групами. Динаміка і межі коливань показників сечовини були в основному такі ж, як для креатиніну.

Максимальні величини ЛШ були майже однакові в усіх групах (відповідно $(7,70 \pm 0,74)$, $(5,34 \pm 0,56)$ і $(6,36 \pm 0,77)$ при нормі $(0,62 \pm 0,09)$). Перед випискою вони нормалізувались лише у лікованих донорським Ig $(0,74 \pm 0,07)$, наблизились до нормальних у контрольній групі $(1,01 \pm 0,14)$ і залишилися досить високими після лікування гетерогенним Ig $(2,34 \pm 0,26)$; $P < 0,001$). Така ж тенденція зберігалась і для ГШ: максимальні показники відповідно по групах $(57,0 \pm 0,05)$, $(18,0 \pm 1,85)$ і $(18,75 \pm 2,42)$ (у здорових – $(0,62 \pm 0,09)$), перед випискою – $(1,44 \pm 0,16)$, $(2,76 \pm 0,33)$ і $(0,91 \pm 0,10)$, тобто у лікованих гетерогенним Ig інтоксикація зберігалась навіть на час виписки із стаціонару.

Застосування гетерогенного Ig дещо гальмувало формування протилептоспірозного імунітету, що проявлялось у затримці продукції специфічних антитіл і нижчому їх рівні.

Із 44 хворих на важкий лептоспіроз, які лікувались донорським Ig, 24 отримали його до появи в організмі власних протилептоспірозних антитіл (замісна терапія) і 20 – після їх виявлення. Групи не відрізнялись між собою за строками госпіталізації ($(5,26 \pm 0,39)$ і $(5,90 \pm 0,38)$ днів), проте термін сероконверсії складав відповідно $(14,6 \pm 0,9)$ і $(7,5 \pm 0,5)$ днів.

Застосування донорського Ig як замісної терапії суттєво покращувало функцію нирок (подальше зростання ниркової недостатності відзначалось удвічі рідше – у 34,8 % хворих проти 73,3 %, вже за 3-4 дні лікування показники креатиніну складали $(0,208 \pm 0,042)$ ммоль/л проти $(0,430 \pm 0,084)$ ммоль/л; суттєво скорочувалась тривалість стаціонарного лікування ($(25,50 \pm 1,95)$ проти $(32,50 \pm 1,73)$ днів; $P < 0,01$) і зменшувалась летальність (до 8,3 %; $P < 0,05$). Використання препарату при наявності власних антитіл не давало очікуваного лікувального ефекту.

Можна припустити, що донорський Ig частково нейтралізує місцевий токсичний вплив лептоспіра на нирки, що проявляється зменшенням гострої ниркової недостатності. Походження цього Ig із крові людини виключає імуноконфліктні реакції, властиві чужорідному препарату.

Таблиця 1. Основні біохімічні показники та їх динаміка у хворих на важкий лептоспіроз при застосуванні специфічної терапії

Показник	Традиційна терапія	Традиційна терапія + гетерогенний Ig	Традиційна терапія + донорський Ig
Білірубін, мкмоль/л Максимальний до 10-го дня лікування перед випискою динаміка, %	460,0±37,7 190,0±23,2 36,4±3,7 -6,0	516,0±51,8 234,0±30,2 31,8±2,7 2,0	522,0±45,1 190,0±24,4 34,8±3,5 -14,0
Креатинін, ммоль/л Максимальний до 10-го дня лікування перед випискою динаміка, %	0,244±0,026 0,106±0,013 0,081±0,003 -31,0	0,228±0,018 0,136±0,013 0,091±0,005 -22,0	0,340±0,039*,** 0,107±0,016 0,069±0,004*,** -14,0
Сечовина, ммоль/л Максимальний до 10-го дня лікування перед випискою динаміка, %	18,20±1,24 8,80±0,97 6,10±0,25 -28,0	21,40±1,44 11,40±1,06 6,76±0,44 -35,0	23,40±2,01* 8,90±1,22 5,60±0,26** -36,0
Титр антигін	1300	1130	1390
Ліжко-дні	29,80±1,75	33,20±2,09	28,50±1,54
Летальність, %	22,8	22,8	22,7

Примітки: * – показники достовірно ($P < 0,05-0,01$) відрізняються від контролю, ** – відносно лікованих гетерогенним Ig.

Висновки 1. Застосування для лікування лептоспірозу гетерогенного імуноглобуліну не має переваг порівняно з традиційною терапією – повільне зникнення інтоксикації, гірша динаміка показників функціонального стану печінки й нирок, інгібуючий вплив на вироблення специфічних антитіл, можливість виникнення алергічних реакцій на введення чужорідного препарату. **2.** Використання донорського специфічного імуноглобуліну в якості замісної терапії (до появи власних антитіл) дозволяє суттєво покращити функцію нирок, скоротити тривалість стаціонарного лікування, зменшити летальність.

1. Варфоломеева А.А., Перова К.С., Станиславский Е.С. и др. Терапевтическая эффективность лептоспирозного гамма-глобулина при водной лихорадке // Лептоспирозы. – М., 1962. – С. 142-149.

2. Лесников А.Л., Токаревич К.Н. Лептоспироз. – Л.: Медицина, 1982. – 152 с.

3. Городецький М.М., Сморгунова В.Ф., Панченко В.І. Лептоспіроз: клінічні особливості, ефективність сучасної терапії // Важливі зоонози: Мат. наук.-практ. конф. І пленуму Асоціації інфекціоністів України (13-14.05.99, Луцьк). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 47-50.
4. Покровский В.И., Барышев П.М. Актуальные проблемы клиники и лечения лептоспирозной инфекции человека // Лептоспирозы: Тез. докл. VIII Всесоюз. конф. по лептоспирозам. – Тбилиси, 1983. – С. 14-18.
5. Яговкин Э.Я., Костина Н.И., Вачаев Б.Ф. и др. Совершенствование иммунобиологических противолептоспирозных препаратов // Журн. микробиол. – 1990. – № 2. – С. 47-50.
6. Routy J.P., Blanc A.P., Costello R. et al. Interet des gammaglobulines intraveineuses a forte dose au cours d'une thrombopenie dans un cas de leptospirose // Presse Med. – 1988. – V. 17, № 1. – P. 37.
7. Назарчук Л.В., Мельницкая Е.В. Антилептоспирозные антитела в сыворотке крови доноров // Врачеб. дело. – 1989. – № 4. – С. 108-109.