

© Е.А. Алексеева, Т.В. Антонова, 2002
УДК 616.986.7:616.61

Е.А. Алексеева, Т.В. Антонова

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ БЕЗЖЕЛТУШНЫХ И ЖЕЛТУШНЫХ ФОРМАХ ЛЕПТОСПИРОЗА

E.A. Alekseeva, T.V. Antonova

INJURY OF THE KIDNEYS AT ANICTERIC AND ICTERIC FORMS OF LEPTOSPIROSIS

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

РЕФЕРАТ

Представлен анализ клинико-лабораторных симптомов вовлечения почек в патологический процесс у 47 больных безжелтушными и 81 больного желтушными формами лептоспироза. Установлено, что степень нарушения функции почек соответствует тяжести инфекции и наличию осложнений. Показатели эндогенной интоксикации – уровень веществ средней и низкой массы – могут быть использованы для оценки состояния больных.

Ключевые слова: почки, лептоспироз, эндогенная интоксикация, нефрит

ABSTRACT

Under analysis were clinico-laboratory symptoms of the involvement of the kidneys in the pathological process in 47 patients with anicteric and 81 patients with icteric forms of leptospirosis. It was found that the degree of impairment of the renal function is in accordance with the severity of infection and complications. The indices of endogenous intoxication such as the level of medium and low mass substances can be used for the assessment of the patients' state.

Key words: kidneys, leptospirosis, endogenous intoxication, nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Лептоспироз – распространенная зоонозная инфекция, представляющая сложную проблему здравоохранения, в том числе в масштабах такого крупного мегаполиса, как Санкт-Петербург. Инфекция отличается тяжелым течением с высокой летальностью [1]. Неблагоприятные исходы заболевания обычно обусловлены развитием таких серьезных осложнений, как инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая почечная (ОПН) и острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН), массивный геморрагический синдром, инфекционный миокардит и др.

Следует отметить, что поражение почек при лептоспирозе закономерно определяется прямым действием на почечную ткань лептоспир и их токсинов, иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями [3, 5], а также включением опосредованных механизмов повреждения, связанных с прогрессированием инфекции – ИТШ, гемолиз, капилляротоксикоз и геморрагический синдром [4]. Исходя из патогенеза заболевания можно предположить обязательное вовлечение почек в патологический процесс при лептоспирозе, однако клинически значимые манифестные

проявления почечной патологии обычно присущи тяжелым и осложненным формам заболевания. Вместе с тем, следует признать недостаточную изученность этого аспекта лептоспироза, имеющего, на наш взгляд, важное практическое значение. Значительно возросший в начале 90-х годов уровень заболеваемости лептоспирозом в Санкт-Петербурге [6] остается стабильным, без тенденции к снижению. Следует отметить, что среди зарегистрированных случаев было большое число среднетяжелых и тяжелых форм лептоспироза. Можно предположить, что часть больных с малосимптомными и стертыми формами инфекции остались не выявленными или имела ошибочные диагнозы. Это касается в первую очередь безжелтушных форм лептоспироза, представляющих нередко диагностические трудности. Мы предприняли попытку проанализировать характер поражения почек у больных безжелтушными и желтушными формами заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 128 больных лептоспирозом, находившихся на лечении в инфекционной боль-

нице № 30 им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге. Диагноз лептоспироза верифицирован в большинстве случаев серологически (у 116 больных – 90,6%), и у 12 больных бактериологически – высеваем лептоспир из крови (7), из спинномозговой жидкости (1) или обнаружением возбудителя в тканях при постмортальном исследовании (4 случая).

Среди обследованных были 78 мужчин и 50 женщин. Больных безжелтушными формами лептоспироза наблюдалось 47 человек, желтушными формами – 81. 24 случая тяжелой желтушной формы лептоспироза имели летальный исход.

По этиологии заболевания больные были распределены следующим образом: половина обследованных, 64 человека, переносили лептоспироз, вызванный *L. Icterohaemorrhagiae*, 53 больных (41,4%) – *L. Canicola*, 3 больных (2,3%) – *L. Pomona*, 7 больных (5,5%) – *L. Grippotyphosa*, один больной (0,8%) – *L. Tarassovi*. В Санкт-Петербурге в последние годы, наряду с преобладанием *L. Icterohaemorrhagiae*, большое распространение получила *L. Canicola* [6].

В соответствии с установленным у 124 больных эпидемиологическим анамнезом наиболее частым источником заражения человека были грызуны – у 49 (39,5%) и собаки – у 44 (35,4%) больных. Среди обследованных были работники продовольственных магазинов и ларьков – 11 (8,6%), мясокомбинатов и животноводческих ферм – 7 (5,5%), слесари-сантехники – 13 (10,2%), 4 (3,1%) лица БОМЖ. Выявлены 4 случая заболевания в семейных очагах (всего 9 человек), при этом источником заражения людей были домашние собаки.

Наряду с анализом динамики клинических и общепринятых лабораторных данных, у 62 больных были изучены показатели эндогенной интоксикации – уровень веществ средней и низкой массы плазмы крови (ВСНМпл) и мочи (ВСНМм) методом И.И. Габриэлян в модификации М.Я. Малаховой (1995). Одновременно определяли олигопептиды (по Lowry Q., 1951) в плазме крови (ОПпл) и в моче (ОПм).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Безжелтушная форма лептоспироза наблюдалась у 47 (35,9%) человек. Среди них преобладали больные среднетяжелой формой – 37 человек, у 3 больных имело место легкое, а у 7 – тяжелое течение заболевания.

Клинические и/или лабораторные признаки поражения почек в этой группе больных выявлены в каждом третьем случае (36,2%). Они были представлены болями в пояснице у 8 (17,1%) боль-

ных, незначительным снижением диуреза – у 10 (21,3%) больных. Изменения в общем анализе мочи характеризовались альбуминурией, цилиндрурией, микрогематурией. В большинстве случаев эти проявления заболевания совпадали с синдромом интоксикации и купировались одновременно с ним. У 6 (12,8%) больных безжелтушной формой лептоспироза был обнаружен повышенный уровень креатинина ($0,26 \pm 0,02$ ммоль/л) и мочевины ($13,8 \pm 0,75$ ммоль/л) в крови. Максимальные показатели азотемии выявлены у 4 больных тяжелой формой лептоспироза с признаками олигурии и анурии, при развитии у них ИТШ и ОПН на $6,7 \pm 1,0$ сутки от начала заболевания (средний уровень креатинина составил $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л, мочевины – $17,40 \pm 1,76$ ммоль/л). Во всех случаях безжелтушные формы лептоспироза завершились выздоровлением и нормализацией функции почек к моменту выписки больных из стационара.

Приводим выписку из истории болезни больной безжелтушной формой лептоспироза, у которой было проведено прижизненное (биопсия) морфологическое исследование почек. Следует отметить, что биопсия почек больным лептоспирозом в нашей стране производится крайне редко.

Больная Ш., 43 года (история болезни № 19573/93 – областная больница, г. Санкт-Петербург), работает свинаркой в совхозе. Заболела остро с появления сильного озноба и резкого подъема температуры тела до $39-40^{\circ}\text{C}$. Отмечала общую слабость и недомогание. На 2-й день болезни появились сильные боли в мышцах шеи, длинных мышцах спины, пояснице, икроножных мышцах, из-за чего больная с трудом передвигалась по квартире. Подобные жалобы сохранялись 7 дней, в течение которых пациентка наблюдалась врачом поликлиники с диагнозом ОРВИ. После 2–3 дней снижения температуры тела, с 9–10-го дня болезни наблюдалась вторая волна лихорадки до $39-40^{\circ}\text{C}$, появились сильнейшие головные боли, тошнота, рвота, при осмотре были обнаружены положительные менингеальные симптомы, в связи с чем (12-й день болезни) больная была госпитализирована в неврологическое отделение ЦРБ. При обследовании выявлен серозный менингит (в спинномозговой жидкости: цитоз 308/3, лимфоцитов – 80%, нейтрофилов – 20%), и с диагнозом лептоспироз *Pomona* (реакция микроагглютинации с *L. Pomona* в титре 1/1600), безжелтушная форма, лептоспирозный менингит больная в течение месяца лечилась в инфекционном отделении той же больницы. Во время пребывания в стационаре у больной до 31–32-го дня болезни сохранялась лихорадка $38-38,5^{\circ}\text{C}$, головные боли, интоксикация. Клинико-лабораторных данных, указывающих на поражение печени и почек, не было. Больная была выписана на 41-й день болезни в удовлетворительном состоянии с нормализацией лабораторных показателей.

Через 7–10 дней после выписки у больной появились боли в поясничной области, дизурические явления, отеки голеней, мутная моча, при лабораторном обследовании

Таблица 1

Азотемические показатели у больных тяжелой желтушной формой лептоспироза в период разгара заболевания ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Больные лептоспирозом	Средние показатели по дням болезни			
		5-8	9-13	14-18	после 18
Мочевина (ммоль/л)	Случаи с благоприятным исходом, n=26	21,8±0,6	24,1±0,2	12,6±1,3	8,2±0,5
	Умершие больные, n=21	28,7±0,8	31,6±0,4	–	–
Креатинин (ммоль/л)	Случаи с благоприятным исходом, n=26	0,294±0,02	0,424±0,03	0,184±0,200	0,147±0,030
	Умершие больные, n=21	0,576±0,04	0,601±0,02	–	–

были обнаружены изменения в общих анализах мочи. В связи с этим больная направлена на обследование и лечение в терапевтическое отделение ЦРБ, где ей был поставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, обострение. Вторичная артериальная гипертензия. Больная поступила в нефрологическое отделение областной больницы г. Санкт-Петербурга.

Данные лабораторного обследования. Клинический анализ крови: уровень гемоглобина – 118 г/л, количество эритроцитов – $3,8 \times 10^{12}$ г/л, количество лейкоцитов – $4,4 \times 10^9$ г/л, п – 3, с – 40, л – 31; СОЭ – 31 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес 1009; белок – следы; лейкоциты – 3-4 в п/зр.; эритроциты – 30-40 в п/зр., измененные; цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр.; зернистые – ед. в п/зр.; суточная потеря белка – 0,38 г. Проба Реберга без патологии; посев мочи на ВК и флору (3-кратно) – отрицательные результаты. Азотемические показатели не отличались от нормы. Результаты УЗИ органов брюшной полости и внутривенной урографии не выявили патологических изменений со стороны почек. С диагностической целью была проведена пункционная биопсия почек. Заключение биопсии – диффузный сегментарный интерстициальный нефрит с начальным сморщиванием.

Таким образом, в результате прижизненного морфологического исследования был установлен диагноз интерстициального нефрита через 4 месяца от момента заболевания лептоспирозом. Эти данные согласуются с результатами исследования Л.Д.Дегтярь [2], которая установила большую частоту формирования тубулоинтерстициального нефрита в периоде реконвалесценции лептоспироза в условиях эндемической заболеваемости в Краснодарском крае.

Среди 81 больного желтушными формами лептоспироза у 54 человек заболевание имело тяжелое течение с развитием таких осложнений, как ИТШ, ОПН, ОППН, геморрагический синдром, отек легких, менингит. Именно в этой группе были летальные исходы заболевания (18,8% от общего числа обследованных больных).

Больные поступали в стационар в среднем на $6,3 \pm 1,2$ -й день болезни. Продолжительность их пребывания в стационаре составила $32,3 \pm 1,7$ дня, при летальном исходе – $6,1 \pm 1,5$ дня. Смерть больных наступала с 5-го по 30-й день болезни, в сред-

нем на $12,3 \pm 1,4$ -й день болезни.

Поражение почек наблюдалось у подавляющего большинства обследованных – 50 (92,6%) больных тяжелыми желтушными формами лептоспироза и проявлялось клиникой ОПН. Уже в начальном периоде болезни у 12 (22,2%) больных наблюдалось снижение диуреза, хотя это можно было связать еще и с обезвоживанием организма в результате гиперпирексии, анорексии, рвоты. К моменту поступления больных в стационар явления ОПН, а именно олигурия и анурия, наблюдались соответственно у 36 (66,7%) и у 4 (7,4%) больных. В среднем (учитывая анамнестические и объективные данные) ОПН развивалась на $5,9 \pm 0,1$ -й день болезни. Среди 24 умерших больных явления ОПН 2–3 стадии наблюдались у 21 (87,5%) больных и, наряду с другими осложнениями, были непосредственной причиной смерти этих больных: при явлениях анурии в среднем на $8,4 \pm 0,2$ -й день болезни умерли 6 (25%) больных, олигурии на $13,2 \pm 0,3$ -й день болезни – 9 (37,5%) больных, у остальных 5 (20,8%) на момент смерти отмечалась уже полиурическая стадия ОПН.

В фазу максимальных проявлений ОПН наблюдалась гиперазотемия, клинически выражавшаяся адинамией и заторможенностью у 28 (51,9%) больных, тошнотой и рвотой у 24 (48,1%) больных, диарейным синдромом у 3 (5,6%) больных. У 17 (70,8%) больных, умерших при явлениях ОПН, были признаки отека мозга, проявлявшиеся различными степенями утраты сознания – от оглушенности у 10 (41,7%) больных до комы у 7 (29,2%) больных; головной болью у 7 (13%) больных; умеренной ригидностью затылочных мышц и повышением давления спинномозговой жидкости у 3 (12,5%) больных. Тяжести ОПН соответствовал уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Динамика уровня мочевины и креатинина крови по дням болезни в период разгара у больных с тяжелым течением желтушных форм лептоспироза представлена в табл. 1.

Таблица 2

Характеристики общего анализа мочи у больных тяжелой желтушной формой лептоспироза

Показатели	Средние значения	Частота отклонений от нормы	Норма
Относительная плотность	1008±1,75	100%	1012 - 1025
Протеинурия, г/л	0,58±0,06	64,8%	до 0,035
Лейкоцитурия, в п./зр.	14,8±2,8	29,6%	до 2-3
Микрогематурия, в п./зр.	8,2±2,3	57,4%	до 1
Цилиндрурия, в п./зр.	2,6±0,4	67,6%	-

Как видно из данных табл. 1, максимальное повышение уровня мочевины и креатинина в крови наблюдалось на 9-13-й день болезни, что соответствует фазе выраженных полиорганных нарушений при лептоспирозе.

Изменения в общем анализе мочи у больных тяжелыми желтушными формами лептоспироза, осложненными ОПН, представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, наиболее частыми изменениями в анализе мочи были снижение удельного веса и обнаружение цилиндров и белка. Более чем в половине случаев компонентом геморрагического синдрома при лептоспирозе была микро- и реже макрогематурия.

У всех умерших больных лептоспирозом при аутопсии был выявлен интерстициальный нефрит и различные проявления геморрагического синдрома, включая кровоизлияния в ткани почек.

Ведущим клиническим проявлением лептоспироза следует признать синдром интоксикации, с которым связаны нарушения функции различных органов. В свою очередь нарушение функции органов детоксикации усиливает проявления интоксикации за счет эндогенного его компонента. Одним из общепринятых интегральных маркеров эндогенной интоксикации (ЭИ) признаны показатели уровня веществ средней и низкой массы (ВСНМ) в биологических жидкостях.

У всех 62 обследованных больных лептоспирозом имелись различной степени выраженности лабораторные проявления ЭИ, соответствующие тяжести течения, периоду заболевания и имеющимся осложнениями.

У больных безжелтушными формами лептоспироза в период разгара заболевания выявлено увеличение по сравнению с нормой уровня ВСНМпл в 1,5-1,8 раза (соответственно $16,22 \pm 0,97$ усл. ед. и $10,1 \pm 2,1$ усл. ед., $p < 0,01$) и уровня ОПм в 1,6-1,8 раза (соответственно $192,5 \pm 6,48$ усл. ед. и $117,8 \pm 12,0$ усл. ед., $p < 0,01$).

Следует отметить, что у больных желтушной формой лептоспироза с доброкачественным неосложненным течением заболевания обнаружены

сходные с показателями при безжелтушных формах проявления ЭИ. Так, уровень ВСНМпл в период разгара заболевания достоверно превышал норму в 1,8-2,0 раза ($18,69 \pm 1,53$ усл. ед., $p < 0,01$), ОПм в 1,4-1,7 раза ($175,45 \pm 11,12$ усл. ед., $p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции у большинства

больных безжелтушными и желтушными формами лептоспироза без осложнений отмечалась нормализация показателей эндогенной интоксикации.

Максимальные изменения показателей ЭИ наблюдались у больных с осложненными желтушными формами лептоспироза при развитии ИТШ, ОПН, ОППН. Так, в период разгара болезни уровень ВСНМпл значительно превышал нормальные показатели – в $3,2-3,5$ раза ($33,1 \pm 1,94$ усл. ед. и $10,2 \pm 2,1$ усл. ед., $p < 0,01$), ОПпл в среднем в 1,5-1,7 раза ($22,6 \pm 1,38$ усл. ед. и $14,5 \pm 0,8$ усл. ед. соответственно, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание значительное уменьшение уровня ВСНМ в моче в среднем в 2,2-2,5 раза в сравнении как с группой контроля ($11,02 \pm 1,46$ усл. ед. и $27,4 \pm 6,6$ усл. ед., $p < 0,01$), так и с показателями у больных лептоспирозом, не осложненным ОПН ($22,49 \pm 2,18$ усл. ед., $p < 0,01$). Уровень ОПм был в среднем в 2 раза ниже нормы ($67,7 \pm 8,7$ усл. ед. и $117,6 \pm 12,0$ усл. ед., $p < 0,01$) в отличие от повышенного уровня ОПм у больных безжелтушными формами лептоспироза без осложнений. У больных с осложненными желтушными формами лептоспироза в период разгара заболевания имелись достоверные отличия показателей эндогенной интоксикации (ВСНМпл, ОПпл, ВСНМм, ОПм) от аналогичных показателей у больных лептоспирозом без осложнений.

У больных осложненными желтушными формами лептоспироза в периоде ранней реконвалесценции сохранялось достоверное повышение уровня ВСНМпл в среднем в 1,5 раза и снижение уровня ВСНМм в 1,8-2,0 раза в сравнении с нормой, что придает этим показателям определенную прогностическую ценность в плане оценки полноты выздоровления.

Наиболее тяжелые клинические и лабораторные проявления ЭИ отличали случаи лептоспироза с осложнениями, которые привели к летальному исходу. Так, на 11-17-й день болезни (в терминальной для большинства больных стадии заболевания), отмечалось еще более значи-

тельное повышение уровня ВСНМ пл по сравнению с тем же показателем у больных осложненным лептоспирозом с благоприятным исходом болезни ($42,67 \pm 1,86$ усл. ед. и $33,1 \pm 1,94$ усл. ед., $p < 0,05$), а также снижение уровня ОПм ($43,75 \pm 4,19$ и $67,7 \pm 8,73$ усл. ед., $p < 0,05$), то есть в 2,7-3,0 раза ниже нормы. Уровень ВСНМм также имел тенденцию к снижению, достоверно отличаясь от показателей группы контроля в 3,0-3,3 раза ($8,2 \pm 0,7$ и $27,4 \pm 6,6$ усл. ед., $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость повышения уровня ВСНМпл с уровнем креатинина ($r = +0,51$; $p < 0,01$) и мочевины ($r = +0,46$; $p < 0,05$) у больных с осложненными желтушными формами лептоспироза. Между уровнем ВСНМпл и ВСНМм была выявлена тесная обратная корреляционная связь ($r = -0,61$) в период разгара болезни, что, по-видимому, указывает на ведущую роль поражения функции почек в генезе нарастающей эндогенной интоксикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Степень повышения уровня ВСНМпл – показателя эндогенной интоксикации в период разгара лептоспироза соответствовала клиническим проявлениям интоксикации, тяжести заболевания, а также имеющимся осложнениям у больных как безжелтушными, так и желтушными формами лептоспироза. Снижение уровня ВСНМм у больных лептоспирозом в период разгара заболевания отражало тяжесть течения заболевания и степень нарушения функции почек. Известны убедительные данные о снижении уровня ВСНМм при продвинутых стадиях острой и хронической почечной недостаточности. У больных безжелтушными и желтушными формами лептоспироза без клинических и биохимических признаков ОПН уровень ВСНМм достоверно не отличался от нормы, хотя имел тенденцию к снижению.

У больных желтушными формами лептоспироза с признаками ОПН уровень ВСНМм достоверно снижался в 2-2,5 раза ниже нормы, в том числе у больных с летальным исходом заболевания в среднем в 3 раза ниже нормы. Этот показатель может служить дополнительным критерием тяжести течения инфекции и поражения почек при лептоспирозе.

Интересно, что уровень ОПм имел разнонаправленные изменения у больных лептоспирозом в периоде разгара: при безжелтушных и желтушных формах без осложнений отмечалось досто-

верное повышение показателя в 1,6-1,8 раза по отношению к норме, в случаях осложненного течения инфекции уровень ОПм достоверно снижался в 2 раза, у умерших больных – в 3 раза по сравнению с показателями в группе контроля. Полученные данные подтверждают известные факты о закономерном развитии интерстициального нефрита у всех погибших от лептоспироза, а показатели ЭИ могут служить дополнительными маркерами глубины поражения почек. Значительное снижение выведения почками ВСНМм и ОПм при лептоспирозе связано с отеком интерстиция, снижением клубочковой фильтрации [7], гипоксией почечной паренхимы, наступающей вследствие патологии капилляров и резкого снижения почечного кровотока [8], а также с поражением нефротелия канальцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лептоспирозе почки закономерно вовлекаются в патологический процесс, причем характер и степень выраженности поражения почек при безжелтушных и желтушных формах связаны с тяжестью течения инфекции и наличием осложнений. Показатели эндогенной интоксикации характеризуют тяжесть патологического процесса, отражают один из механизмов повреждения почек при лептоспирозе и могут быть использованы для объективной оценки состояния больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антонов В.С., Русальчук В.В., Алексеев А.А. и др. Актуальность проблемы лептоспироза в Санкт-Петербурге // Актуальные инфекции XXI века: Матер. конф. - СПб., 2002. - С. 18-20.
2. Дегтярь Л.Д. Исходы лептоспироза и принципы реабилитации реконвалесцентов: Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб., 1999. - 18С.
3. Калинос В.Л., Негреску В.Я., Пунга В.К. Поражение почек при лептоспирозе // Здоровоохранение. - 1983. - № 2. - С. 11-14.
4. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Авдеева М.Г., Костомаров А.М. Гемоглинурия у больных лептоспирозом // Клинические перспективы в инфектологии: Тез. докл. Всеросс. науч. конф. ВМА. - СПб., 2001. - С. 132.
5. Семенович В.Н., Полоцкий Ю.Е. Патогенные свойства лептоспир в связи с патологией лептоспироза // Ж. микробиол. - 1983. - № 2. - С. 13-17.
6. Стоянова Н.А., Трифонова Г.Ф., Сернейко Л.М. Эпидемиологические особенности лептоспироза в условиях Санкт-Петербурга // Клинические перспективы в инфектологии: Тез. докл. Всеросс. науч. конф. ВМА. - СПб., 2001. - С. 132.
7. Arrisga A.J.D., Rocha A.S., Yasude P.H., Brito T. Morphofunctional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of this guinea-pig (*L. Icterohaemorrhagiae*) // J. Pathol. - 1982. - Vol. 13a, № 2. - P. 145-161.
8. De Brito T. Electron microscopy of human leptospirosis kidney biopsies // Amer. J. Trop. Med. Hyg. - 1965. - Vol. 14. - P. 393-403.

Поступила в редакцию 26.09.2002 г.