

Leptospirozė

Prof. Raimonda Matulionytė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų
Infekcinių ligų centras

Įvadas

Leptospirozė – ūminė sisteminė infekcija, sukianti karščiavimą, intoksikaciją, hemoraginius kraujagyslių, kepenų ir inkstų pažeidimus.

Etiologija

Leptospirozės sukėlėjai yra plonos, judrios, tankiai susisukusios gramneigiamos spirochetos – leptospiros. Jos priklauso *Leptospira* genčiai, *Leptospiraceae* šeimai ir *Spirochaetales* eilei. Leptospirų gentis skirstoma į 2 rūšis – nepatogeninę *Leptospira biflexa* ir patogeninę *Leptospira interrogans*. Pastaroji pagal paviršiaus lipopolisacharidų sudėtį skirstoma į 25 serogrupes ir apie 250 serovarų. Europoje labiausiai paplitusios yra *L. ictero-haemorrhagiae*, *L. grippityphosa*, *L. australis*, *L. canicola* ir *L. sejroe* serogrupės.

Epidemiologija

Leptospirozė – plačiausiai pasaulyje paplitusi zoonozė. Ja sergama tiek vidutinio klimato, tiek atogrąžų regionuose, tačiau pastaruosiuose – 10 kartų dažniau. Didžiausias sergamumas registruojamas lietinguoju laikotarpiu atogrąžų zonoje ir vasaros pabaigos–rudens laikotarpiu vidutinio klimato regionuose.

Infekcijos šaltinis – laukiniai ir naminiai žinduoliai, ypač graužikai, galvijai, kiaulės, šunys, arkliai, avys, ožkos. Pagrindinis šaltinis, lemiantis ligos paplitimą, yra graužikai. Gyvūnams gali būti besimptomė arba klinikinė infekcijos formos. Jų metu jie nuolat ar su pertraukomis su šlapimu išskiria sukėlėjus, kuriais užteršiamas vanduo ir žemė. Ypač svarbūs lėtine leptospiroze sergantys gyvūnai, po ūminės ligos fazės leptospiros su šlapimu platinantys mėnesiais ar metais.

Patogeninės leptospiros atviruose vandens telkiniuose, kai pH 7,0–7,4, išsilaiko iki 30 dienų, drėgnoje dirvoje – 280 dienų, maisto produktuose – 2 dienas, nežūsta šaltyje. Patogeninės leptospiros jautrios tiesioginiams saulės spin-

duliams, didelei temperatūrai, dezinfekcinėms medžiagoms, rūgštinei terpei.

Žmogus leptospiromis užsikrečia tiesioginio arba netiesioginio sąlyčio su infekuoto gyvulio šlapimu ar audiniais būdu. Užkrato patenka per pažeistą odą arba sveikas gleivines. Tiesioginis kontaktas dažniausiai būdingas profesiniam užsikrėtimui (veterinarai, fermų, skerdyklų darbuotojai, gyvulių prižiūrėtojai, mėsininkai). Netiesioginio kontakto per drėgną žemę ar vandenį būdu užsikrečiama profesinėje (ūkininkai, vandens ir kanalizacijos sistemų priežiūros darbuotojai), buitinėje (iš netvarkingų šachtinių šulinių vartojamas vanduo) ar aktyvaus poilsio (žvejojant, nardant vandens telkiniuose ir užsiimant kitu vandens sportu) aplinkoje. Kartais užsikrečiama vartojant maistą, užterštą graužikų šlapimu, arba įkvepiant užkrėsto skysčio aerozolio lašelių. Žmogus nuo žmogaus užsikrečia labai retai.

Lietuvoje 2017–2021 metais registruota 20 leptospirozės atvejų, 2 iš jų baigėsi mirtimi.

Patogenezė

Per pažeistą, maceruatą odą arba sveikas gleivines limfiniais takais į kraujotaką patekusios leptospiros išplinta ir išskverbia į įvairius audinius, kuriuos daugiausiai pažeidžia per išsiskiriamus tarpininkus (sin. mediatorius) – endotoksiną, hemoliziną, lipazę. Leptospirų toksinai pažeidžia kapiliarų endotelio ląstelių membranas. Pagrindinis audinių pažeidimo elementas yra vaskulitas, pasireiškiantis endotelio edema, nekroze ir limfocitine infiltracija. Kapiliarų vaskulitas yra sisteminio pobūdžio, jo padarinių randama kiekviename pažeistame organe: inkstų (intersticinis nefritas ir kanalėlių nekrozė), kepenų (centrilobulinė nekrozė ir Kupfferio ląstelių proliferacija), plaučių (hemoraginis alveolitas), širdies (intersticinis miokarditas).

Pirmąją ligos savaitę leptospirų gali būti randama smegenų skystyje, antrąją – priekinėje akies kameroje, tačiau uždegiminius akių, centrinės nervų sistemos ir inkstų pokyčius nuo antrosios savaitės labiausiai lemia susidarę antigenų ir antikūnų kompleksai bei autoimuninis atsakas.

Persirgus susidaręs imunitetas neapsaugo nuo kitos serogrupės sukeltos infekcijos.

Klinikiniai požymiai

Inkubacinio laikotarpio trukmė yra 2–26 dienos (vidutiniškai – 10 dienų). Ligos pradžia ūmi, o eigą dažniausiai sudaro 2 fazės – pradinė sepsio, po kurios būklė trumpam pagerėja, ir po jos – imunitetinė fazė. Sunkiais atvejais vieną fazę nuo kitos atskirti sudėtinga. Daugumą sunkių atvejų sukelia *L. icterohaemorrhagiae*, tačiau griežtos sąsajos tarp ligą sukėlusio serovarianto ir ligos sunkumo nėra.

Leptospirozė 80 proc. atvejų sukelia karščiavimą, nebūna kitų šiai infekcijai būdingų požymių ir praeina savaime, tačiau iki 20 proc. ligos forma būna sunki. Sunkios ligos formos metu išsivysto daugelis organų nepakankamumas ir gelta, meningitas, plaučių hemoragijos, kepenų ir inkstų funkcijų sutrikimai, širdies nepakankamumas. Vėliau tai gali baigtis mirtimi.

Pradinė sepsinė ligos fazė prasideda staiga didele su atoslūgiu (sin. remisine) temperatūra (38–40 °C) ir galvos skausmu. Vargina šaltkrėtis ir raumenų skausmas. Ryškus junginių paraudimas – vienas svarbiausių skiriamųjų požymių, retai nustatomas kitų infekcijų metu. Galimas pilvo skausmas, anoreksija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, rečiau – kosulys, faringitas, blauzdų makulopapulinis arba hemoraginis bėrimas. Objektiviškai požymiai yra pabrinkusios junginių kraujagyslės ir skausmingi blauzdų bei juosmens raumenys, rečiau – limfadenopatija, splenomegalija ir hepatomegalija. Ši fazė trunka 5–7 dienas, po jos dažniausiai būna 1–3 dienų pagerėjimas. Po jo karščiavimas gali išnykti, liga regresuoja arba gali progresuoti į sunkią formą.

Karščiavimo pasikartojimas rodo antrosios – imuninės – fazės pradžią. Nespecifiniai simptomai, karščiavimas ir raumenų skausmas, būna ne tokie ryškūs negu pirmojoje fazėje ir gali trukti nuo keleto dienų iki keleto savaitių. Daugumai pacientų išsivysto galvos skausmas, kuris leidžia įtarti meningito pradžią; meninginiai simptomai būna apie 50 proc. pacientų. Aseptinis meningitas – dažniausias imuninės begetės ligos formos klinikinis sindromas. Galvinių nervų pažeidimas, sąmonės sutrikimas, kiti encefalito požymiai stebimi rečiau. Esant imuninei fazei, gali išsivystyti uveitas, iritas, iridociklitas, chorioretinitas.

Viena būdingiausių sunkios ligos formų, pasireiškiančių po trumpalaikio pagerėjimo, pasibaigus ūminei fazei, yra vadinamoji Weilo liga. Ja sergant sutrinka kepenų ir inkstų funkcijos. Sunkiais atvejais jau pradinėje fazėje ligos eiga tampa žaibiška. Tada staiga iki 40 °C ir daugiau padidėja temperatūra, greitai progresuoja kepenų nepakankamumas, gelta, išsivysto ūminis inkstų nepakankamumas, hemoraginis pneumonitas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS), miokarditas, aritmija, kolapsas. Inkstų nepakankamumo metu stebima hipokalemija, bet diurezės pokyčiai nėra būdingi. Sergant sunkia ligos forma, mirštamumas yra didelis (5–40 proc.).

Diagnostika

Klinikiniai požymiai ir rutininiai laboratoriniai tyrimai, išskyrus Weilo ligą, nėra specifiniai, todėl epidemiologinė anamnezė (galimas kontaktas profesinėje, buitinėje ar aktyvaus poilsio prie vandens šaltinių aplinkoje) yra labai svarbi įtariant leptospirozę.

Etiologinė diagnostika

Mikroskopinis tyrimas

Mikroskopinis kraujo ir šlapimo tyrimas tamsiajame regėjimo lauke ieškant ligos sukėlėjų pasižymi mažu

jautrumu ir specifiškumu, todėl praktikoje atliekamas retai.

Pasėlis

Leptospirų išskyrimas pasėlyje neabejotinai pagrindžia diagnozę, tačiau tyrimo jautrumas mažas, o leptospiros auga lėtai, reikalinga speciali terpė. Ėminiai pasėliui imami atsizvelgiant į teigiamumo tikimybę pagal būdingą ligos eigą:

- leptospiremija pasireiškia kartu su karščiavimo ir kitų simptomų pradžia, todėl kraujo pasėlis atliekamas per pirmąsias 10 dienų nuo karščiavimo pradžios;
- esant meninginiams simptomams, likvoro pasėliui imama 5–15 ligos dienomis;
- šlapimas pasėliui imamas 15–25 dienomis.

Molekuliniai tyrimai

Leptospirų DNR nustatyti PGR metodu tinka tie patys ėminiai kaip ir pasėliui. Dėl galimybės ligą nustatyti anksti, atlikimo greičio, didelio jautrumo ir specifiškumo šis tyrimas turėtų būti pirmas, tačiau metodika dar nėra standartizuota ir plačiai prieinama.

Serologiniai tyrimai

Serologiniai tyrimai yra pagrindinis diagnostikos metodas, tačiau tiksliai jų interpretacijai reikalingi poriniai serumai. Antikūnai prieš leptospiros susidaro pirmosios savaitės nuo karščiavimo pradžios pabaigoje, o antrasis tyrimas turi būti atliekamas dar po 2 savaitių.

Serologinių tyrimų auksiniu standartu laikoma mikroaglutinacijos reakcija (MAR), kuriai naudojami įvairių serogrupių gyvų leptospirų antigenai. Liga laikoma serologiškai patvirtinta, kai porinių serumų titras padidėja 4 kartus. Tai ypač aktualu endeminėse zonose, kur dalis žmonių gali turėti šių antikūnų dėl buvusios besimptomės ligos formos praityje. Ne endeminiuose regionuose vienkartinis titras 1:200 ar keli titrai 1:100, esant klinikiniams ir epidemiologiniams duomenims, leidžia įtarti didelę ligos tikimybę. Po kelių savaitių diagnozė turi būti patvirtinta nustatant titro padidėjimą. Specifiniams antikūnams kraujyje nustatyti gali būti naudojamas ELISA ir kiti metodai, tačiau jų jautrumas ir specifiškumas mažesni už MAR.

Kiti tyrimai

Atlikus kraujo tyrimą, nustatoma neutrofilinė leukocitozė, sunkiais atvejais – anemija, trombocitopenija. Jau ūminėje fazėje būdingi šlapimo pokyčiai – nedidelė proteinurija ir piurija, kartais hematurija, būna hialino ir grūdėtųjų cilindrių. Jei sergama meningitu, likvoro nustatoma limfocitinė pleocitozė, dažniausiai $500/mm^3$, baltymo šiek tiek padaugėja, gliukozės koncentracija normali. Prasidedant gelta, nustatomas padidėjęs bilirubino, daugiausiai konjuguotojo, kiekis. Jei forma sunki, bilirubino gali padaugėti

iki 1 000 $\mu\text{mol/l}$, tačiau serumo transaminazių aktyvumas mažai didėja, iki 2–5 kartų. Atsirandant ūminiam inkstų nepakankamumui, kraujo serume padidėja šlapalo ir kreatinino bei kreatinfosfokinazės koncentracija. Esant inkstų nepakankamumui, atlikus inkstų biopsiją, nustatomas ūminis intersticinis nefritas, kartais – imuninių kompleksų glomerulonefritas. Plaučių pažeidimo rentgenologiniai požymiai yra mazgelinė ir mazginė, kartais susiliejančioji infiltracija.

Diferencinė diagnozė

Endeminėse zonose arba grįžus iš jų leptospirozė pirmiausia diferencijuojama nuo maliarijos, Dengės karštligės, čikungunijos, riketsiozių, vidurių šiltinės. Kitomis aplinkybėmis – nuo limfocitinio meningito, pielonefrito, toksinio hepatito, erlichiozės, virusų sukeltų infekcijų (ypač gripo, jei ligos forma lengva) ir hantaviruso sukulto hemoraginio inkstų ir (arba) plaučių sindromo. Diferencijuojant nuo virusinių hepatitų, prisiminti, kad, sergant leptospiroze, skirtingai nei sergant hepatitais, ilgai karščiuojama, parausta junginės, išsivysto leukocitozė, proteinurija, padidėja kreatinfosfokinazės kiekis ir tik šiek tiek padidėja transaminazių aktyvumas kraujyje.

Gydymas

Daugelis leptospirozės atvejų yra lengvi ir pračina be antibakterinio gydymo. Jei pacientas dėl ligos simptomų kreipiasi į gydytoją ir liga atpažįstama, antibakterinė terapija dažniausiai skiriama siekiant sumažinti ligos trukmę ir sukėlėjo platinimą per šlapimą.

Esant lengvai infekcijos formai, skiriama geriamojo doksiciklino (po 100 mg 2 k./d.) 5–7 dienas, amoksicilino (po 500 mg 3 k./d.) 7 dienas arba geriamojo azitromicino 1 g pirmąją dieną ir po 500 mg 1 k./p. antrąją ir trečiąją dienas. Doksiciklinas ir azitromicinas taip pat sukelia veiksmingą poveikį riketsiozėms, kurias reikia atskirti nuo leptospirozės. Pradėti gydyti reikia įtarus infekciją, nelaukiant laboratorinių tyrimų duomenų, nes jie vėlai informatyvūs.

Pacientai, sergantys sunkia forma, gydomi penicilinu G (po 1,5 mln. VV kas 6 val. į veną), amoksicilinu (po 0,5–1,0 g kas 6 val. į veną), doksiciklinu (po 100 mg 2 k./d. į veną), ceftriaksonu (po 1,0–2,0 g 1 k./d. į veną).

Kaip ir sergant kitomis spirochetų sukeltomis ligomis, pradėjus antibakterinį gydymą, gali įvykti Jarischo ir Hershheimerio reakcija. Tai sisteminis uždegiminis atsakas

į žūstančių leptospirų išskiriamą toksiną. Šis uždegiminis atsakas sukelia staigų temperatūros didėjimą ir kartu šaltkrėtį, hipotenziją, bėrimus ir galbūt kitų organų pažeidimo požymius. Norint išvengti šios reakcijos, galima skirti kortikosteroidų. Jų skiriama ne visada, nes dažniausiai reiškiniai nėra sunkūs ir per keletą valandų pračina savaime.

Nespecifinės terapijos priemonės (elektrolitų, gliukozės tirpalai, manitolis, laziksas, kartais gliukokortikosteroidai) skiriamos karščiavimui, skausmui, vėmimui, sąmonės sutrikimams, skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimui, inkstų nepakankamumui, hiperbilirubinemijai, hipotenzijai ir hemoragijoms gydyti. Esant sunkiam ir užsitęsusiam inkstų nepakankamumui, taikoma hemodializė. Inkstų funkcija gydomuoju laikotarpiu dažniausiai atsigauna.

Antiepideminės priemonės ir profilaktika

Leptospirozė yra privalomai registruojama liga. Būtinai pranešimas vietinei visuomenės sveikatos priežiūrai įstaigai.

Atsižvelgiant į aplinkos sąlygas ir žmogaus veiklą, būtina mažinti didelės rizikos trukmę, naudoti apsaugos priemones, vykdoma vakcinacija ir chemoprofilaktika.

Pagrindinės profilaktikos priemonės – vengti tiesioginio kontakto su galbūt užsikrėtusiais gyvuliais ir netiesioginio kontakto su šlapimu užkrėsta žeme ir vandeni. Viena profilaktikos priemonių – graužikų didėjimo kitimo stebėjimas ir deratizacija. Asmens apsaugos priemonių rūšys priklauso nuo vykdomos veiklos. Paprasčiausia dėvėti vandeniui nepralaidžius batus, apsaugos akinius, gumines pirštines, odos pažeidimus dengti vandeniui nepralaidžiais tvarsčiais. Vaikščiojimas basomis – dažnas rizikos veiksnys atogrąžų zonose.

Žmonių vakcinacija nėra paplitusi. Visos vakcinos yra negyvosios, specifinės serovariantui, dažniausiai nuo *L. ictero-haemorrhagiae*, ir skiriamos susidarius atitinkamoms epidemiologinėms aplinkybėms. Lietuvoje leptospirozės vakcinacija žmonėms netaikoma. Kai kuriose šalyse, tarp jų ir Lietuvoje, taikoma gyvulių imunizacija, tačiau susidaręs imunitetas trumpalaikis, todėl vakcinuoti reikia kasmet.

Esant neišvengiamai trumpo kontakto su leptospiromis rizikai (kareiviams, gelbėtojams po gamtos katastrofų endeminėse zonose arba vykdančiams kitą veiklą stovinčiame vandenyje), skiriama chemoprofilaktika doksiciklinu (200 mg gerti 1 k./sav.). Poekspozicinė chemoprofilaktika gali būti skiriama laboratorijų darbuotojams.

Medžiaga iš rengiamo infekcinių ligų vadovėlio

LITERATŪRA

1. Picardeau M, Pumarola T. *Leptospira* species. In: Cornaglia G, Courcol R, Hermann JL, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J, editors. European Manual of Clinical Microbiology. 1st ed. Epemary (Marne): Le Réveil de la Marne; 2012. p. 287–9.
2. Bronze MS, editor. emedicine.medscape.com [Internet]. Gompf SG, Jimenez JMH. Leptospirosis. [updated 2021 July 08, cited 2021 August 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/220563-overview>.
3. Calderwood SB, Hirsh MS, Kauffman CA, Sexton DJ, Weller PF, editors. UpToDate [Internet]. Day N. Leptospirosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. [updated 2019 September 26; cited 2021 August 11]. Available from: <https://www.uptodate.com>.

4. Calderwood SB, Hirsh MS, Kauffman CA, Sexton DJ, Weller PF, editors. UpToDate [Internet]. Day N. Leptospirosis: Treatment and prevention. [updated 2021 June 08, cited 2021 August 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-treatment-and-prevention?search=leptospirosis&topicRef=5527&source=related_link.
5. Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. 3^e edition. Paris: ALI-NEA Plus; 2014. p. 333–4.
6. Matulionyte R. *Leptospirozė / Ambrozaitis A.* (sudarytojas). Infekcinių ligų vadovas. Vilnius: Vaistų žinios; 2010. p. 267–71.