

# Патогенетичні аспекти ниркової недостатності при лептоспірозі: сучасний погляд

О.К. Дуда<sup>1</sup>, Р.О. Колесник<sup>1</sup>, В.В. Сидоренко<sup>2</sup>, М.В. Окружнов<sup>1</sup>, І.О. Вовк<sup>1</sup>, П.В. Чегусов<sup>2</sup>, Н.В. Ралець<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 4

Ураження нирок при лептоспірозі вирізняється своєю багатфакторністю, унікальністю та чіткою стадійністю. Якщо інкубаційний період та період розпаду захворювання характеризуються тубулоінтерстиціальним нефритом та олігоанурією, то для періоду ранньої реконвалесценції властивий тубулярний нефрит з поліурією. Регідратаційна терапія в більшості випадків призводить до посилення азотемії та набряку легень різного ступеня вираженості. Стадія поліурії в результаті перенесеного захворювання може тривати декілька місяців, що пояснюється гормональними порушеннями. Такі особливості патогенезу необхідно враховувати в діагностиці та лікуванні лептоспірозу.

**Ключові слова:** лептоспіроз, гостра ниркова недостатність.

*Актуальність.* Лептоспіроз – одне з найбільш поширених зоонозних захворювань, що реєструється більш ніж у 80 країнах світу, в тому числі і в Україні. Незважаючи на те що в структурі інфекційної патології лептоспірози посідають далеко не основні позиції, фактична захворюваність значно (в десять і більше разів) більша за зареєстровану. Так, показник захворюваності в Білорусі складає 0,54 на 100 тис. населення, а протилептоспірозна антитіла виявляють у 4,2% громадян республіки. Гіподіагностика підтверджується виявленням антитіл до лептоспіру у 9,6% хворих із лихоманкою невизначеного генезу [19].

Посилена увага до лептоспірозу пояснюється схильністю до тяжкого перебігу із розвитком поліорганної недостатності. Характерними є ураження органів детоксикації (нирки, печінка, легені, травний тракт і, можливо, шкіра), серцево-судинної, центральної і периферійної нервової систем. Нерідко у хворих розвиваються загрозливі для життя ускладнення: інфекційно-токсичний шок, набряк-набухання головного мозку, набряк легень, шлунково-кишкові та легеневі кровотечі, інфекційно-токсичний міокардит та інші. Тяжкість перебігу захворювання зумовлює також можливість приєднання вторинної флори, що нерідко призводить до смерті хворого.

Ураження нирок є найхарактернішою складовою клініки лептоспірозу, а ниркова недостатність – однією з головних причин смерті хворих. Це легко пояснити, оскільки єдиний природний шлях виділення лептоспір з організму хазяїна – через нирки, із сечею [1]. Слід відзначити, що незважаючи на розроблені методи діагностики, етіотропного та патогенетичного лікування, летальність при лептоспірозі залишається високою – 1,45–64,3% [11, 14, 17, 18]. У більшості випадків смертність зумовлена нирковою недостатністю, ізольованою або в поєднанні з іншими органами та системними ураженнями. Фактори, що призводять до гострої ниркової недостатності, представлені на мал. 1.

*Пряма дія лептоспір.* В експерименті на гвінейських свинках та золотистих хом'яках у перші три дні ураження нирок було помірним, на четвертий день після зараження зміни в нирках проявлялися вже набряком і фокальним інтерстиціальним нефритом. На шостий день виявлено прогресивне пошкодження каналців, що характеризувалося набуханням чи ацидофілією цитоплазми епітеліальних клітин зі зменшенням зв'язків між клітинами (дискомплектацією) і злуццванням їх у просвіті.

Відзначалися руйнування суміжної облямівки і зміни мітохондрій. Лептоспірозна антиген (LAg) визначали паралельно з ураженням нирок: невеликі депозити його виявлені на четвертий день або в просвіті судин, або вільно в інтерстиції; на п'ятий день – навколо каналців чи в їхніх стінках; на шостий день – із внутрішнього боку просвіту каналців [2].

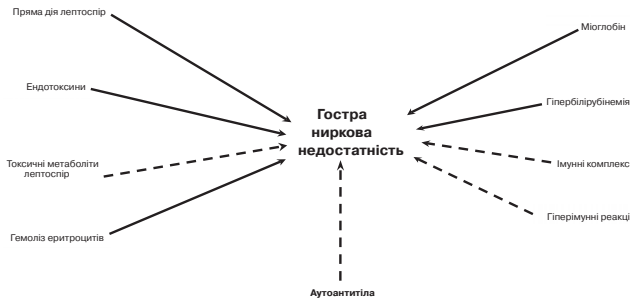
Більш пізні дослідження, що були проведені на щурах, встановили схожі результати. Проникнення в ниркові структури відбувається через просвіт капіляру на другий день. Між четвертим та восьмим днями спостерігали накопичення лептоспір в інтерстиціальній тканині, що супроводжується набряком та клітинною інфільтрацією. Адгезовані до ниркового епітелію і вільно розташовані в просвіті каналців мікроорганізми виявляли протягом усього другого тижня від моменту початку експерименту. LAg знаходили в клітинах проксимальних каналців, інтерстиції та, меншою мірою, вогнищах тубулярного некрозу [3].

Під час дослідження біопсійного матеріалу, отриманого від хворих на ранніх стадіях захворювання, виявлені легка запальна інтерстиціальна інфільтрація та судинні розширення в окремих клубочках. LAg та лептоспіри знайдені в трьох із семи випадках. Мікроорганізми мали ниткоподібну або гранулярну форму. Під час електронно-мікроскопічного дослідження виявлено значний інтерстиціальний та клітинний набряк без тубулярного некрозу і обструкції каналців. Пошкодження гломерул характеризувалося локальним потовщенням базальної мембрани і злиттям нижніх країв гломерулярних епітеліальних клітин, ураження каналців – повною або частковою втратою щіткової облямівки, дискомплектацією нефротелію, виснаженням мітохондрій [4].

*Ендотоксини.* До факторів патогенності лептоспір належать ліпопротеїни, ліпосахариди та пептидоглікани, що можуть спричинювати запалення та дисфункцію ниркових каналців. Найбільш важливим у розвитку інфекційного процесу є ліпопротеїн лептоспір 32 (LipL 32). Він впливає безпосередньо на клітини проксимальних каналців, значно підвищуючи експресію генів імунної відповіді та прозапальних білків (індуцибельна синтаза оксиду азоту (iCOA), білок хемотаксис моноцитів 1-го типу (MCP 1), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (мал. 2) [5].

*Гіповолемія.* Теоретично можливо, що комбінація гіповолемії, підвищеної в'язкості крові, викиду катехоламінів та ДВЗ-синдрому (стадія гіперкоагуляції) як неспецифічна відповідь організму на інфекційний фактор може призвести до ішемії нирок та гострої ниркової недостатності [6]. Гіповолемія при лептоспірозі вторинна і виникає на ранніх стадіях захворювання внаслідок лихоманки, іноди блювання та частих рідких випорожнень. Тромбоцитопенія, ураження ендотелію судин та слизової оболонки травного тракту можуть спричинювати виникнення кровотеч, що призводить до посилення існуючої вторинної гіповолемії первинною.

Незважаючи на провідну роль гіповолемії в розвитку гострої ниркової недостатності, більш ніж у 50% хворих внутрішньовенна регідратаційна терапія призводить до анурії та зростання



Мал. 1. Фактори, що призводять до ниркової недостатності при лептоспірозі:

- > – роль в патогенезі не доведена або результати досліджень заперечуються;
- > – роль в патогенезі доведена і беззаперечна

рівня уремії [7]. Це можна пояснити посиленням інтерстиційного набряку, внаслідок чого перекриваються просвіти каналців і ниркові артеріоли. Судинні розлади, що розвиваються внаслідок викиду великої кількості прозапальних цитокінів, також відіграють важливу роль у розвитку і прогресуванні гіпотонії [8].

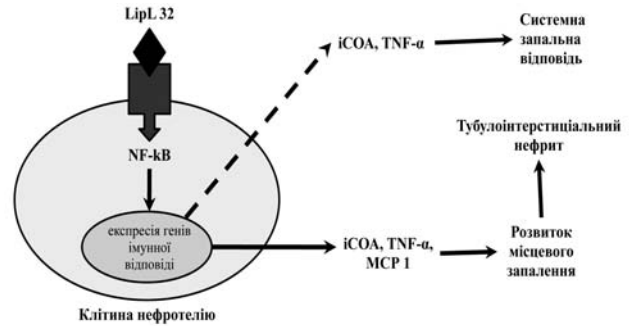
**Тубулярний нефрит** при лептоспірозі характеризується поліурією та нормальним або зниженим рівнем калію ( $K^+$ ) у сироватці крові. LipL32, зв'язуючись із Toll-подібними рецепторами другого типу (TLR2), призводить до активації ядерного фактора «каппа-бі» (NF- $\kappa$ B), кіназа та цитокінів із подальшим ураженням ниркових каналців (див. мал. 2). Експериментальні та клінічні дослідження встановили, що таке унікальне поєднання гіпокаліємії та нормо- або ж поліурії зумовлене ураженням проксимальних каналців та резистентністю до вазопресину [9]. Ізольоване пошкодження проксимальних каналців призводить до зниження реабсорбції натрію ( $Na^+$ ). Резистентність до вазопресину провокує зниження концентрації сечі внаслідок посилення секреції  $K^+$  у дистальних каналцях. Підвищений синтез вазопресину, що відбувається у результаті підвищеної осмолярності плазми, стимулює виділення альдостерону, кортизолу та інших мінерало- та глюкокортикоїдів. Альдостерон у свою чергу знижує рівень  $K^+$  та підвищує осмолярність крові. Таким чином, замикається патологічне коло (мал. 3). Клініко-лабораторно такі зміни проявляються протеїнурією у всіх хворих, гіпермагнійурією (75%), зниженням каналцевої реабсорбції (50%) та зниженням реабсорбції фосфатів (45%) [10].

Експериментальні дослідження засвідчили, що навіть при відсутності органічних змін у нирках виникають функціональні порушення. У морських свинок, які були інфіковані лептоспірами, виявлена висока екскреція калію та низька осмолярність сечі на фоні резистентності до вазопресину [9].

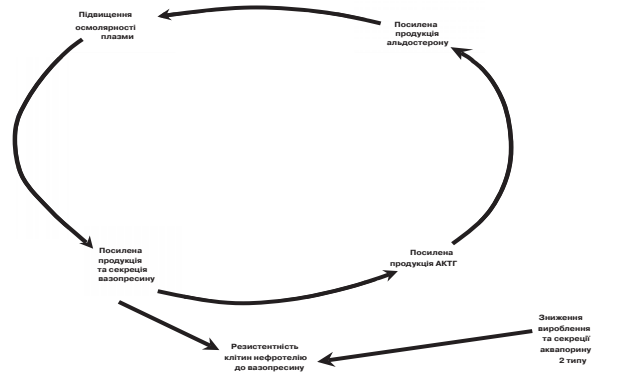
**Рабдоміоліз.** Біль у м'язах – постійна ознака лептоспірозу. Однак гострий некроз скелетних м'язів зустрічається лише в 45–62% випадків, що підтверджується високим рівнем креатинінази (КК) крові [11, 12]. Ниркова недостатність унаслідок рабдоміолізу виникає через вазоконстрикцію ниркових артерій, обструкцію каналців та пряму токсичну дію міоглобіну. Хоча вплив даного чинника присутній не завжди, тяжкість ураження нирок чітко корелює із рівнем КК (мал. 4) [12].

**Гіпербілірубінемія.** Підвищення рівня білірубину в крові спостерігається майже у всіх випадках тяжкого лептоспірозу і призводить до порушення функції нирок. Аналізуючи лабораторні дані пацієнтів із холангіокарциномою, американські вчені прийшли до висновку, що рівень загального білірубину вище за 260 мкмоль/л призводить до зниження клубочкової фільтрації та здатності нирок концентрувати сечу [13].

**Гемоліз еритроцитів.** Характерним проявом лептоспірозу є внутрішньосудинний гемоліз. Більш ніж у половині випадків



Мал. 2. Патогенез тубулоінтерстиціального нефриту при лептоспірозі (Daher de Francesco, 2010, із додатками авторів): LipL 32 – лептоспірозний ліпопротеїн 32; TLR2 – Toll-подібний рецептор другого типу; NF- $\kappa$ B – ядерний фактор «каппа- $\alpha$ »; iCOA – індукційна синтаза оксиду азоту; TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ; MCP1 – білок хемотаксису моноцитів першого типу



Мал. 3. Гормональні порушення при лептоспірозі

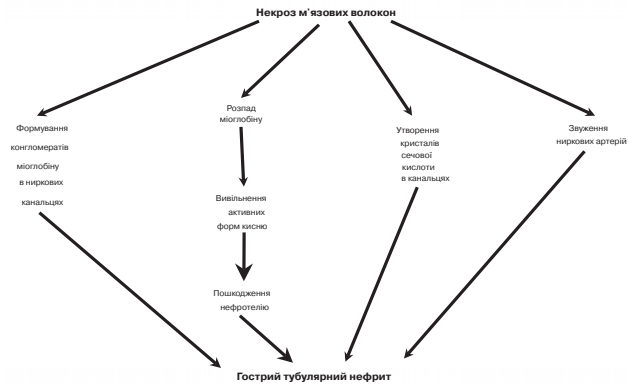


Рис. 4. Роль рабдоміолізу в розвитку ниркової недостатності при лептоспірозі

тяжких жовтушних форм має місце гемоглобінурія, вираженість котрої прямо пропорційна рівню креатиніну та сечовини крові [14].

**Автоімунні фактори.** При лептоспірозі у собак у ниркових пошкодженнях виявлені імуноглобуліни. Хвороба часто має хронічний перебіг і може призводити до хронічної ниркової недостатності. Однак на відміну від наведених експериментів у людей перебіг хвороби гострий. До того ж не знайдено відкладення імунних комплексів у нирках – лише білок системи комплементу третього типу (C3) в артеріальній стінці та іноді в гломерулах, але без імуноглобулінів [15]. Це підтверджує різницю в імунологічній відповіді і клінічному перебігу хвороби у різних

біологічних видів. Дегенерація каналців могла би бути причиною звільнення епітеліального антигену хазіяна із розвитком в подальшому автоімунного гломерулонефриту, але останній не характерний для людини. Однак деякі дослідження виявили у хворих на лептоспіроз високий рівень сенсibiлізації імунітетів до ниркового антигену і ліпопротеїну печінки людини, що свідчить про роль автоімунних реакцій у патогенезі хвороби [16].

### ВИСНОВКИ

1. Ураження нирок при лептоспірозі вирізняється своєю багатofакторністю, унікальністю та чіткою стадійністю.

### Патогенетические аспекты почечной недостаточности при лептоспирозе: современный взгляд

**А.К. Дуда, Р.А. Колесник, В.В. Сидоренко, Н.В. Окружнов, И.О. Вовк, П.В. Чегусов, Н.В. Ралец**

Поражение почек при лептоспирозе отличается своей многофакторностью, уникальностью и четкой стадийностью. Если инкубационный период и период разгара болезни характеризуются тубулоинтерстициальным нефритом и олигоанурией, то для периода ранней реконвалесценции характерен тубулярный нефрит с полиурией. Регидратационная терапия в большинстве случаев приводит к усилению азотемии и отеку легких разной степени выраженности. Стадия полиурии, в результате перенесенного заболевания, может длиться несколько месяцев, что объясняется гормональными нарушениями. Эти особенности патогенеза должны учитываться в диагностике и лечении лептоспироза.

**Ключевые слова:** лептоспироз, острая почечная недостаточность.

2. Инкубационный период та період розпаду захворювання характеризуються тубулоінтерстиціальним нефритом та олигоанурією.

3. Період ранньої реконвалесценції характеризується тубулярним нефритом з поліурією.

4. Регідратаційна терапія в більшості випадків призводить до посилення азотемії та набряку легень різного ступеня вираженості.

5. Стадія поліурії в результаті перенесеного захворювання може тривати декілька місяців, що пояснюється гормональними порушеннями.

### Pathogenetic aspects of renal failure in leptospirosis: modern look

**A.K. Duda, R.A. Kolesnik, V.V. Sidorenko, N.V. Okruzhnov, I.O. Vovk, P.V. Chegusov, N.V. Ralets**

Kidney damage by leptospirosis characterized by comprehensiveness, uniqueness and sharpness. Both the incubation period and the peak of the disease, characterized by tubulointerstitial nephritis and oligoanuria, that for the period of early convalescence is characteristic by tubular nephritis with polyuria. In the most cases rehydration therapy, leads to increasing azotemia and pulmonary edema of varying degrees of severity. As a result of disease, the stage polyuria, may last several months, due to hormonal disorders. These features of pathogenesis should be considered in the diagnosis and treatment of leptospirosis.

**Key words:** leptospirosis, acute renal failure.

### Сведения об авторах

**Дуда Александр Константинович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: duda-doc@yandex.ru

**Колесник Роман Александрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: big-papa@ukr.net

**Сидоренко Виктор Владимирович** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17. E-mail: kmkl4@health.kiev.ua

**Окружнов Николай Васильевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Вовк Ирина Емельяновна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Чегусов Петр Владимирович** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

**Ралец Наталия Васильевна** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильева Н.А., Мисула І.Р. Сучасні погляди на патогенез ураження нирок при лептоспірозі // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 62–67.
2. Alves V.A.F., Gayotto L.C., Yasuda P.H. et al. Leptospiral antigens in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury // Exp. Pathol. – 1991. – V. 42, № 2. – P. 81–93.
3. Marshall R.B. The route of entry of leptospirae into the kidney tubule // Med Microbiol. – 1996. – № 9. – P. 149–152.
4. Zaki S.R., Shien W.-J., et al. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995 // Lancet. – 1996. – V. 347, N 9000. – P. 535–536.
5. Blasi E., Ardizzone A., Colombari B. et al. NF-κB activation and p38 phosphorylation in microglial cells infected with Leptospira or exposed to partially purified leptospiral lipoproteins // Microb Pathog. – 2007. – № 42. – P. 80–87.
6. Farr R.W. Leptospirosis // Clin. Infect. Dis. – 1995. – V. 21. – № 1. – P. 1–6.
7. Seguro A.C., Lomar A.V., Rocha A.S. Acute renal failure of leptospirosis: Nonoliguric and hypokalemic forms // Nephron. – 1990. – № 55. – P. 146–151.
8. Siriwani T., Suttinont C., Tantawichien T., Chusil S., Kanjanabuch T., Sitprijia V. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration // Nephrology. – 2005. – № 10. – P. 1–6.
9. Magaldi A.J., Yasuda P.N., Kudo L.H. et al. Renal involvement in leptospirosis: A pathology study // Nephron. – 1992. – № 62. – P. 332–339.
10. Khositseth S., Sudjaritjan N., Tananchai P., Ong-Ayuth S., Sitprijia V., Thongboonkerd V. Renal magnesium wasting and tubular dysfunction in leptospirosis // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – № 23. – P. 952–958.
11. Daher E.F., Zanetta D.M., Cavalcante M. et al. Risk factors for death and changing patterns in acute renal failure of leptospirosis // Trop Med Hyg. – 1999. – № 61. – P. 630–634.
12. Daher E.F., Zanetta D.M., Abdulkader R.C. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure // Nephron Clin Pract. – 2004. – № 98. – P. 8–14.
13. Sitprijia V., Kashemsant U., Sritatanaban A. et al. Renal function in obstructive jaundice in man. Cholangiocarcinoma model // Kidney Int. – 1990. – № 38. – P. 948–955.
14. Антонова Т.В. Лептоспіроз и острая почечная недостаточность // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 20–28.
15. Morrison W.I., Wright N.G. Canine leptospirosis: An immunopathological study of interstitial nephritis due to Leptospira canicola // Pathol. – 1976. – V. 120. – P. 83–89.
16. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бакланова А.В. Клиническая оценка аутоиммунных и иммунокомплексных реакций у больных лептоспірозом // Клин. медицина. – 1996. – Т. 74, № 1. – С. 67–68.
17. Лебедев В.В. Иктерогеморрагический лептоспіроз: Пособие для врачей. – Краснодар, 1999. – 48 с.
18. Васильева Н.А. Клініко-патогенетична і епідеміологічна характеристика тяжких форм лептоспірозу та удосконалення лікування: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – К., 2002. – 38 с.
19. Лисенко І.В. Оцінка діагностичної ефективності клінічних і лабораторних методів діагностики при лептоспірозі: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2006. – 22 с.

Статья поступила в редакцию 28.11.2013