

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕПТОСПИРОЗОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© 2018 г. О.А. Петрова^{1,3*}, Н.А. Стоянова¹, В.В. Басина²,
Д.В. Дзюбан², Н.Е. Любимова¹, Н.А. Арсентьева¹, Н.К. Токаревич¹,
А.В. Семенов^{1,3}, А.А. Тотолян^{1,3}

*E-mail: belka-mbf1988@mail.ru

¹ФБУН Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лептоспироз – инфекционное заболевание, относящееся к категории наиболее распространенных и тяжело протекающих зоонозов, приводящее к значительному экономическому и социальному ущербу во многих странах мира. Обобщение знаний о клинических проявлениях, лабораторных показателях и изменениях в иммунологической системе надзора могут помочь в создании математических прогностических моделей, позволяющих предсказать форму протекания и возможные осложнения течения лептоспирозной инфекции. Данные модели в дальнейшем способны увеличить эффективность проводимой терапии и уменьшить число летальных исходов лептоспирозов.

Ключевые слова: лептоспироз, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210002653-3

Авторы:

Петрова О.А., врач ЦКДЛ, ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Стоянова Н.А., к.м.н., в.н.с. лаборатории зооантропонозных инфекций ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Басина В.В., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

Дзюбан Д.В., студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

Любимова Н.Е., к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Арсентьева Н.А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Токаревич Н.К., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией зооантропонозных инфекций ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Семенов А.В., д.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии

имени Пастера; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Тотолян А.А., д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Введение. Лептоспироз – зооантропонозная инфекция, протекающая в виде острого лихорадочного заболевания, характеризующаяся капилляротоксикозом, поражением центральной нервной системы, почек, печени и развитием геморрагического синдрома. Возбудителями являются бактерии из семейства спирохет – лептоспиры (*Leptospira*). В нашей стране заболеваемость составляет около 1,72 на 100 тысяч, а летальность достигает 10%. Полиморфизм клинических проявлений зачастую приводит к несвоевременной диагностике, поздней госпитализации и как следствие недостаточно эффективной терапии [1].

Несмотря на многолетнее изучение лептоспироза, недостаточно раскрытыми остаются вопросы иммунопатогенеза данного заболевания. Лептоспиры обладают механизмами ускользания от иммунологического надзора хозяина, что позволяет им существовать пролонгировано

в макроорганизме, вызывая в нём полиорганное поражение. Изменения, происходящие в иммунной системе, вызывают особый интерес у научного сообщества, при этом особая роль отводится цитокинам. Предполагается, что тяжесть и исход лептоспирозной инфекции могут зависеть от вида и концентрации продуцируемых цитокинов [3].

Материалы и методы. В исследование было включено 102 пациента, обратившихся за медицинской помощью. Стационарное лечение данных пациентов проводилось на базе ГУЗ «клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина» (Санкт-Петербург). У всех больных были обнаружены специфические антитела к лептоспирам с помощью реакции микроагглютинации, проводимой по стандартной методике [2]. От данных пациентов было получено 147 сывороток, используемых для оценки динамики продукции цитокинов. Контрольную группу составили 39 практически здоровых людей. Для мультиплексного анализа цитокинов использовалась стандартная панель из 9 аналитов (TNF- α , MCP-1, IL-8, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1Ra, IL-12(p70), IFN- γ). Анализ проводился на приборе «MagPix» («Millipore», США), основанный на технологии xMAP компании Luminex. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В больницу имени С.П. Боткина с подозрением на лептоспироз поступало лишь 11,8% пациентов. Преобладающим диагнозом при направлении на госпитализацию служил «вирусный гепатит» (61,8% случаев), в остальных случаях — «острая респираторно-вирусная инфекция» и «острый гастроэнтероколит». Среди 102 пациентов преобладали мужчины — 89 человек (87,3%), женщины — 13 (12,7%), средний возраст составил $40,2 \pm 11,2$ года (от 21 до 75 лет). Обращает на себя внимание довольно позднее обращение пациентов за медицинской помощью — $6,5 \pm 1,2$ день от начала клинических проявлений (от 2 до 17 дня), при этом срок нахождения на стационарном лечении составил в среднем $20,6 \pm 2,8$ дня.

Клиническая картина начального периода болезни характеризовалась симптомами общей интоксикации. В разгаре заболевания на передний план выходили признаки органических поражений, наиболее выраженные у лиц с желтушной

формой лептоспироза. Данная форма течения заболевания являлась преобладающей (69,6%) и вызывалась преимущественно лептоспирами сероварианта *Icterohaemorrhagiae*.

За исследуемый период времени поражение почек являлось характерным для течения лептоспироза. Оно наблюдалось в 78,4% случаев, при этом снижение диуреза в ранние сроки развития заболевания (2–3 день наблюдений) было отмечено 38,2% случаев, острая почечная недостаточность в 19,6% случаев.

Поражения печени наблюдалось в 96 случаях, что составило 94,1% от исследуемой выборки. Активность ферментов АЛТ и АСТ превышала норму в 2–3,5 раза. Уровень билирубина был превышен в 8,9–12,3 раза, что клинически проявлялось желтухой кожных покровов и иктеричностью склер.

К типичным лабораторным признакам лептоспироза относятся также изменения в клиническом анализе крови — на первой неделе болезни: тромбоцитопения, лейкоцитоз и повышение СОЭ (данные проявления наблюдались у 77,4% пациентов), ко 2–3 неделе болезни — анемия (42,1%).

В нашем исследовании было показано, что уровень цитокинов IL-8, MCP-1, TNF- α , IL-10 в группе больных лептоспирозом достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При рассмотрении уровня цитокинов в динамике, обращает на себя внимание увеличение уровня провоспалительных цитокинов MCP-1, TNF- α на фоне снижения IL-10, что может свидетельствовать о незавершенности воспалительного процесса. В ходе исследования мы отмечали, что высокие уровни MCP-1 встречались у лиц с иктерогеморрагическим лептоспирозом при тяжёлом течении инфекционного процесса.

Обсуждение/выводы. Несмотря на то, что лептоспироз встречается практически на всех континентах, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие патогномичных признаков заболевания приводят к несвоевременной постановке диагноза. Некоторые авторы также отмечают недостаточную настороженность врачей относительно данного заболевания [1]. Картину также усугубляет позднее обращение пациентов за медицинской помощью. Всё это приводит к несвоевременной терапии, удлинению времени нахождения на стационарном лечении, что может приводить к тяжелым осложнениям и даже к летальным исходам. В связи с этим возникает необходимость создания математических

моделей прогнозирования течения заболевания, основанных на объективных лабораторных данных и клинических проявлениях [4]. Прогностическая ценность таких моделей может быть увеличена за счет знаний об иммунопатогенезе данного заболевания, и включением в неё такого немаловажного фактора, как продукция про- и противовоспалительных цитокинов у данных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ананьина Ю. В.* Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики. Эпидемиология и вакцинопрофилактика № 2(51). 2010 г. 13–16. [*Ananyina Ju. V.* Leptospirosis of humans and animals: trends and problems of prevention. Epidemiology and vaccine prevention № 2(51).2010. 13–16].
2. Методические указания 3.1.1128–02. Эпидемиология диагностика и профилактика заболеваний лептоспирозами. Минздрав России. Москва.2002, 44 с. [Methodical instructions 3.1.1128–02. Epidemiology diagnosis and prevention of diseases of leptospirosis. Ministry Of Health. Moscow. 2002, 44 C].
3. *Tajiki H., Salomao R.* The ratio of plasma levels of IL-10/TNF-alpha and its relationship to disease severity and survival in patients with leptospirosis. Braz J Infect Dis. 1997, 1:138–141.
4. *Майорова С. О., Лобзин Ю. В., Григорьев С. Г., Яковлев А. А.* Математико-статические модели прогноза тяжести течения лептоспироза. Журнал инфектологии. 2011 г, том 3, № 3, 32–37. [*Mayorova S. O., Lobzin Yu. V., Grigoriev S. G., Yakovlev A. A.* Mathematical-static models of prediction of the severity of leptospirosis. Journal of Infectology. 2011, vol. 3, No. 3, 32–37].

THE MAIN CLINICAL, LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH LEPTOSPIROSIS IN SAINT-PETERSBURG

©2018 **O. A. Petrova^{1,3*}, N. A. Stoyanova¹, V. V. Basina², D. V. Dzyuban², N. E. Lubimova¹, N. A. Arsentieva¹, N. K. Tokarevich¹, A. V. Semenov^{1,3}, A. A. Totolyan^{1,3}**

*E-mail: belka-mbf1988@mail.ru

¹Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Leptospirosis is an infectious disease that belongs to the category of the most common and severe zoonoses, leading to significant economic and social damage in many countries of the world. The generalization of knowledge about clinical manifestations, laboratory parameters and changes in the immunological system of supervision can help in the creation of mathematical predictive models that predict the form of leptospirosis and possible complications of leptospirosis infection. These models can further increase the effectiveness of the therapy and reduce the number of lethal outcomes of leptospirosis.

Key words: leptospirosis, cytokines

Authors:

Petrova O. A., ☒ doctor, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St.–Petersburg, Russia; assistant of the department of immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; **E-mail:** belka-mbf1988@mail.ru;

Stoyanova N. A., PhD, leading researcher of the zoonoantropoz infections laboratory of the Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia;

Basina V. V., assistant of the department of infectious diseases of adults and epidemiology of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

Dzyuban D. V., student of the faculty of Pediatrics of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

Lubimova N. E., researcher of the laboratory of molecular immunology and seroepidemiology of the Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia;

Arsentieva N. A., researcher of the laboratory of molecular immunology and seroepidemiology of the Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia;

Tokarevich N. K., DrSci, Professor, head of laboratory of the zoonoantropoz infections of the Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia;

Semenov A. V., Head of the laboratory of immunology and Virology of HIV infection of Saint-Petersburg Pasteur Institute, St.–Petersburg, Russia; member of the department of immunology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Totolyan A. A., DrSci, Professor, academician of Russian Academy of Sciences, Director of Saint-Petersburg Pasteur Institute; Head of the Department of immunology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia.