

## К КЛИНИКЕ КАЗАНСКОГО ЛЕПТОСПИРОЗА

*Доценты А. З. Давлеткильдеева и З. Х. Каримова*

Из 2-й терапевтической клиники (зав.—доц. О. С. Радбиль) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина и кафедры микробиологии (зав.—доц. З. Х. Каримова) Казанского медицинского института

Еще С. П. Боткин высказал мнение об инфекционном характере «катаральных желтух». Его ученик Н. П. Васильев (1888) описал клиническую картину и привел эпидемиологические данные о желтухах, протекавших с высокой температурой, явлениями интоксикации, поражением печени, селезенки, почек, расстройством желудочно-кишечного тракта, менингеальными явлениями, кровоизлияниями, носовым кровотечением, сыпью на теле и герпесом на губах.

В 1886 г. Вейль описал 4 случая инфекционной желтухи, наблюдавшихся в Гейдельберге.

Это заболевание в СССР известно как иктерогеморрагический лептоспироз, или болезнь Васильева—Вейля.

Возбудитель иктерогеморрагического лептоспироза был обнаружен лишь в 1914 г. японскими учеными Инадо и Идо в печени умерших от желтухи больных и в органах морской свинки, зараженной кровью этих больных и назван *Spirochaetae icterohaemorrhagiae*.

Исходя из морфологических особенностей возбудителя инфекционной желтухи (нежное тонкое тело со множеством мелких завитков), Ногуши при классификации большой коллекции спирохет в 1917 г. отнес их в особый род *Leptospira*.

Первый штамм *L. icterohaemorrhagiae* от больных лептоспирозом людей в СССР был выделен Б. Г. Базилевским (Киев, 1929).

Иктерогеморрагический лептоспироз до войны 1941—1945 гг. в СССР встречался очень редко и бактериологически документирован лишь в отдельных случаях. В годы Великой Отечественной войны и в послевоенные годы это заболевание было обнаружено в разных местах нашей страны: Ленинграде (И. К. Токаревич, Е. М. Попова, А. И. Амосенкова), в Москве (А. А. Варфоломеева, И. И. Николаев), Клайпеде (О. Е. Несговоров), в Казани (Б. А. Вольтер, З. Х. Каримова).

Лептоспирозы регистрируются ежегодно в 39—45 административных районах РСФСР с различной интенсивностью: от спорадических случаев до крупных эпидемических вспышек (М. А. Буслаев, 1960 г.). Наибольшая заболеваемость отмечается в сельских местностях. Распространенной формой лептоспироза в РСФСР является водная лихорадка, которая составляет 75—90% всей заболеваемости. До 85% заражение происходит вследствие купания в открытых водоемах, инфицированных мочой грызунов, в 10% случаев — при использовании речной воды для хозяйственных нужд, и в 5—7% при уходе за сельскохозяйственными животными.

Источником инфекции являются мышевидные грызуны, но в процесс вовлекаются и домашние животные (лошади, коровы, свиньи, овцы, собаки) и промысловые (лисицы, песцы), которые после перенесенной инфекции длительное время (до 2 лет) могут оставаться лептоспировыделителями, эти же причины играют основную роль в распространении лептоспироза и за рубежом. Так, например, в Израиле причиной этой инфекции среди людей являлся больной рогатый скот, завезенный из других стран (Альфелди, 1959).

Иктерогеморрагический лептоспироз обычно встречается в виде единичных заболеваний в городах или их окрестностях, но и эти случаи должны быть анализированы для выявления и ликвидации очага инфекции. Источником иктерогеморрагического лептоспира являются рыжие или черные крысы и собаки. Пути передачи — алиментарный, через инфицированную экскрементами крыс воду или пищевые продукты. Заболевание чаще встречается среди рабочих мясной промышленности, столовых, поваров, домохозяек и других лиц, соприкасающихся с сырыми мясными изделиями.

В Казани в различные годы встречались единичные случаи лептоспирозных заболеваний среди людей и животных, возбудители которых представлены пятью серо-

логическими типами лептоспир (З. Х. Каримова, 1954, 1957, 1959): *L. canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa*, *L. rattus*.

*Leptospira rattus* — новый серологический тип, впервые выделенный З. Х. Каримовой в Казани от больных лептоспирозом людей и рыжих крыс.

Весной 1959 г. (апрель — июнь) нами наблюдались 12 больных, заболевания которых были вызваны *L. rattus*.

Из них только одна была направлена в клинику с подозрением на лептоспироз, а все остальные поступили с другими диагнозами: очаговые пневмонии, туберкулез легких, цирроз печени, лимфогранулематоз, болезнь Боткина, сепсис, сухой плеврит. Больные были в возрасте от 27 до 62 лет; мужчин 8, женщин 4.

По месту жительства и работы четыре человека были из Казани, а остальные из разных станций по железной дороге от Свердловска до ст. Муром (2 из Красноуфимска и по одному из Чепчугов, Сергача, Канаша, Дербышек).

Клиническая картина болезни протекала не совсем обычно. У 8 больных отмечалось острое начало с ознобом и повышением температуры до 39—40°, у остальных начало болезни было постепенное, с последующим повышением температуры до 38—39°, и лишь в одном случае была субфебрильная температура, температурная реакция имела волнообразный характер, циклов повышения температуры было от 1 до 5—6 в течение болезни. Между отдельными циклами повышения температуры наблюдалась ремиссия 1—2—3 дня. Длительность температурной реакции была различной, от 2 до 8 недель.

На головные боли в затылочной области и на боли в икроножных мышцах жаловались все больные. Симптомы геморрагического диатеза в виде кровохаркания имелись у двух больных, носового кровотечения — у трех, мелкоточечная геморрагическая сыпь — у одного, всего у шести человек. Обильная уртикарная сыпь в период очередной волны повышения температуры появлялась у одного больного. Высыпания герпеса на слизистых оболочках носа и ротовой полости наблюдались почти у всех больных. Желтуха — наиболее частый симптом иктерогеморрагического лептоспироза — была выражена у 4, из них у 3 носила паренхиматозный характер с повышением количества билирубина крови до 2,64—1,2 мг%, по Ван-ден-Бергу, с прямой и скорой качественной реакцией, с положительными реакциями в моче на билирубин и уробилин, а у одного больного желтуха была гемолитической. Желтуха у этих больных сочеталась с увеличением печени. Печень была уплотнена и болезненна, увеличение селезенки определялось у одного. У 8 остальных наблюдаемых нами больных (то есть у  $\frac{2}{3}$ ) желтухи не было.

В противоположность литературным данным о том, что безжелтушные формы (б. Васильева — Вейля и водные лихорадки) протекают в более легкой форме, безжелтушные формы лептоспироза у наших больных были случаями с наиболее тяжелым и длительным течением — от 2,5 до 4 месяцев. Хотя у этих больных желтуха как основной симптом поражения печени была и не выражена, все же у большинства наблюдались другие симптомы нарушения функций печени: белковой, углеводной и антитоксической. Так, например, у 3 больных было понижено количество протромбина крови до 60—70%, у 2 сахар крови был понижен до 70—80 мг%, положительная реакция Таката — Ара была у 3 больных. Коагуляционная лента Вельтмана была от 9 до 11 пробирки у большинства больных.

Поражение почек наблюдалось у 10 человек: наличие следов белка и микрогематурия — у 7, гиалиновых цилиндров и белка до 1,3‰ — у 3. Эти изменения почек держались длительно и в некоторых случаях задерживали больных в стационаре. Так, например, у одного больного В. гематурия держалась до 2,5 месяцев. У 2 больных, одновре-

менно с мочевыми симптомами, была кратковременная гипертония. Следовательно, изменения почек у них носили более глубокий характер и давали основание предполагать острый гломерулонефрит.

Изменения легких и плевры наблюдались у 9 больных; у 7 из них клиническая картина и рентгеноскопия свидетельствовали об очаговых инфильтратах в одном или в обоих легких. У 2 был слипчивый плеврит. Следует отметить особо тяжелое течение пневмонии у 3 больных, у которых пневмонические инфильтраты осложнялись нагноением и закончились образованием полостей; этот процесс долго сопровождался выделением эластических волокон с мокротой (туберкулез легких был у них исключен при тщательном рентгеноскопическом и лабораторном исследовании).

Изменения органов кровообращения у 9 больных выражались тахикардией, увеличением левой границы сердечной тупости, глухими тонами сердца и систолическим шумом на верхушке. Электрокардиограмма показывала явления дистрофии миокарда.

Из симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, типичных для этого заболевания, наблюдались: отсутствие аппетита, тошнота, боли в животе.

Со стороны нервной системы отмечались заторможенность, вялость и легкие менингеальные симптомы в первые дни болезни. Эти проявления не преобладали над симптомами поражения других систем организма.

У всех больных гематологические изменения были типичными для иктерогеморрагического лептоспироза: анемия гипохромного характера в пределах от 50 до 60 ед. гемоглобина с уменьшением количества эритроцитов до 2 500 000, умеренный лейкоцитоз в пределах от 19 000 до 10 000. Со стороны лейкоцитарной формулы: нейтрофилез со сдвигами влево, умеренный моноцитоз до 13—14%, лимфопения в начале болезни и лимфоцитоз к периоду выздоровления; РОЭ была ускорена. Изменения со стороны крови так же носили волнообразный характер и сочетались с периодами повышения температуры.

Микробиологическая диагностика устанавливалась на основании серологических исследований и выделения возбудителя инфекции из организма больных. В качестве антигена применяли 45 штаммов лептоспир, относящихся к различным серологическим типам, выделенным как за рубежом, так и в СССР (в числе последних часть штаммов выделена в ТАССР). Микробиологические и серологические исследования проводились в динамике болезни от 4 до 6 раз.

У всех 12 больных получены положительные серореакции с *L. rattus* (штамм Фирсова) в титре 1:1000—1:10 000, и лишь в одном случае—1:100. В отношении других лептоспир реакции оказались отрицательными. Явления групповой агглютинации с иктерогеморрагическими лептоспирами (в титре 1:100) имели место в одном случае.

От двух больных выделены лептоспиры типа *Rattus*, в одном случае из крови больного Т. (штамм К-250), а у больной Ф. одновременно из крови и асцитической жидкости (штаммы К-251, 252)—методом посева на питательные среды.

Эта группа больных представляет интерес тем, что у большинства (8) обычными методами реакции агглютинации и лизиса не удавалось обнаружить антитела в сыворотке крови в первые дни болезни. Вначале отрицательная реакция агглютинации и лизиса к концу недели болезни становилась положительной с постепенным нарастанием титра до высоких цифр (1:1000—1:10 000) к моменту выздоровления. К 30—40 дню антитела обнаруживались и в моче, но в меньших титрах (1:10—1:100—1:1000), чем в крови. Уринореакция была положительная у 10 больных.

Появление антител в более поздние сроки, чем при других лептоспирозах, несомненно, объясняется агрессивностью этого микроба, который подавляет защитные функции организма, в том числе и антителообразование; возможно, имеет значение и лечение антибиотиками, так как почти все больные микробиологически исследовались нами уже после применения тех или иных антибиотиков.

Таким образом, микробиологически и серологически, а также методом биопроб у обследованных нами больных был установлен лептоспироз, вызванный *Leptospira rattus*, то есть новым серологическим типом,

выделенным З. Х. Каримовой в Казани в 1942 г. из крови и мочи больных лептоспирозом людей, а в 1949 г. из почки рыжих крыс (*Rattus norvegicus*). При серологической и биологической идентификации с международной коллекцией лептоспир этот тип оказался отличным от всех известных типов. По классификации В. И. Терских, среди оригинальных штаммов лептоспир, выделенных в СССР, он отнесен к XV серологическому типу. Наиболее частым источником *L. rattus* в природе служат рыжие крысы и собаки. Пути передачи — вода и пищевые продукты, инфицированные их экскрементами.

Заболевание, вызванное *L. rattus*, названо автором (З. Х. Каримовой) «казанским лептоспирозом» (1959) по месту открытия возбудителя.

Вышеописываемые случаи заболеваний относятся по типу возбудителя к «казанскому лептоспирозу». Наши наблюдения показывают, что казанский лептоспироз по клинической картине протекает как болезнь Васильева — Вейля, но, в отличие от последней, в половине случаев не сопровождается желтухой, причем безжелтушные формы протекают тяжелее, чем желтушные, отличаются большим количеством рецидивов лихорадочных приступов (6—8), тяжелыми осложнениями печени и легких.

Срок пребывания больных в клинике и, следовательно, продолжительность болезни колебались в пределах от одного до 5 месяцев. Так, болели до 5 месяцев 2 человека, по 4 месяца — 2, по 3 месяца — 3 человека, а остальные — по 1,5 и одному месяцу. Из 12 больных выписалось по выздоровлении 11. Умер один больной, историю болезни которого считаем нужным привести.

Б-ной Ф., 27 лет, поступил в апреле 1959 г., на третьем месяце заболевания в состоянии средней тяжести. Заболел в начале февраля 1959 г. остро с ознобом, высокой температурой до 39°, сильными головными болями. Несколько дней лежал дома, к врачу не обращался; когда температура спала, вышел на работу. Через 2 дня опять повысилась температура до 39°, возобновились головные боли, был госпитализирован в местный стационар, где высокая температура держалась 3 дня; был выписан с нормальной температурой. В течение 10 дней после этого температура повышалась несколько раз, беспокоили ознобы и потливость. Несколько раз повторялись носовые кровотечения. Повторно госпитализирован с высокой лихорадкой. В этот раз находился в стационаре месяц. Циклическое волнообразное повышение температуры с падением до нормы здесь было зарегистрировано 3 раза. С подозрением на лимфогранулематоз был переведен из Канашской больницы в железнодорожную больницу Казани.

Нужно отметить, что данное заболевание — первое в его жизни. До заболевания год работал землекопом, работа была тяжелой, приходилось работать и в воде. Жена здорова, недавно родился здоровый сын, других детей не имел.

Б-ной среднего роста, правильного телосложения, кожные покровы и склеры глаз бледно-иктеричного цвета, заметно значительное похудание, кожа на ощупь сухая и горячая, лимфатические узлы увеличены, плотноваты в подмышечных областях. Нижняя граница правого легкого на 2 см выше левого; подвижность ограничена. Явления застойного бронхита справа. Сердечно-сосудистая система изменена. Умеренная тахикардия, тоны сердца глухие. Артериальное и венозное давление в норме. Электрокардиограмма показала дистрофические изменения в миокарде. Исследования желудка и кишечника изменений не показали. Со стороны почек: белок — 0,013%, микрогематурия, гиалиновые цилиндры. При обследовании нервной системы органических и функциональных изменений не обнаружено. На протяжении 3-месячного лечения больного в клинике мы наблюдали нарастание изменений со стороны печени. Размеры печени в начале болезни были увеличены на 2—3 см, а к концу пребывания больного в клинике — на 4—5 см. Пальпировалась и мягкая селезенка. Печень вначале была мягкой консистенции с гладкой поверхностью, постепенно становилась плотнее, и поверхность, особенно левой доли, стала неровной. Появилась желтуха паренхиматозного характера, билирубинемия с прямой скорой, затем замедленной реакцией по Ван-ден-Бергу. Количество билирубина крови доходило до 2,5 мг%, появилась уробилинурия. Постепенно уменьшалось количество общего белка плазмы с извращением его отдельных фракций. Общий белок крови вначале составлял 5,29%, в последующем 4%, с преобладанием фракций глобулинов над альбуминами. Уменьшилось количество протромбина крови от 90 до 70%, затем до 60%. Осадочные реакции белков крови также изменились; фуксина-сулемова проба Таката — Ара из отрицательной стала резко положительной. Полоса серокоагуляции Вельтмана стала



постепенно укорачиваться — давала сдвиг влево до 5-й, затем до 4-й и, наконец, до 3-й пробирки. К концу пребывания больного в клинике реакция Вельтмана давала сдвиг вправо (11 пробирка), одновременно становилась резко положительной реакция Таката — Ара. Уменьшилось количество сахара крови до 70% при исследовании натошак. Наступили значительные изменения в водном обмене, появились отеки, затем и симптомы портальной гипертензии с упорным, не поддающимся лечебным мероприятиям асцитом. Надвигалась печеночная недостаточность. Над симптомами общинфекционного характера начали преобладать симптомы поражения печени.

Температурная кривая в продолжение первых 4 месяцев была волнообразной с циклами повышения до 39—40° и падением до 36°. Ремиссия длилась от 3 до 4 дней. Гематологические изменения соответствовали иктерогеморрагическому лептоспирозу: анемия гипохромного типа, тромбоцитопения, ускоренная РОЭ до 20—25 мм/час, умеренный левый сдвиг при нейтрофилезе до 90%, лимфопения до 9%, моноцитоз в пределах 10—11% при 8000 лейкоцитов.

Исследование крови на другие острые инфекции и стерильность были отрицательны, в то время как резко положительные реакции агглютинации и лизиса сыворотки крови и асцитической жидкости с *L. rattus* в разведении 1:1000 и 1:10 000 и их выделение из крови и асцитической жидкости подтверждали клинический диагноз казанского лептоспироза, протекавшего с тяжелым поражением печени и исходом этого поражения в подострую токсическую дистрофию печени. Больной умер при явлениях печеночной недостаточности через 7 месяцев от начала болезни.

Лечение всех больных проводилось комплексным методом. Применялись: диетическое питание, переливание плазмы, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>, аскорбиновая кислота, глюкозо-инсулиновая терапия. Из антибиотиков назначались левомецетин, биомидин и комбинации их со стрептомицином. Специальными опытами, проведенными с 40 штаммами *L. rattus*, в том числе и лептоспирами от больных Ф. и Т., установлено, что они являются наиболее чувствительными к левомецетину, биомидину и стрептомицину; обследование микрофлоры мокроты на чувствительность к антибиотикам выявило также ее чувствительность к вышеназванным трем антибиотикам (З. Х. Каримова).

Источники лептоспирозной инфекции удалось выяснить лишь в отношении 4 больных, проживающих и работающих в Казани. От одной из исследованных 6 крыс (по месту жительства и работы больных) выделены *L. rattus*. Факторами передачи, очевидно, служили пищевые продукты и вода (хлеб, сыр, масло и др.), которые хранились в помещении, где были выловлены крысы. Эти же больные имели контакт с природными водоемами (болота, каналы, овраги, содержащие застойную воду после дождя) по характеру своей работы (путевые обходчики, железнодорожные работники).

У других больных, живущих и работающих за пределами Казани, выявить источники инфекции не удалось. По характеру работы они постоянно соприкасались с водоисточниками и землей (землекопы, путевые обходчики, работники карьеров и т. д.), что позволяет допустить возможность заражения их через воду и влажную почву, инфицированную крысами.

Представляет большой эпидемиологический интерес то положение, что казанский лептоспироз, возбудителем которого являются *L. rattus* (описанный только пока в Казани), встречается и за пределами Татарской АССР, в районах, расположенных по соседству с ней (Марийской, Чувашской АССР), что показывает широкий диапазон этой инфекции и необходимость более широкого изучения инфекции и ее природных очагов в других областях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альфельди Ц. Условия жизни и здоровье, 1959, т. I, вып. 5. — 2. Ананьин В. В. Резервуары патогенных лептоспир в природе. Докт. дисс., 1954. — 3. Башенин В. А. Гиг. и эпидемиол., 1928, 3. — 4. Безденежных И. В. Лептоспирозные заболевания в Южно-Сахалинске и окрестностях. Канд. дисс., Омск, 1954. — 5. Буслаев М. А. Тез. докл. III конф. по пробл. лептоспирозов. М., 1960. —

6. Варфоломеева А. А. ЖМЭИ, 1957, 1. — 7. Она же. Лептоспирозные заболевания человека. Медгиз, 1949. — 8. Васильев Н. П. Инфекционная желтуха. Ежедневная клиническая газета Боткина, 1888, 22—23, 25—26. — 9. Вольтер Б. А. Сб. раб. о лечении раненых и больных. Чебоксары, 1947. — 10. Даль М. К., Токарев К. Н., Тушинский М. Д., Волкова Е. А. и Фигурин М. М. Инфекционная лептоспирозная желтуха (болезнь Вейля), Л., 1944. — 11. Каримова З. Х. Сб. научн. раб. Казанского мед. ин-та, 1957. — 12. Она же. Тр. Казанского научно-исслед. ин-та эпидемиол. и гиг. по пробл. инфекции с природной очаговостью и заболеваний вирусной этиологии, 1959, вып. 4. — 13. Она же. Тез. докл. расшир. пленума Всеросс. правл. Об-ва микробиол., эпидемиол. и инфекционистов по пробл. устойчивости патогенной флоры к химиотерап. воздействиям. Л., 1959. — 14. Она же. Тез. докл. 3-й конф. по пробл. лептоспирозов, 1960. — 15. Мясников А. Д. Болезни печени и желчных путей. Медгиз, 1956. — 16. Никифорова-Меншутина А. С. Там же. — 17. Новохатный И. В., Леонович Е. М. и Терских В. И. Московский мед. журн. 1928, 3. — 18. Тареев Е. М. Внутренние болезни печени и желчных путей. Медгиз, 1956. — 19. Терских В. И. Лептоспирозы. Медгиз, 1952. — 20. Токарев К. И. Лептоспирозы, Л., 1957. — 21. Alston J. M. a. Broom J. C. Leptospirosis in man and animals. London, 1958. — 22. Schöffner W. Arch. f. Hyg. u. Bact., 1930, 103. — 23. Noguchi H. J. exp. med., 1918, v. 27.

Поступила 27 февраля 1960 г.

## ЕОЗИНОПЕНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ И СОДЕРЖАНИЕ 17-КЕТОСТЕРОИДОВ В МОЧЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ

*Л. С. Шварц, Л. С. Юдинова, Н. С. Эйбер*

Из госпитальной терапевтической клиники (зав.— проф. Л. С. Шварц) лечебного факультета Саратовского медицинского института

Советскими исследователями (А. А. Атабек, А. Л. Мясников, В. Ф. Зайцев, Б. Б. Коган и И. Г. Даниэляк, А. И. Нестеров, Е. М. Тареев) накоплен огромный опыт по лечению стероидными гормонами различных патологических процессов (коллагенозы, заболевания системы крови, бронхиальная астма). Положительный эффект от лечения стероидными гормонами обусловлен либо стимуляцией функции коры надпочечников (при лечении АКТГ), либо замещением недостающего в организме гормона (при введении кортизона, преднизона, адрезона). И в том и в другом случае восстанавливается нарушенная одаотативная функция системы гипофиз — кора надпочечников, что приближает к нормализации биохимические процессы в системе коллагена и улучшает клиническое течение болезни (Е. М. Тареев, А. И. Нестеров).

В большинстве случаев при применении стероидных гормонов об их действии судят главным образом по клиническому эффекту, и только при лечении АКТГ предварительно ориентируются на ответную реакцию коры надпочечников, используя пробу Торна. Помимо еозинопенической реакции, может быть использовано и определение 17-кетостероидов в моче; оба эти теста достаточно полно отражают функциональное состояние коры надпочечников (А. А. Захарычева, Д. Я. Шурыгин, А. Ф. Мурчакова, Н. А. Белов). Однако, только изредка проводилось динамическое изучение одного из указанных выше тестов (М. И. Лисенков) в процессе лечения. Нам такой метод представляется особенно важным, так как открывает возможность судить по лабораторным показателям о правильности избранной дозы препарата и о чувствительности теста к различным дозам стероидных гормонов. С этой целью мы изучили колебания числа еозинофилов и выделение 17-кетостероидов в моче при лечении стероидными гормонами.