

Leptospiroza – aspecte clinico-epidmiologice moderne

I. Pișlaru, A. Garnet, E. Capitonova, E. Cîrnicu

Spitalul Raional Cahul

Leptospirosis - Contemporary Clinico-Epidemiologic Characteristics

Leptospirosis has been recognized as an emerging global public health problem because of its increasing incidence in both developing and developed countries. It is a direct zoonotic disease caused by spirochetes belonging to different pathogenic species of the genus *Leptospira*. The majority of leptospiral infections are either sub clinical or result in very mild illness followed by recovery without further complications. However, a small proportion affecting multiple organ systems develop various complications. In such patients the clinical presentation depends upon the predominant organs involved, and the rate of fatality can be 40% or higher. Because of the protean manifestations of leptospirosis the illness is often misdiagnosed and under-reported. Although the basic principles of prevention such as source reduction, environmental sanitation, more hygienic work-related and personal practices etc., are same everywhere, there is no universal control method applicable to all epidemiological settings. Comprehensive understanding of the eco-epidemiological characteristics of a community that faces the problem of leptospirosis is an essential prerequisite for creating effective and acceptable control measures.

Key words: Leptospirosis, spirocheta, zoonosis, epidemiology.

Лептоспироз - современный клинко-эпидемиологический взгляд

Лептоспироз является на сегодняшний день нарастающей глобальной проблемой здравоохранения из-за увеличивающейся частоты случаев заболевания как в развитых, так и в развивающихся странах. Лептоспироз представляет собой зоонозное заболевание, провоцируемое патогенными спирохетами рода *Leptospira*. Большинство случаев инфицирования являются субклиническими или же характеризуются лёгким течением и выздоровлением без каких-либо последствий. Всё же в редких случаях наблюдается развитие тяжёлого заболевания, с поражением большого числа органов, с риском смертности, достигающей 40%. По причине неспецифической и разнообразной картины заболевание нередко ошибочно или запоздало диагностируется. Несмотря на однообразность мер предотвращения заболеваемости, направленных на уменьшение очагов, воздействие на окружающую среду, ведение работы по повышению личной гигиены и гигиены труда, до настоящего времени не разработаны универсальные методы эффективного контроля в любых эпидемиологических условиях. Глубокое понимание эко-эпидемиологических характеристик региона, столкнувшегося с проблемой лептоспироза, лежит в основе разработки специфических методов контроля.

Ключевые слова: Лептоспироз, спирохета, зооноз, эпидемиология.

Introducere

Leptospiroza reprezintă o problemă globală în cadrul sănătății publice datorită incidenței în creștere atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare [1].

Leptospiroza este o boala infecțioasă, zoonotroză acută, caracterizată prin febră, frisoane, mialgii, afectare a capilarelor, a ficatului, a rinichilor, a sistemului nervos central, cauzată de un grup de microorganisme din genul *Leptospira*, care include două specii – parazitare (*L. interrogans*) și saprofită (*L. biflexa*). Maladia are o distribuție globală, fiind înregistrată atât în regiunile tropicale, cât și în cele cu o climă temperată, zonă la care se referă și Republica Moldova. În țările dezvoltate incidența maladii este joasă, cazurile sporadice fiind asociate cu expunerea persoanelor la apa contaminată din lacurile publice. Pe de altă parte, incidența maladii crește semnificativ în țările în curs de dezvoltare, în special din regiunile asiatice. Anual în lume se înregistrează în jur de 10000 de cazuri severe care solicită spitalizarea [2].

Leptospiroza reprezintă o zoonoză directă, agentul patogen fiind conservat în rezervoarele naturale de animale domestice și sălbatice. Agentul patogen eliminat cu urina animalelor infectate poate supraviețui o perioadă lungă de timp, reprezentând sursa principală de infectare a omului.

Leptospiroza este una dintre cele mai răspândite boli infecțioase zoonotroze care se înregistrează în Repu-

blica Moldova. Printre particularitățile care determină actualitatea acestei infecții pentru țara noastră pot fi menționate manifestările clinice severe și letalitate înaltă. Schimbările social-economice din ultimul deceniu în dezvoltarea sectorului zootehnic: decentralizarea întreținerii animalelor domestice, sporirea numărului de animale în sectorul privat în condiții de reducere a unor măsuri de combatere și de profilaxie a zoonotrozelor (studiul activității focarelor naturale și antropurgice, deratizarea etc.) au favorizat manifestarea unei tendințe de agravare a situației epidemiologice la leptospiroză [3].

Date istorice

Cazuri de maladie asemănătoare cu leptospiroza au fost cunoscute ca afecțiuni ocupaționale ale crescătorilor de orez din China Antică [2]. În 1886, Adolf Weil a prezentat descrierea unui sindrom clinic caracterizat prin splenomegalie, icter și nefrită, fiind denumit din acest moment maladia Weil.

Leptospira a fost identificată ca agent patogen al maladii Weil în Japonia, unde maladia era frecventă printre mineri. În 1915, Inada și Ido au demonstrat cu succes posibilitatea transmiterii infecției, la cobai, prin introducerea sângelui de la animalele bolnave. Câțiva ani mai târziu, Stimson a reușit să depisteze organisme spirale în secțiunile histologice din rinichii pacienților, care erau considerați ca fiind decedați în

urma febrei galbene. În scurt timp după clarificarea etiopatogenezei maladiei Weil, au fost descoperite alte entități nosologice de etiologie leptospirală. Acestea includ febra Japoneză de 7 zile, febra hemoragică Andaman etc. O mare parte dintre cunoștințele de bază despre leptospire și leptospiroză au fost adunate pe parcursul primului deceniu după descoperirea leptospirelor. Pe parcursul acestei perioade de timp au fost descoperite câteva alte tipuri de leptospire. Același grup japonez care a identificat leptospirele, a prezentat caracterul zoonotic al maladiei cu șobolanii în calitate de vectori principali. Ulterior, în calitate de purtători au fost identificate și alte specii de animale domestice și sălbatice [4].

Importanța medico-socială și epidemiologia

Actualmente leptospiroză este considerată o problemă globală a sănătății publice din cauza creșterii incidenței maladiei, în special în țările în curs de dezvoltare (WHO 2003). În zonele endemice, leptospiroză reprezintă o cauză majoră a variatelor sindroame clinice cum ar fi febra, icterul, miocardita, pneumonia atipică.

Specia-parazitară a leptospirelor în baza particularităților antigenice cuprinde mai mult de 200 de serotipuri, care sunt unite în 23 de serogrupuri.

Rolul dominant în îmbolnăvirea omului cu leptospiroză îl dețin 13 serogrupuri, care necesită a fi determinate în diagnosticul de laborator (*L. icterohaemorrhagiae*, *hebdomadis*, *grippotyphosa*, *pomona*, *tarasovi*, *bataviae*, *javanica*, *canicola*, *ballum*, *pyrogenes*, *cynopteri*, *autumnalis*, *australis*).

Aceste serogrupuri de leptospire se depistează și la efectuarea investigațiilor de laborator de către serviciul veterinar.

Leptospirele sunt microorganisme hidrofile și în mediul ambiant supraviețuiesc mai bine în solul umed și în apa caldă (25-30°C).

Perioada de supraviețuire a leptospirelor, în mare măsură, depinde de pH-ul, conținutul sărurilor minerale și de caracterul și de gradul de impurificare bacteriană a diferitelor substraturi (apă, sol, urină). Leptospirele se păstrează bine în mediile slab alcaline sau neutrale (pH 7,0-7,4), cu conținut mic de săruri și bogate în substanțe organice. Manifestă o rezistență pronunțată la temperaturi joase, păstrându-se timp îndelungat (până la un an) în gheață; în apa bazinelor deschise pot rezista 10-20 de zile, în urină se păstrează câteva săptămâni; în produse alimentare – câteva zile.

Leptospirele nu rezistă la uscăciune și la acțiunea temperaturilor înalte; la temperatura de 56-58° se distrug timp de 25-30 min, iar la fierbere – imediat. Sunt sensibile la acțiunea razelor solare și ultraviolete, la acțiunea acizilor și a bazelor în concentrații de 0,1-1%. Substanțele dezinfectante (cloramina, clorura de var, fenolul etc.) în concentrații uzuale distrug ușor leptospirele.

Cu excepția unor tulpini care sunt rezistente la penicilină, leptospirele sunt sensibile la antibiotice: penicilină, streptomycină, tetraciclină, eritromicină etc.

Procesul epizootic la zooantroponoze, inclusiv și la leptospiroză, are un rol important în menținerea agentului cauzal ca specie în natură. Teritoriile, unde a fost depistată leptospi-

roza sau *portaj*-ul de leptospire la animale, sunt considerate focare de leptospiroză. Pericolul epidemiologic al acestor teritorii pentru om depinde de activitatea focarelor.

În funcție de condiții și de speciile de animale, care sunt rezervorul infecției, focarele de leptospiroză pot fi naturale, antropurgice și mixte. Focarele naturale sunt determinate de prezenta infecției la mamiferele sălbatice (rozătoare, rumegătoare, carnivore, insectivore) și, mai ales, se atestă pe teritoriile cu relief jos și coincid cu biotipurile mlăștinoase în lunca râurilor, lacurilor. Sursa de bază a leptospirelor în focarele naturale o constituie diferite rozătoare – șoarecii de câmp, șobolanii etc.

În rezultatul studiului epizootologic și al investigațiilor de laborator, efectuate de CNSPIE în aa. 1981-1989, a fost determinată existența focarelor naturali de leptospiroză în Republica Moldova. Ca purtător principal de leptospire s-a evidențiat șoarecele de câmp (cenușiu), de la care au fost izolate tulpinile de leptospire *grippotyphosa* și *hebdomadis*.

Cota rozătoarelor infectate cu leptospire este relativ înaltă, constituind 3,9-4,4%. În populația leptospirelor izolate de la aceste animale prevalează *L. grippotyphosa* (34,2%), *L. australis* (22,8%) și *L. icterohaemorrhagiae* (18,6%).

Focarele antropurgice, spre deosebire de cele naturale, nu se înregistrează pe teritorii cu o anumită configurare geografică. Ele pot apărea pretutindeni – în localitățile rurale și urbane. Fiind teritorial foarte aproape de populația umană, focarele antropurgice au o însemnătate epidemiologică mare. Această categorie de focare se formează, de regulă, în rezultatul importului animalelor purtătoare de leptospire. În populația animalelor domestice – bovine, ovine, cabaline și, mai ales, porcine, leptospiroză se manifestă mai frecvent prin forme ușoare, fără manifestări tipice, care pot evolua în stare de *portaj* cu durata de la câteva luni până la 1-2 ani.

În Republica Moldova rezervorul principal de leptospire în focarele antropurgice sunt bovinele și porcinele, cărora le revin 85-95% din rezultatele seropozitive. În ultimii ani, însă, conform datelor serviciului veterinar, în republică nu se înregistrează obiective animaliere nefavorabile la leptospiroză. La rândul său, sistemele imperfecte de înlăturare a bălăgarului, de întreținere a încăperilor animaliere, de asigurare sanitaro-igienică a lucrătorilor acestor obiective pot favoriza impurificarea mediului ambiant și crearea premiselor de îmbolnăvire profesională în cazul importului leptospirozei. Circulația leptospirelor în focarele antropurgice este menținută și de șobolani.

Transmiterea leptospirelor de la animale la om se poate realiza prin diferite cai: contact cu animalele bolnave sau purtătoare de leptospire (la îngrijirea, sacrificarea animalelor), pe cale hidrică cu apa contaminată, cu eliminările animalelor bolnave (urină), în timpul scăldatului, al pescuitului, al folosirii apei din bazinele de suprafață; pe cale alimentară – cu produsele contaminate de rozătoarele bolnave sau cu produsele animaliere contaminate.

Receptivitatea este generală pentru populație în toate grupurile de vârstă. După suportarea bolii, se formează o imunitate specifică de serotip, care nu protejează de la îmbolnăvirea cu alte serotipuri de leptospire. Se îmbolnăvesc

preponderent locuitorii localităților rurale. Dintre contingentele cu risc profesional sporit de infectare fac parte crescătorii de animale, lucrătorii abatoarelor și ai secțiilor de abataj a combinatelor de carne, lucrătorii din sectorul agrar. Cota cazurilor de îmbolnăvire a acestor contingente din incidența prin leptospiroză alcătuiește 60-70%, iar în unii ani – și mai mult.

Morbiditatea populației prin leptospiroză legată de molipsirea în focarele naturale are caracter sezonier manifest de vară-toamnă (iulie-septembrie), pe când în focarele antropice sezonabilitatea nu se manifesta. Procesul epidemic se manifestă în temei prin cazuri sporadice de boală. Excepție fac erupțiile epidemice hidrice, care se înregistrează în timpul verii – se îmbolnăvesc, de regulă, copiii și adolescenții, care s-au scăldat în apele de suprafață, contaminate cu eliminările animalelor bolnave sau purtătoare de leptospire. Deși mai rar, însă se mai pot înregistra 2 tipuri de erupții epidemice: agricol (se îmbolnăvesc lucrătorii, care sunt antrenați la cositul fânului, lucrări de ameliorare și de irigație) și a crescătorilor de animale (se înregistrează în mediul lucrătorilor antrenați la îngrijirea animalelor bolnave, sacrificarea și prelucrarea materiei prime de la aceste animale).

A fost stabilit că anumite serogrupuri de leptospire își mențin existența parazitând în organismele anumitor specii de animale. De această particularitate biologică a populației leptospirelor trebuie de ținut cont la efectuarea anchetei epidemiologice în focare și a măsurilor antiepidemice. Astfel, pentru serogrupul *grippotyphosa* mai frecvent rezervorul în natură este șoarecele cenușiu de câmp; pentru *icterohaemorrhagiae* – șobolanul cenușiu, câinele; pentru *pomona* – porcinele, bovinele, câinele; pentru *canicula* – câinele, bovinele, porcinele; pentru *hebdomadis* – bovinele; șoarecii; pentru *tarassovi* – porcinele, șobolanii.

Leptospiroza la oameni este cauzată mai frecvent de următoarele serogrupuri de leptospire: *pomona*, *icterohaemorrhagiae*, *grippotyphosa* (până la 80%), mai rar *tarassovi*, *hebdomadis* (până la 10%). Celelalte serogrupuri se înregistrează în cazuri unice [5].

Tabloul clinic și diagnosticul maladii

Pentru leptospiroză este caracteristică o gamă largă a formelor clinice. Perioada de incubație a maladii durează aproximativ 7-14 zile, cu extreme care variază între 2 și 30 de zile. Majoritatea cazurilor de infectare umană sunt urmate de seroconversia asimptomatică sau se prezintă sub formă de maladii febrilă autolimitată nespecifică. Nu se cunoaște motivul din care 5-10% din cazuri se prezintă sub formă de maladii infecțioasă acută severă care solicită spitalizare. La acești pacienți, tabloul clinic depinde de grupul de organe afectat, cu o letalitate totală de aproximativ 40%. Formele clinice includ: maladii febrilă cu icter, splenomegalie și nefrită (maladii Weil); maladii febrilă acută cu mialgii severe, maladii febrilă cu hemoragii pulmonare sub formă de hemoptizie, sindromul icteric în asociere cu hemoragiile pulmonare, sindromul icteric cu hematurie, meningita hemoragică cu hemoragiile conjunctivale sau cu maladii febrilă cu aritmii cardiace, cu sau fără hemoragii.

Maladia se caracterizează printr-un debut brusc cu febră în asociere cu cefalee severă, temperatura corpului ajunge la valori de 39-40°C. Cefaleea severă, persistentă, de obicei frontală, mai rar retroorbitală, poate fi primul simptom. Sunt caracteristice durerile la nivelul membrelor inferioare, în special la nivelul gambelor, sub formă de mialgii. Alte semne nespecifice includ prostrația, anorexia, greața și vomă, uneori în asociere cu constipația sau cu diareea. Simptomele afectării sistemului nervos includ agitația, starea confuză, delirul, halucinațiile; în cazuri rare stări psihotice.

La unii pacienți se dezvoltă gastroenterita acută cu durere abdominală, diaree și vomă. Sufuziuni conjunctivale apar precoce, sunt bilaterale, mai proeminente la nivelul pleoapelor și sunt asociate cu hemoragii subconjunctivale uni- sau bilaterale. Totuși exsudatul inflamator lipsește și nu se ajunge la conjunctivită. Pe trunchi și mai rar pe membre apar erupții maculare, maculo-papuloase, eritematoase, de tipul purperei sau urticariei. Manifestările nespecifice ale leptospirozei reprezintă cauza frecventă a erorilor de diagnostic [4].

Sindroamele clinice asociate cu morbiditate înaltă și cu rată înaltă de letalitate:

Sindromul hepatorenal sau maladii Weil. Într-un număr mic de cazuri se dezvoltă un sindrom icteric sever în asociere cu insuficiența renală. Icterul se instalează la debutul maladii, între ziua a doua și săptămâna a doua. Ficatul este mărit în dimensiuni și sensibil la palpare. Icterul este cauzat de necroza hepatocitelor, colestază și absorbția bilirubinei din sufuziuni hemoragice tisulare. Este foarte caracteristică creșterea marcantă a bilirubinemiei, cu o creștere neînsemnată a transaminazelor. Rareori survine decesul datorită insuficienței hepatice. Afectarea renală reprezintă cea mai severă complicație și cea mai frecventă cauză de deces.

La un număr semnificativ de pacienți se dezvoltă insuficiența renală nonoligurică, cu un prognostic mai favorabil, în comparație cu forma oligurică. Manifestările renale variază de la modificări ale sedimentului urinar (piuria, hematuria, albuminuria, cilindri granulari) până la insuficiență renală severă. Alte simptome includ: anorexia și vomă; confuzia, halucinațiile, delirul, convulsiile. Sunt frecvente complicațiile pulmonare. În cazuri rare decesul poate să survină din cauza aritmiilor, a insuficienței cardiace, a hemoragiilor bilaterale în glandele suprarenale cu insuficiență acută a acestora, a hemoragiilor masive la nivelul tractului digestiv sau al celui respirator. Pentru cazurile ușoare de maladii este caracteristică însănătoșirea începând cu săptămâna a doua, caracterizată prin restabilirea diurezei și prin scăderea treptată a valorilor plasmatiche ale produselor azotate. Concomitent, are loc diminuarea febrei și ameliorarea stării generale. Icterul dispare în ultimul rând.

Pneumonita hemoragică (sindromul hemoragic pulmonar sever). Această formă de maladii se caracterizează prin debut brusc al febrei în asociere cu cefaleea, mialgiile generalizate și de tusea uscată la debut, și umedă, cu componentă hemoragică, – peste 2-3 zile. Examenul clinic pune în evidență semnele de intoxicație generală cu febră în limitele 39-40°C, tahicardie, tahipnee, hipertensiune, crepitații pulmonare fine bilaterale. Hemoptizia masivă reprezintă o complicație severă

care poate să ducă la asfixie și la deces. Pentru această formă de leptospiroză este caracteristică mortalitatea de 50-70% din cazuri, cu adresare tardivă la medic. Tabloul radiologic se caracterizează prin variabilitate largă și se prezintă sub formă de opacități izolate unice, opacități multiple confluențe sau arii largi de confluențe. În caz de convalescență, modificările pulmonare dispar fără sechele.

În contextul dat, merită menționat un studiu clinic care a cuprins 58 de pacienți cu diagnosticul confirmat de infecție curentă. În urma studiului dat, s-a stabilit că există 2 forme clinice separate: forma hepatorenală și forma pulmonară. Totuși într-un număr mic de cazuri are loc suprapunerea acestora. În 12% din cazuri s-a stabilit afectarea SNC (rigiditatea vertebrală și dereglările senzoriale) fără evoluție spre meningită. La 40% dintre pacienți s-a dezvoltat hipotensiunea. La 50% dintre pacienți s-a dezvoltat insuficiența hepatică sau renală și la 45% dintre aceștia – sindromul hepatorenal. La 61% dintre pacienți examenul radiologic al plămânilor a depistat opacități bilaterale extinse. S-au însănătoșit în urma aplicării antibioticoterapiei și a tratamentului convențional 44 (75,8%) de pacienți, și au decedat 14 pacienți (24,2%). Prin urmare, se poate constata că aplicarea precoce a antibioticelor în tratamentul leptospirozei duce la scăderea considerabilă a complicațiilor severe. În 28 de cazuri tabloul radiologic a fost caracteristic pentru pneumonită, toate fiind caracterizate prin hemoragii pulmonare cu 12 cazuri de deces, respectiv rata mortalității de 42,9%. Pentru comparație, în grupul de 30 de pacienți cu sindrom hepatorenal, au decedat 2 (rata de mortalitate – 6,7%). Prin urmare, rata de mortalitate este foarte joasă la pacienții cu complicații renale, hepatice sau hepatorenale, comparativ cu cei cu complicații pulmonare, iar aplicarea precoce a antibioticelor în tratamentul leptospirozei duce la scăderea considerabilă a severității complicațiilor [6].

Diagnosticul diferențial

- Grippa, la care cefaleea are o localizare determinată (în regiunea frontală), mialgia este difuză, lipsesc hepato- și splenomegalia, icterul și semnele de afectare a rinichilor, sunt prezente simptomele catarale, sindromul hemoragic este moderat și se manifestă în forme severe ale afecțiunii; durata febrei este de 2-3 până la 5 zile. VSH, de obicei, este în normă;

- Tifosul exantematic: mialgiile sunt mai slab pronunțate, din ziua a 5-a apar erupții rozeolo-peteșiale pe piele, cu localizare predilectă pe suprafețele de flexiune ale brațelor, piept, spate. Bolnavii, de obicei, se află în stare de agitație, euforie, se constată prevalarea simptomelor encefalice față de cele meningeale. Curba termică este de tip platou;

- Febra hemoragică cu sindromul renal: sunt caracteristice lombalgii și dureri abdominale, uneori extrem de acute, semnul Pasternakki este, de regulă, pozitiv, erupțiile peteșiale se localizează mai frecvent în regiunile humerală și axilară; în sedimentul urinar, pe lângă albumină, hematii proaspete și cilindri hialinici, se identifică cilindri ceroși, celule degenerate ale epiteliului renal; lipsesc icterul și semnul meningeal, în hemogramă la debutul maladiei – leucopenie cu VSH sporită;

- Febră tifoidă și paratifoasă A și B: debutul, de regulă, este lent, curba termică atinge cifre înalte de 39-40° la a 4-5-a zi de boală. Tegumentele sunt palide, bolnavii sunt apatici, erupțiile apar la a 8-10-a zi de boală, cu caracter rozeolic, ușor reliefate, distribuite pe abdomen și pe baza toracelui, sunt congestive; afectarea rinichilor este moderată, modificările hematologice se manifestă prin leucopenie, eozinopenie, limfocitoză, VSH este în normă;

- Febra Q: căile respiratorii sunt antrenate mai frecvent în procesul patologic; meningita se înregistrează foarte rar, lezarea ficatului și a rinichilor este moderată. VSH este în normă;

- Hepatitele virale acute: pentru hepatitele virale A și D este caracteristic debutul acut cu frisoane, febră; în hepatitele virale B, C, E debutul este treptat, fără frisoane, temperatura este subfebrilă ori normală. Este caracteristică perioada preicterică, cu o durată de până la o săptămână în hepatita virală A și până la o lună – în hepatita virală B cu sindromul gripal, dispeptic și astenic; în hepatitele virale A și E și cu sindromul dispeptic, astenic și artralgie; în hepatitele virale B, C și D. În perioada icterică febra se menține numai în hepatita virală D. Simptomele de afectare a rinichilor și a meningelor nu se atestă. Activitatea ALAT și ASAT crește considerabil, se modifică reacțiile de precipitare, scade indicele protrombinei, în sânge – leucopenie, VSH este redusă;

- Meningitele seroase de altă etiologie: se va lua în considerare anamneza epidemiologică, mialgiile proprii leptospirozei, apariția sindromului meningeal nu din prima zi a bolii, ci după 4-6 zile, semnele de lezări hepatice și renale, precum și ale sindromului hemoragic [7].

Particularitățile anatomopatologice, studiate pe baza materialului tisular obținut în urma investigației decedaților în formele severe de leptospiroză, se caracterizează prin focare multiple de imbibicție hemoragică la nivelul organelor parenchimatose, cât și la nivel de seroase, mucoase, piele. Ficatul este mărit în dimensiuni cu semne de hiperemie. Examenul histopatologic relevă un edem interstițial, modificări degenerative ale hepatocitelor, dar fără citoliză, infiltrația tracturilor portale cu elemente limfohistiocitare. În cazuri extrem de severe, pe acest fundal apar focare de necroză a hepatocitelor și imbibicția hemoragică severă. Pentru afectarea rinichilor este caracteristică combinarea semnelor leziunii tubulare acute cu semnele nefritei interstițiale. Nu este clar care dintre aceste modificări apar primar și care sunt secundare. Se consideră că severitatea și natura leziunilor depind direct de durata maladiei. Semnele morfologice ale maladiei variază de la degenerare acută a epiteliului tubular până la necroză tubulară acută. În cazuri de deces tardiv, este caracteristică apariția semnelor de nefrită interstițială severă [8]. Leziunile renale reprezintă acțiunea directă patogenă a toxinelor produse de agentul patogen, cât și consecințele indirecte ale dehidratării, ale hipovolemiei, ale ischemiei caracteristice maladiei date. Pentru componentele sistemului limfatic (ganglioni limfatici, splină) sunt caracteristice modificări hiperplastice, focare de imbibicție hemoragică, focare de necroză. Pentru miocard sunt caracteristice edemul interstițial, modificări degenerative și steatoza cardiomiocitelor, infiltrat inflamator

interstițial – miocardită interstițială, cât și focare de imbițiție hemoragică. Leziunile patologice la nivelul parenchimului pulmonar sunt variabile și depind de severitatea maladiei. Sunt caracteristice focare de infiltrație inflamatorie, edem și hemoragii de severitate diferită. În sistemul nervos central se depistează edem, hiperemie, focare de degenerare, imbițiție hemoragică, iar uneori și infiltrație inflamatorie limfohistiocitară a membranelor meningiene [9].

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul de laborator al leptospirozei este bacteriologic, serologic, boală experimentală și se face în funcție de stadiul în care se află boala.

În prima săptămână de boală se cercetează leptospirele în sânge și în lichidul cefalorahidian. În a doua săptămână de boală se cercetează leptospirele în urină și se pun în evidență anticorpii specifici. Teste de laborator nespecifice: VSH mult crescută, sediment urinar patologic, azotemie, modificări ale lichidului cefalorahidian („disociația clinico-lichidiană”) apar în ziua a 7-8-a de boală; creșterea nivelului fibrinogenului în sânge (600-1200 mg,%) și creșterea creatinfosfokinazei pun diagnosticul de leptospiroză în meningitele cu lichid clar sau în formele atipice de boală, încă din primele zile.

Diagnosticul bacteriologic

Microscopie directă: întrucât concentrația leptospirelor în sânge sau LCR este în general scăzută, evidențierea microorganismelor prin examen microscopic direct este dificilă, dar este ușurată prin utilizarea preparatelor de sânge tratate cu oxalat de sodiu sau cu heparină și cu centrifugare la turații scăzute, în scopul îndepărtării elementelor celulare, iar apoi la o viteză crescută a turațiilor pentru concentrarea elementelor remanente. Examinarea la microscopul cu fond întunecat este utilă doar în cazul produselor patologice cu o încărcătură microbiană crescută (sânge, lichid peritoneal, suspensii hepatice de la animalele de laborator, urină). Studiarea preparatelor native permite evidențierea morfologiei specifice și a mobilității leptospirelor. Tehnicile cu anticorpi fluorescenți permit un diagnostic mai sensibil decât microscopia cu fond întunecat.

Izolarea

Sângele recoltat se însămânțează pe medii de cultură suplimentate cu ser de iepure, lichide (mediul *Korthof*) sau semisolide (mediul *Fletcher*), sau suplimentate cu ser bovin și de iepure (mediul bovin *albumin Tween 80*). Se recomandă recoltarea zilnică a sângelui pentru hemoculturi în prima săptămână, cu utilizarea de 1-2 picături de sânge la 5 ml de mediu. Atunci când mediile de cultură nu sunt disponibile imediat după recoltarea sângelui, poate fi însămânțat sânge recoltat pe anticoagulant sau cheaguri de sânge triturate și apoi cultivate, sau LCR recoltat în timpul fazei acute a bolii. După prima săptămână de boală hemoculturile sunt doar rareori pozitive, în aceste situații leptospirele putând fi izolate din uroculturi, sau prin inoculare la animalele de laborator. În cazuri severe de boală, leptospirele pot fi izolate și din fragmente de țesut hepatic sau renal, triturate și suspendate în

ser fiziologic în diluții de 1/10 și 1/100. Majoritatea speciilor patogene au nevoie de 6-14 zile de incubație, iar uneori chiar de 3-4 luni pentru creștere. În scopul examinării creșterii culturilor microbiene, se efectuează un preparat lamă-lamelă care se examinează la microscopul cu fond întunecat. Leptospirele sunt recunoscute după motilitatea lor caracteristică, precum și după caracterele morfologice.

Diagnosticul serologic

Anticorpii apar în perioada de stare a bolii cu un titru maxim la 3-4 săptămâni de la debut, dar răspunsul anticorpilor este foarte variabil și este redus sau întârziat la persoanele tratate precoce cu antibiotice. Anticorpii pot persista câțiva ani la titre joase. Diagnosticul serologic uzual constă în evidențierea anticorpilor prin: reacția de fixare a complementului cu antigen Patock, comun tuturor leptospirelor (titrul minim pozitiv este considerat 1/16). Serurile pozitive sunt supuse reacției de aglutinare în vederea identificării serotipului leptospirei, reacția de aglutinare pe lamă (macroscopică) utilizează un singur set de antigene, fixate cu formalină; reacția de hemaglutinare indirectă, care utilizează eritrocite de berbec sau umane de grupa O; teste ELISA care detectează anticorpii antileptospiră umani sau animali.

Inocularea la animalele de laborator (hamsteri, cobai) a produsului patologic intraperitoneal, urmată de puncții cardiace, în scopul evidențierii microscopice a germenilor sau culturi din fragmente de țesut renal, dacă animalele sunt vii în momentul sângerării. Un diagnostic univoc de laborator al infecțiilor cu leptospire poate fi stabilit doar în urma izolării microorganismelor din sânge sau LCR, sau prin demonstrarea creșterii titrului anticorpilor în două sau mai multe probe de ser.

Tratamentul

Antibioticoterapia este efektivă între ziua a 7-a și a 10-a de la infectare și e necesar să fie aplicată imediat după stabilirea diagnosticului definitiv sau la suspjecție de leptospiroză. Medicamentul de elecție este benzil penicilina în doză de 5000000 unități pe zi, timp de 5 zile. Ca alternativă, în cazul pacienților alergici la grupul penicilinelor, poate fi considerată eritromicina în doză de 250 mg de 4 ori pe zi, timp de 5 zile. De asemenea, este recomandată doxiciclina, câte 100 mg de 2 ori pe zi, timp de 10 zile. Preparatele din grupul tetraciclinelor, deși sunt eficiente, sunt contraindicate pacienților cu insuficiență renală, copiilor și femeilor gravide. În literatura de specialitate nu sunt date obiective care ar releva rolul antibioticelor în reducerea letalității în leptospiroză. Aceasta probabil se datorează limitării majorității studiilor clinice (absență a cazurilor severe, număr mic de pacienți incluși în studiu). Un studiu clinic efectuat în Brazilia, a cuprins 253 de pacienți cu infecție tardivă (mai mult de 4 zile simptomatice) și a stabilit o rată de mortalitate mai înaltă în grupul de pacienți tratați cu penicilină (12%), în comparație cu placebo (6%). Important că în grupul de pacienți tratați cu penicilină, spre deosebire de cei tratați cu placebo, s-a observat scurtarea perioadei febrile, a disfuncției renale și a perioadei de spitalizare [8]. Deși există opinia că, fiind apli-

cat precoce, tratamentul antibacterian are un efect benefic, OMS relatează că majoritatea clinicienilor vor trata pacienții fără a ține cont de perioada maladiei. Se consideră că după apariția complicațiilor severe, cum ar fi insuficiența renală acută sau sindromul hemoragic pulmonar sever, tratamentul antibacterian nu mai are un efect benefic asupra prognosticului. În aceste condiții supraviețuirea pacientului depinde de terapia de suport adecvată. În urma unui șir de studii recente comparative, s-a stabilit că ceftriaxonul, doxiciclina și cefotaximul sunt eficiente în formele acute severe de maladie. Gamma-globulina antileptospirozoică va fi indicată în formele moderate și severe câte 10 ml intramuscular în decurs de 3 zile. Aplicarea combinată a antibioticelor și a gamma-globulinei se recomandă doar în cazurile severe.

Terapia patogenetică este orientată la combaterea intoxicației și a manifestărilor hemoragice, la susținerea activității rinichilor, a ficatului, a sistemului cardiovascular. În insuficiență renală acută, ședințele de hemodializă sau de dializă peritoneală prezintă cheia succesului terapeutic.

Profilaxia și controlul

Profilaxia leptospirozei este efectuată, în special, prin identificarea sursei de infecție și prin întreruperea căii de transmitere [2]. În diverse împrejurări epidemiologice, diferite specii de animale pot prezenta sursa primară a infecției. Analiza factorilor de risc arată o asociere semnificativă a leptospirozei cu vectorii posibili de tipul șobolanilor și pisicilor [9]. Rozătoarele trebuie de nimicit sistematic, prin metode mecanice, fizice și chimice. Animalele domestice bolnave sau purtătoare de leptospire trebuie depistate, fiind examinate și tratate de către veterinar. Se prevede controlul riguros al posibilităților de infectare cu leptospire a animalelor la abatoare, la combinatele de carne, precum și expertiza cărnii. Este necesară protecția surselor acvatice (izvoare, fântâni, râuri, lacuri etc.), de infectare cu lichidele de scurgere de la

grajduri, unde se află animalele. Nu se admite scăldatul sau utilizarea în uz casnic a apei din iazurile, unde se adapă și se scaldă vitele. Deoarece leptospirele pot pătrunde în organismul uman prin mucoasele și prin pielea lezată, se recomandă ca persoanele care muncesc în localitățile mlăștinoase, să fie asigurate cu încălțăminte, mănuși de cauciuc și cu apă potabilă calitativă. De asemenea, în haine de protecție trebuie să fie îmbrăcate persoanele care prelucrează carnea la abatoare și la combinatele de carne și cele care prelucrează peștele congelat. Nu trebuie de ignorat, că *leptospiroza poate fi mult mai ușor prevenită decât tratată.*

Bibliografie

1. Meites E., Jay M. T., Deresinski S., Shieh Wun-Ju., Zaki S. R., Tompkins L. et al. Reemerging Leptospirosis. California, Emerg. Infect. Dis., 2004; 10: 406-412.
2. Faine S. Leptospira and leptospirosis. 1994 London: CRC Press.
3. Мусабаева И. К. Руководство по зоонозным и паразитарным заболеваниям. М.: Медицина, 1987.
4. Vijayachari P., Sugunan A. P., Shriram A. N. Leptospirosis: an emerging global public health problem. J. Biosci., 2008; 33: 557-569.
5. Соринсон С. Н. Неотложные состояния у инфекционных больных. М.: Медицина, 1990.
6. Singh S. S., Vijayachari P., Sinha A., Sugunan A. P., Rashid M. A. et al. Clinico-epidemiological study of hospitalized cases severe leptospirosis. Indian J. Med. Res., 1999; 109: 94-99.
7. Arean V. M. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis. Amer. J. Path., 1962; 40:393-40423.
8. Watt G., Padre L. P., Tuazon M. L. Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet, 1988; 1 (8583): 433-5.
9. Bovet P., Yersin C., Merien F., Davis C. E., Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean); Int. J. Epidemiol., 1999; 28: 583-590.

Iurie Pîslaru, morfopatolog
 Șef secție Morfopatologie, Spitalul Raional Cahul
 Cahul, str. Ștefan cel Mare, 23
 Tel.: 029934958, 079254981

Recepționat 27.03.2009

