

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:579.834.115]-036.88-091.8

Авдеева М.Г.¹, Городин В.Н.², Пронин М.Г.²**ЛЕПТОСПИРОЗ: ОСЛОЖНЕНИЯ, ПРИЧИНЫ СМЕРТИ И ПАТОМОРФОГЕНЕЗ**

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 204; ²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

Цель исследования – улучшение диагностики и прогноза течения лептоспироза на основе изучения особенностей клиники и патоморфогенеза, определения ведущих причин летальных исходов в разные сроки заболевания в зависимости от уровня организации специализированной медицинской помощи.

Материалы и методы. Проанализированы медицинские карты и протоколы вскрытия 168 больных, умерших от лептоспироза в Краснодарском крае в 1969–2014 гг. и медицинские карты 125 больных лептоспирозом тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности. Рассмотрены четыре группы: 1-я – умершие в период 1969–1988 гг., до применения эфферентных методов терапии, 86 летальных случаев; 2-я – 1989–1997 гг., внедрение гемосорбции и гемофильтрации, 31 человек; 3-я – 1998–2008 гг., применение плазмафереза и иммунокорректоров, 33 больных; 4-я группа 18 умерших в 2009–2014 гг., современный этап оказания помощи. Изучен материал аутопсии 55 больных. Этиологическая роль *L. icterohaemorrhagiae* доказана в 75% летальных случаев, *L. grippityphosa* – в 16,7%, *L. sejiro* (*Mus 24*) – в 8,3%.

Результаты исследования. В начальный период на 3–5-й день заболевания угрожающими жизни являются инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром. В периоде разгара на 2–3-й неделе болезни наибольшую значимость приобретают полиорганная недостаточность с поражением почек и печени в виде острой почечно-печеночной недостаточности, а также сочетание геморрагического синдрома и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). С 4-й недели первое место в риске развития неблагоприятного исхода занимают вторичные бактериальные осложнения, сепсис, септический шок.

Патоморфологические изменения при лептоспирозе соответствуют органно-системным поражениям, типичным для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Полиорганная недостаточность, формирующаяся в разгаре лептоспироза, является следствием не только альтеративного действия лептоспиры и ее токсинов, но результатом иммунопатологических реакций системного воспаления.

В современном периоде наблюдения летальный исход наступает в среднем на $17,9 \pm 2,3$ -й день, средний койко-день пребывания в РО удлиннен до $11,2 \pm 2,43$. На неблагоприятный прогноз указывают ДВС-синдром и ОРДС как компоненты полиорганной недостаточности, а в поздние сроки болезни – пневмония и сепсис. Среди факторов риска неблагоприятного исхода имеют значение поздняя госпитализация в специализированный центр и возросший процент сопутствующей патологии (61%).

Для определения тяжести и прогноза течения лептоспироза целесообразно использовать критерии ССВО и шкалу оценки органной дисфункции SOFA. Развитие летального исхода с вероятностью 70% определяется при недостаточности со стороны четырех функциональных систем и более. Суммарная оценка по шкале SOFA при летальных исходах составляет 18,7 балла на 1-й неделе болезни и 14,5 балла на 5–6-й неделе.

Заключение. Основные причины летальных исходов при лептоспирозе определяются стадией патогенеза, зависят от сроков болезни и методов терапии. Лечение больных лептоспирозом должно проводиться в специализированных инфекционных или многопрофильных стационарах, имеющих ОРИТ с возможностью применения эфферентных методов детоксикации.

Ключевые слова: лептоспироз; летальность; патоморфогенез; синдром системного воспалительного ответа; острый респираторный дистресс-синдром; ДВС; инфекционно-токсический шок.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (3): 36–46.

Avdeeva M. G.¹, Gorodin V. N.², Pronin M. G.²

LEPTOSPIROSIS: COMPLICATIONS, CAUSES OF DEATH AND PATHOMORPHOGENESIS

¹Kuban State Medical University, 4, Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350015 «Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, 204, Mitrofanina Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350015

²Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, 204, Mitrofanina Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350015

The purpose of the study The improvement the diagnosis and prognosis of the course of leptospirosis on the basis of the study of characteristics of clinical picture and pathomorphogenesis, determination of the main causes of lethal outcomes at different stages of the disease, in dependence on the level of the management of specialized medical care.

Materials and methods There were analyzed medical records and autopsy protocols of 168 patients who died from leptospirosis in the Krasnodar region in 1969-2014 and medical records of 125 patients with both severe course of leptospirosis and the development of multiple organ insufficiency. 4 groups were considered: 1st – patients died in 1969-1988 before applying of efferent methods therapy, 86 lethal cases; 2nd – patients died in 1989-1997, application of hemosorption and hemofiltration, 31 cases; 3rd – 1998-2008, the use of plasmapheresis and immunocorrectors, 33 cases; 4-th group of 18 patients who died in 2009-2014, up-to-date medical assistance. There was studied autopsy material in 55 patients. The etiological role of *L. icterohaemorrhagiae* was proved in 75% of lethal cases, *L. grippityphosa* – in 16.7%, *L. sejiro* (*Mus 24*) – in 8.3%. The results

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КГМУ, e-mail: avdeevam@mail.ru

of the study In the initial period at the 3-5 days of illness life-threatening events are toxic shock and hemorrhagic syndrome. In the period of the height of disease (2-3 weeks) polyorganic failure in form of acute renal and hepatic insufficiency, and also combination of hemorrhagic syndrome with acute respiratory distress syndrome assume a great significance Starting From the 4th week, the first place in the risk of the development of the unfavorable outcome is occupied by secondary bacterial complications, sepsis and septic shock.

Pathomorphological changes at leptospirosis correspond to organ-system lesions typical for Systemic inflammatory response syndrome – SIRS. Multiple organ dysfunction formed in the height of leptospirosis is a consequence not only of the alternative effect of leptospira and its toxins, but the result of immunopathological reactions of systemic inflammation.

At the present time of the observation the lethal outcome occurs in average on the $17,9 \pm 2,30$ day of illness, the average patient day in reanimation unit is prolonged up to $11,2 \pm 2,43$. DIC and acute respiratory distress syndrome as a components of multiple organ failure, and at the later stages of the disease – pneumonia and sepsis, indicate to the negative forecast. Risk factors for the unfavorable outcome include late hospitalization and the increased percentage of comorbidity (61%).

For the determination of the severity and the prognosis of the course of the disease it is worth to use SIRS criteria and Sepsis-related Organ Failure (SOFA) rating scale of organ dysfunction. The development of lethal outcome with a probability of 70% is determined in cases with the failure of 4 or more functional systems. The total Score on a SOFA scale in lethal outcomes is 18.7 scores at the first week of illness, and 14.5 scores at the 5-6th weeks.

Conclusion The main causes of lethal outcomes leptospirosis are determined by the stage of pathogenesis, depend of the stage of the disease and methods of therapy. The treatment of patients with leptospirosis should be carried out in specialized infectious hospitals with ICUs equipped for efferent methods of detoxification.

Key words: leptospirosis; lethality; pathomorphogenesis; SIRS; ARDS; DIC; Infectious Toxic Shock

Citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2015; 20(3): 36–46. (In Russ.)

Введение

Лептоспироз – природно-очаговый зооноз, широко распространенный на европейской территории РФ, характеризуется тяжелым течением и затяжной реконвалесценцией [1–3]. Заболевание регистрируется с разной интенсивностью во всех округах России (рис. 1), так в 2012 г. лептоспироз наблюдался на 37 административных территориях [4–6]. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северо-Западном, Южном и Центральном федеральных округах (рис. 2) [1, 7]. Существующий на Кубани активный природный очаг лептоспироза поддерживает заболеваемость с периодическими подъемами каждые 3–4 года (0,61–12,0 случая на 100 тыс. населения). С 2008 г. произошло снижение уровня заболеваемости до 0,6–0,8 случая на 100 тыс. населения, при этом сохраняются спорадические случаи, имеющие тяжелое осложненное течение с летальностью до 15%. Улучшение диагностики и организации оказания медицинской помощи, внедрение новых схем лечения лептоспироза позволило существенно снизить летальность [8–12]. Одновременно изменилась структура летальных исходов как по времени наступления, так и по природе осложнений, их определяющих. На первый план среди угрожающих жизни состояний стали выходить синдром полиорганной недостаточности, а также септические осложнения, связанные с активацией эндогенной инфекции или присоединением вторичных осложнений на фоне иммунодефицита развивающегося при тяжелом течении лептоспироза [2, 13, 14]. Несмотря на ведущиеся научно-практические разработки, высокая летальность при лептоспирозе демонстрирует нерешенность ряда вопросов патогенеза, терапии и организации помощи, в частности механизмов повреждения легких, системы гемостаза, почек, роли системного воспалительного ответа [15–19].

Современная концепция ответной реакции организма на повреждение в виде синдрома системного

воспалительного ответа (ССВО) в качестве ведущих механизмов системных повреждений определяет накопление и неконтролируемое распространение агрессивных провоспалительных медиаторов [20, 21]. Если при локализованном процессе медиаторы поступают из первичного воспалительного очага, то при ССВО их выделяют активированные макрофаги и иные поврежденные клетки в «шоковых» органах и тканях. Проявления ССВО в виде шока с последующей полиорганной дисфункцией, переходящей в полиорганную недостаточность, являются основными причинами высокой летальности при сепсисе в хирургической и акушерско-гинекологической практике [22]. Роль ССВО в последние годы рассматривается в патогенезе лептоспироза с позиций как клиники, так и патоморфогенеза [13, 23–25].

Существенную роль в эффективности лечения больных лептоспирозом имеет своевременная диагностика заболевания и госпитализация в специализированные медицинские центры [9, 26, 27].

Целью настоящего исследования явилось улучшение диагностики и прогноза течения лептоспироза на основе изучения особенностей клиники и патоморфогенеза, определения ведущих причин летальных исходов в разные сроки заболевания в зависимости от уровня организации специализированной медицинской помощи.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ карт и протоколов вскрытия 168 больных, умерших от лептоспироза в лечебных учреждениях Краснодарского края в 1969–2014 гг., и 125 больных лептоспирозом тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности. В зависимости от периода наблюдения больные разделены на 4 группы: 1-я группа – 86 умерших в 1969–1988 гг. – до применения эфферентных методов терапии; 2-я группа – 31 человек, умерший в 1989–1997 гг., в комплекс лечения больных были



Рис. 1. Процентное распределение случаев лептоспироза по округам Российской Федерации в 2012 г.

внедрены эфферентные методы детоксикации (гемосорбция, гемофильтрация); 3-я группа – 33 умерших в 1998–2008 гг. – начало применения плазмафереза и иммунокорректоров; 4-я группа – 18 умерших в 2009–2014 гг. – современный этап. Изучен материал аутопсии 55 больных, умерших от лептоспироза за период с 1986 по 2014 г. Образцы аутопсий фиксировали в 10% растворе формалина и обрабатывали традиционным методом изготовления парафиновых блоков, серийных срезов толщиной 5 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. Окончательный диагноз лептоспироза установлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов патолого-анатомического исследо-

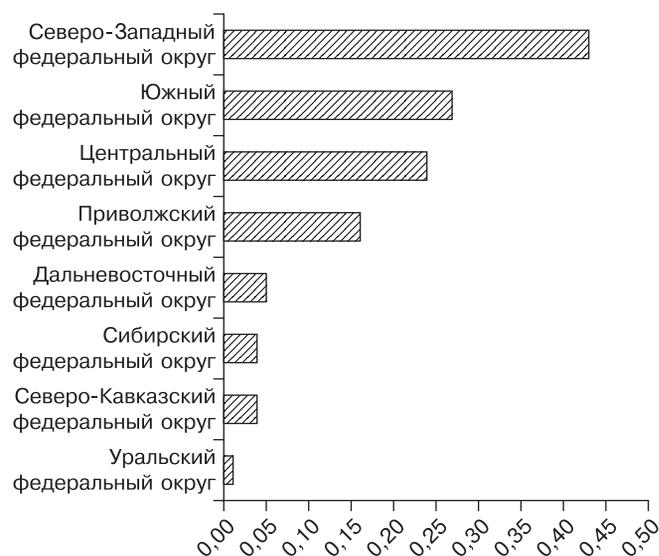


Рис. 2. Заболеваемость лептоспирозом (на 100 тыс. населения) по округам Российской Федерации в 2012 г.

вания и постановки РМА с живыми культурами лептоспир, реакции БАСА, ИФА и ПЦР. Этиологическая роль *L. icterohaemorrhagiae* доказана в 75% летальных случаев, *L. grippityphosa* – в 16,7%, *L. sejroe* (Mus 24) – в 8,3%.

Результаты исследований и их обсуждение

За время наблюдения летальность от лептоспироза в Краснодарском крае существенно изменялась. В 1982–1988 гг. уровень летальности по краю составлял 5,3%, а у больных с тяжелым течением – 14,4%. Внедрение эфферентных методов детоксикации и разработка протоколов их применения при лептоспирозе привели к снижению летальности в 1989–1997 гг. до 3,5%, а при тяжелом течении – до 6,3%. Период 1998–2008 гг. характеризовался подъемом заболеваемости в крае, при этом применение плазмафереза, иммунокорректоров и улучшение организации оказания медицинской помощи позволили снизить ее уровень до 2,9%, при тяжелом течении – до 5,5%. В период 2009–2014 гг. уровень летальности в крае вновь возрос в целом до 8,5 и до 15,8% при тяжелых формах.

В течение рассмотренных периодов больные госпитализировались в стационар в среднем на $5,5 \pm 0,14$ -й сутки болезни. Критическими явились 6–9-е сутки заболевания, на которые пришлось 52% всех летальных исходов. Следует отметить значение стартовой терапии заболевания в эффективности лечения. В первые 3 дня поступления в стационар в 1–3-й группах умерли 63% больных, средний койко-день составлял $4,0 \pm 0,36$ в 1-й группе и $1,4 \pm 0,15$ в 3-й. В последние годы (4-я группа) процент случаев смерти в первые 3 дня стационарного лечения снизился до 39, а средний койко-день возрос до $11,2 \pm 2,43$. Средний день наступления смерти от начала заболевания в 4-й группе $17,9 \pm 2,30$ (рис. 3). Соответственно изменились и причины, определяющие наступление летального исхода.

В периоды 1969–1988 и 1989–1997 гг. основными причинами смерти являлось сочетание таких осложнений, как инфекционно-токсический шок (ИТШ) – 53 и 57% соответственно, острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН) – 40 и 44%, ДВС-синдром – 23 и 22%, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – 32 и 38% (рис. 4). В первые 5 дней лептоспироза основной причиной смерти являлся ИТШ, с 6-го по 10-й день – острая почечная недостаточность, с конца 2-й недели и позже присоединялись острая печеночная недостаточность (10%), отек и набухание головного мозга (4, 6%), миокардит (11, 14%). Позже 11-го дня болезни в качестве причин смерти выступали ОССН (9,9%)

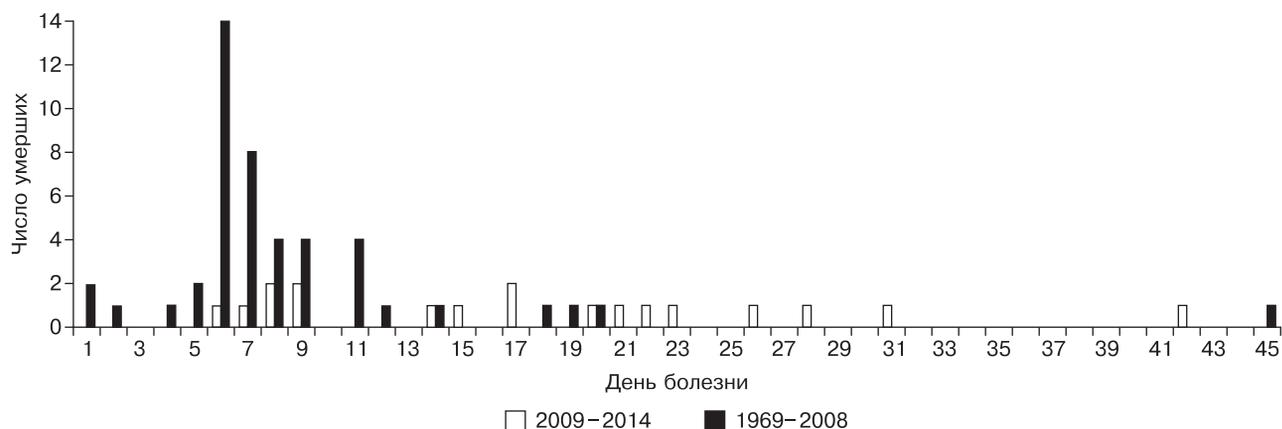


Рис. 3. Распределение частоты летальных исходов в зависимости от дня наступления смерти.

на фоне сепсиса и септического шока (9,7%), пневмонии (8,3%), инфаркта миокарда (2,1%).

В период 1998–2008 гг. в структуре причин смерти доля ИТШ снижается более чем в 2 раза (25%), доля ОППН – до 38%, на прежнем уровне сохраняется частота развития ОРДС (38%), отека и набухания головного мозга (6%). На одно из первых мест выходят проявления тромбгеморрагического синдрома (ДВС-синдром – 31%), желудочно-кишечные кровотечения (13%), кровоизлияния в мозг (13%). Уменьшилась доля пневмоний (6%) и миокардитов (6%).

Анализ причин смерти 18 больных лептоспирозом, наступившей в период 2009–2014 гг. (4-я группа), выявил следующие закономерности. Частота смерти от ИТШ в первые дни болезни сократилась до 13%, ОППН в качестве основной причины смерти присутствовала в 25%, в то время как доля ДВС-синдром и ОРДС возросла до 50 и 44% соответственно (см. рис. 4).

Оценка клинической картины у 125 больных с тяжелым течением лептоспироза выявила прогностическую значимость частоты регистрации признаков ССВО, оцененных по критериям, принятым согласительной конференцией обществ Американской коллегии торакальных хирургов и общества интенсивной

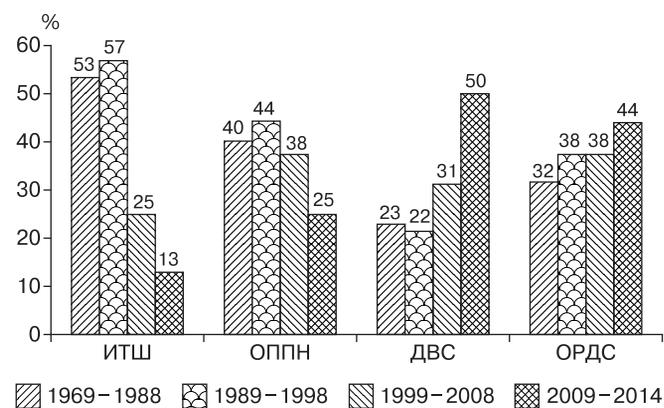


Рис. 4. Эволюция основных причин смерти от лептоспироза с 1969 по 2014 г.

терапии (Чикаго, 1991) [22]. Наличие двух признаков ССВО соответствовало циклическому течению заболевания с благоприятным прогнозом. Определение трех признаков наблюдалось при развитии различных органических дисфункций, но благоприятном исходе заболевания. Регистрация четырех признаков ССВО служила критерием полиорганной недостаточности и отмечалась в группе больных с летальным исходом.

Полиорганная дисфункция/недостаточность регистрировалась у всех больных с тяжелым течением лептоспироза, однако ее выраженность как по интенсивности, так и по числу вовлеченных органов и систем существенно варьировала. При органной недостаточности со стороны трех органов и систем летальность составляла 9,8%, вовлечение четырех органов и систем приводило к 71,4% летальности, пяти – к 97,9%, более пяти – определяло 100% летальность.

Для динамической оценки степени дисфункции/недостаточности ведущих систем у больных лептоспирозом с летальным исходом, получавших лечение в ОРИТ, мы применили шкалу органной дисфункции SOFA (Vincent J.L. и соавт., 1996), первоначально предложенную для оценки полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом (табл. 1). В основу шкалы SOFA положено балльное определение дисфункции шести органических систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, мочевыделительной и центральной нервной системы от легкой дисфункции (0 баллов) до тяжелой недостаточности (4 балла).

Суммарная оценка тяжести состояния больных максимальна на 1-й неделе болезни и составляет $18,7 \pm 0,32$ балла. В этот период выражены изменения со стороны системы гемостаза (4 балла), сердечно-сосудистой системы (3,4 балла – ИТШ III ст.), дыхательной системы (3,1 балла – ОРДС), печеночной (3,9 балла) и почечной (3,2 балла) недостаточности. В динамике наблюдения на 2–4-й неделе изменения со стороны дыхательной системы уменьшаются и чаще соответствуют острому повреждению легких (2,5–2,8 балла), поражения гемостаза составляют

Таблица 1

Динамическая оценка тяжести органной недостаточности у больных лептоспирозом, получающих лечение в ОПИТ (по шкале SOFA, Vincent J. и соавт., 1996; баллы), $M \pm m$

Органная система	Показатель	1 нед (n = 14)	2 нед (n = 12)	3 нед (n = 10)	4 нед (n = 5)	5–6 нед (n = 2)
Дыхательная	PaO ₂ /FIO ₂	3,1±0,18	2,8±0,30	2,5±0,27	2,8±0,37	2,5±0,50
Гемостаза	Тромбоциты	4,0±0,00	3,3±0,36	2,4±0,60	2,0±0,89	3,0±1,00
Печень	Билирубин	3,9±0,10	4,0±0,00	3,7±0,21	3,2±0,20	2,5±0,50
ССС	срАД	3,4±0,23	2,8±0,43	2,6±0,54	3,2±0,80	3,5±0,50
ЦНС	Шкала Глазго	1,1±0,25	1,3±0,28	1,0±0,37	2,0±0,58	1,0±0,00
Почки	Креатинин	3,2±0,30	3,2±0,37	2,8±0,36	2,4±0,81	2,0±1,00
Сумма баллов		18,7±0,32	17,3±1,06	15,0±1,34	16,0±2,63	14,5±0,50

2,0–3,3 балла, сохраняются проявления печеночной недостаточности (4,0–3,2 балла). Следует отметить, что острая печеночная недостаточность, определяемая по уровню билирубина, при лептоспирозе не является прогностическим критерием в оценке тяжести состояния больного, поскольку высокие цифры билирубина с одинаковой частотой регистрируются при благоприятном и неблагоприятном исходах заболевания. Проявления острой почечной недостаточности постепенно уменьшаются с переходом из стадии анурии в стадию полиурии (3,2–2,4 балла). Со стороны сердечно-сосудистой системы на 2–3-й неделе происходит некоторая стабилизация (2,8–2,6 балла), с последующей декомпенсацией на 4-й неделе – 3,2 балла. На 5–6-й неделе максимальные проявления недостаточности определяются со стороны сердечно-сосудистой системы (3,5 балла) и системы гемостаза (3 балла).

Оценка тяжести органной недостаточности у больных лептоспирозом в день наступления смерти по шкале SOFA (табл. 2) позволила сопоставить выраженность финального повреждения органов и систем. Так, у 2 больных умерших в конце 1-й недели болезни (6, 5-й день), наблюдался декомпенсированный ИТШ (ССС – 4 балла) с развитием ОРДС (3,5 балла) и ДВС (4 балла) на фоне печеночной недостаточности (4 балла). Среди причин смерти 5 больных на 2-й неделе (9,8±1,11-й день) к перечисленным выше осложнениям добавлялась прогрессирующая

и органов дыхания (ДВС + ОРДС).

В 6 случаях летальные исходы наступили на 4–6-й неделе болезни. К этому периоду заболевания происходило разрешение признаков ОППН до уровня 2 и 2,5 балла. Течение лептоспироза осложнялось развитием пневмонии, сепсиса, септического шока, что и становилось основной причиной смерти.

Характеризуя летальные исходы в течение 2009–2014 гг. (4-я группа), следует отметить, что среди больных преобладали жители районов края (78%), мужчины 94%, средний возраст составил 50,2±2,99 года, характерный эпидемиологический анамнез присутствовал в 72% случаев (профессиональный – 11%, рыбалка – 39%, купание в водоемах – 17%, контакт с грызунами – 11%, контакт с влажной почвой – 11%). В течение последних лет удлинился день поступления больных в специализированный центр (ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краевой лептоспирозный центр) до 7,8±0,98, при том что первичное обращение за медицинской помощью происходило на 5,0±0,46-й день болезни. Стартовая терапия в 61% случаев была начата в условиях ЦРБ. Возрос процент сопутствующей патологии до 61% против 32% во 2–3-й группах и 19% у больных с благоприятным исходом [13]. В качестве отягчающего преморбидного фона 4-й группы – впервые выявленные новообразования (липосаркома забрюшинного пространства с инвазией в поджелудочную железу, светлоклеточная

почечная недостаточность (4 балла).

Сравнение с нашими предыдущими исследованиями [3, 10] показывает, что от группы больных с тяжелым течением, но благоприятным исходом заболевания данная группа больных с летальным исходом на 1–2-й неделе болезни отличается поражением системы гемостаза

Таблица 2

Оценка тяжести органной недостаточности у больных лептоспирозом в день смерти (по шкале SOFA, Vincent J. и соавт., 1996; баллы), $M \pm m$

Органная система	Показатель	1 нед (n = 2)	2 нед (n = 5)	3 нед (n = 5)	4 нед (n = 4)	5–6 нед (n = 2)
Дыхательная	PaO ₂ /FIO ₂	3,5±0,50	3,0±0,58	2,6±0,40	2,8±0,48	2,5±0,50
Гемостаза	Тромбоциты	4,0±0,00	4,0±0,00	3,0±0,77	2,5±0,96	3,0±1,00
Печень	Билирубин	4,0±0,00	4,0±0,00	3,8±0,20	3,3±0,25	2,5±0,50
ССС	срАД	4,0±0,00	3,8±0,25	3,0±0,77	4,0±0,00	3,5±0,50
Почки	Креатинин	2,0±2,00	4,0±0,00	3,2±0,37	3,0±0,71	2,0±1,00
ЦНС	Шкала Глазго	2,5±1,50	2,0±0,58	1,6±0,60	2,3±0,67	1,0±0,00
Сумма баллов		20,0±0,00	20,8±0,85	17,2±1,93	18,3±1,75	14,5±0,50

аденома левого надпочечника), цирроз печени вирусной этиологии В+D+C, хронический вирусный гепатит С. В числе установленной сопутствующей патологии присутствовали заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями, ХОБЛ.

При патолого-ана-

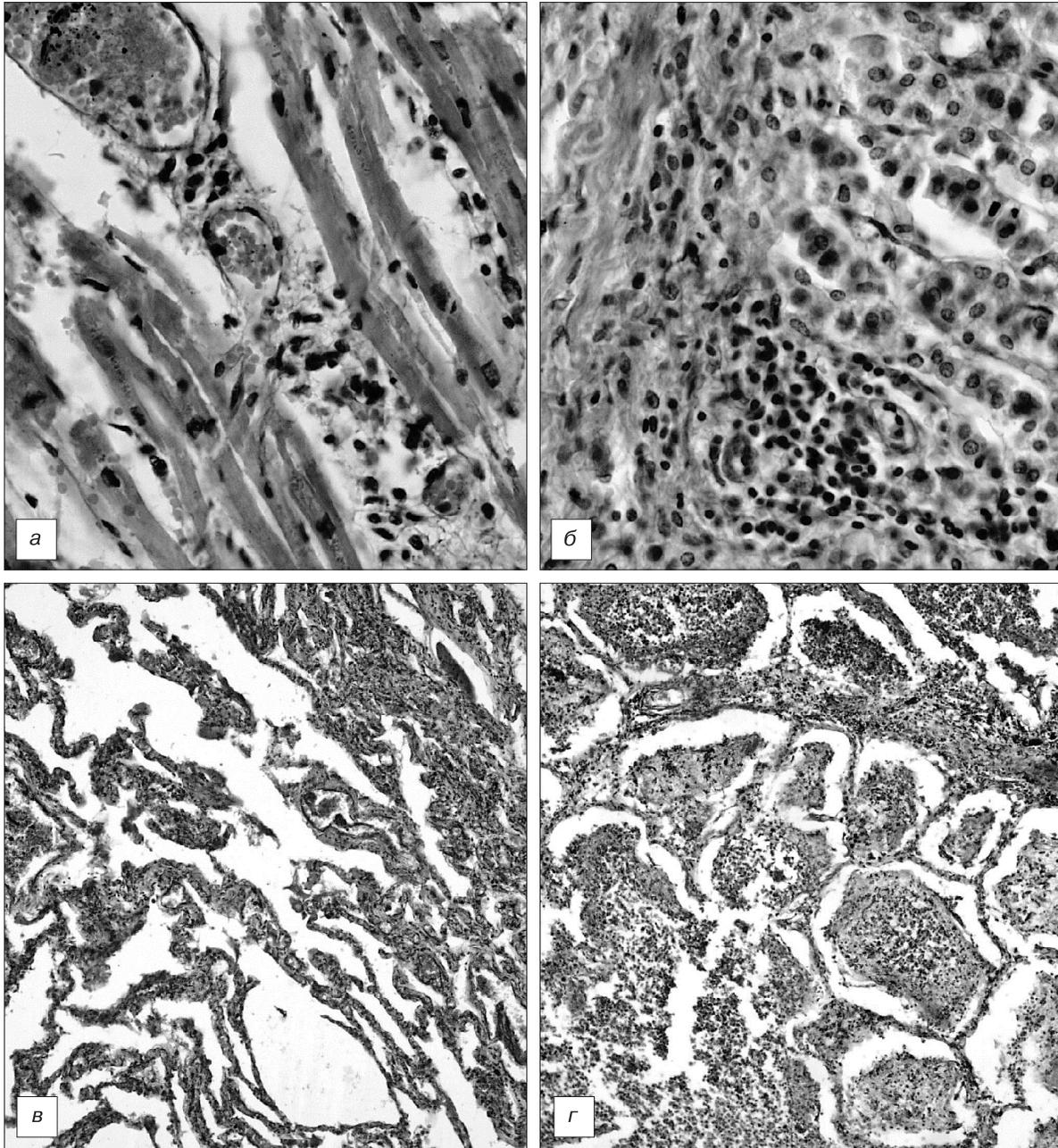


Рис. 5. Гистологическая картина внутренних органов (миокард (а), надпочечник (б), легкие (в, г)) у больных, умерших от иктерогеморрагического лептоспироза.

Окраска гематоксилином и эозином.

а – отек и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция миокарда, фибриново-эритроцитарные тромбы в капиллярах на 8-е сутки болезни. $\times 400$; б – очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация клубочковой зоны коркового слоя надпочечника, 10-е сутки болезни. $\times 400$; в – дистелектаз, выраженное полнокровие легочных вен и капилляров межальвеолярных перегородок на 8-е сутки болезни. $\times 100$; г – фибринозно-гнойная пневмония на 12-е сутки болезни. $\times 100$.

томическом исследовании умерших от лептоспироза больных в 51 (93%) случае макроскопически отмечали выраженную желтуху с охряным, красновато-желтым, шафрановым цветом, проступающим на фоне синюшного общего фона и придающим органам коричневый или глинистый оттенок. Типичным являлся геморрагический синдром, признаки которого у 13 (24%) больных были представлены кровоизлияниями в кожу, подкожно-жировую клетчатку, слизистые и серозные оболочки, у 19 (35%) – гемор-

рагическим трансудатом в брюшной, плевральной полостях и перикарде. Нередко обнаруживали кровоизлияния в слизистую желудка – 18 (33%), эпикард и перикард – 17 (31%), надпочечники – 5 (9%), головной мозг – 2 (4%), геморрагический отек легкого – 24 (44%) и желудочно-кишечное кровотечение в 8 (14,5%) случаях.

Характерным признаком были полнокровие и отек внутренних органов (61%). Так, увеличение кровенаполнения сосудов мягкой мозговой оболочки име-

ло место в 28 (51%) исследованиях. Вещество мозга в 11 (20%) случаях было местами дряблое, на разрезе вязкое, а в 3 (5%) – размягчено кровоизлиянием.

При исследовании сердца его масса составляла 220 – 450 г, признаки умеренной гипертрофии левого желудочка выявляли в 9 (16%) наблюдениях. У 9 (16%) умерших миокард был дряблый, вареного вида с тусклой поверхностью, у 4 (7%) – с очагом побледнения, соответствующим зоне раннего инфаркта. Микроскопически в миокарде определяли (рис.

5, а) полнокровие сосудов – 13 (24%), отек межклеточной ткани – 6 (11%), очаговые кровоизлияния – 9 (16%), дистрофию миокардиоцитов – 17 (31%), умеренную лимфогистиоцитарную инфильтрацию – 11 (20%). У 4 (7%) умерших были обнаружены тромбы в бедренной, брыжеечной венах и тромбоз легочной артерии.

Нарушение воздушности, уплотнение легочной ткани наблюдали у 44 (80%) больных. На разрезе легочная ткань имела синюшную или темно-синюшную

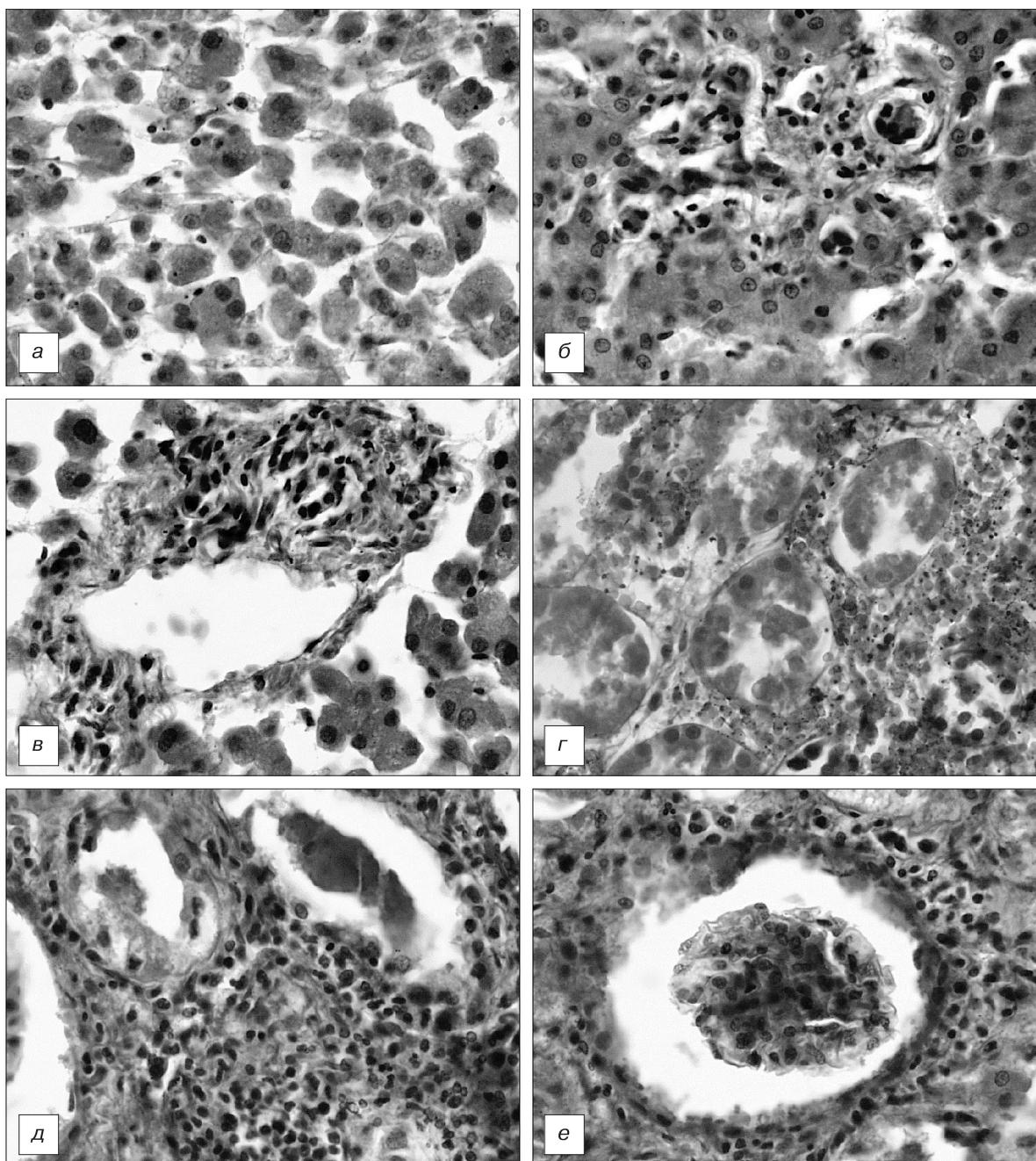


Рис. 6. Гистологическая картина печени (а–в) и почек (г–е) у больных, умерших от иктерогеморрагического лептоспироза.

а – дискompлексация печеночных балок, вакуольная и пигментная дистрофия гепатоцитов, пролиферация перисинусоидальных гистиоцитов на 8-е сутки болезни; б – зональный некроз гепатоцитов на 12-е сут болезни; в – расширение портального тракта за счет отека, слабой полиморфно-клеточной инфильтрации, отек синусоидов, 8-е сутки; г – некробиоз эпителия проксимальных канальцев, геморрагическая имbibция интерстиция, 8-е сутки; д – вакуольная дистрофия эпителия проксимальных канальцев, гиалиновые цилиндры в просвете канальцев, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, 8-е сутки; е – коллапс капилляров клубочка, 8-е сутки болезни. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

окраску, с поверхности разреза стекала темная жидкая кровь и пенящаяся кровянистая жидкость. У 15 (27%) умерших в нижних и средних отделах легких определялись очаги уплотнений темно-коричневого цвета. При гистологическом исследовании (рис. 5, в, з) в легких выявляли очаги кровоизлияния, воспалительной инфильтрации, участки ателектаза (21%) и эмфиземы (13%), отек легких в результате РДС диагностирован в 48,3% случаев.

Масса печени колебалась от 1250 до 3300 г. В большинстве случаев – 44 (80%) печень имела плотную консистенцию с гладкой капсулой, реже – в 11 (20%) случаях ткань печени была дряблой, а капсула морщинистой. На разрезе печень имела желтовато-серый цвет либо оттенки от желтовато-красного до глинистого. Микроскопически в печени наблюдали полнокровие сосудов (22%), дискомплексацию балок (51%), белковую (46%) и жировую (37%) дистрофию гепатоцитов, зональные некрозы гепатоцитов (46%), а в 37% умеренную лимфогистиоцитарную инфильтрацию портальных трактов (рис. 6, а–в).

Увеличение массы почек до 320–700 г обнаруживали у большинства исследованных – 40 (73%). Анатомический рисунок почек в 38 (69%) случаях был сохранен, а в остальных сглажен. Корковое вещество чаще имело серовато-желтый цвет, пирамиды – синюшный или синюшно-красный. Гистологически в почках выявляли преимущественно канальцевые изменения в виде зернистой (28%) и белковой (20%) дистрофии их эпителия и некроза (51%), а также отека стромы (14%) и кровоизлияний в паренхиме (4%) (рис. 6, з–е).

В селезенке обнаруживали полнокровие – 25 (46%) без соскоба с поверхности разреза, микроскопически – умеренную гиперплазию пульпы (24%). Расплавление мозгового вещества надпочечников находили у 24% умерших, участки кровоизлияния – у 18% (рис. 5, б).

В патолого-анатомических заключениях основным осложнением, определившим летальный исход лептоспироза у 7 больных, умерших в первые 5 дней болезни, явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность в результате ИТШ. При смерти в период с 6-го по 10-й день болезни, наступившей у 29 больных, к признакам ИТШ – 21 (72,4%) – присоединялись острая почечно-печеночная недостаточность – 28 (96,5%), геморрагический синдром – 21 (72,4%) и РДС – 14 (48,3%). Реже диагностировали миокардит – 8 (27,6%), отек и набухание головного мозга – 2 (6,8%), тромбоэмболию легочной артерии – 1 (3,4%). Во всех случаях наблюдалось сочетание от 2 до 6 осложнений.

В более поздние сроки, т. е. с конца 2-й недели, смерть 10 больных наступала вследствие присоединившихся к почечно-печеночной недостаточности вторичных осложнений, среди которых преобладали миокардит, фиброзно-гнойный перикардит – 6, крупноочаговая пневмония с абсцедированием, ателектазами и эмфиземой – 5, пневмоторакс – 1. В

четырёх случаях развился инфаркт миокарда, приведший к смерти на 3–4-й неделе болезни, в одном случае смерть наступила на 7-й неделе болезни от вторичного гнойного менингита, осложнившегося абсцессом мозга.

Таким образом, патоморфологические изменения в органах отражают полиморфизм клинической симптоматики лептоспироза, связанный с органно-системными поражениями. Характер обнаруженных структурных изменений органов при лептоспирозе не отличается строгой специфичностью и соответствует описанному А.В. Цинзерлингом [28] «расплывному типу патологии», вызываемому преимущественно эндотоксинсодержащими возбудителями. Имеющаяся при лептоспирозе массивная лептоспиремия и воздействие эндотоксина, высокие концентрации которого обнаруживают в крови уже с первых дней болезни [1, 3], запускают системную воспалительную реакцию. Динамика патоморфоза у больных лептоспирозом, умерших в разные периоды заболевания, отражает стадии развития ССВО.

Полнокровие органов, признаки геморрагического синдрома, типичное поражение «шоковых» органов при отсутствии глубоких альтеративных изменений и специфического воспаления при смерти в первые 5 дней болезни соответствуют начальному «гипервоспалительному» периоду ССВО. Запускаемый эндотоксином каскад цитокиновых реакций ведет к выбросу сверхвысоких концентраций про- и противовоспалительных медиаторов, что клинически проявляется инфекционно-токсическим шоком, приводящим к смерти на 1-й неделе болезни. Очевидно, обнаруженные на аутопсии точечные некрозы гепатоцитов и эпителия почечных канальцев имеют преимущественно сосудистое происхождение.

Важно отметить, что купирование симптомов шока со стабилизацией гемодинамики, достигаемое в последнее десятилетие у больных лептоспирозом применением допамина, позволяет преодолеть периферическую вазодилатацию, но в большинстве случаев не останавливает стимулированные медиаторные реакции [8, 10]. Это обуславливает дальнейшее развитие дисфункции органов, наиболее частым проявлением которой при лептоспирозе является ОПШ. В генезе нарушений, формирующихся с 5-го по 10-й день лептоспироза, основная роль традиционно отводилась непосредственному воздействию на ткани лептоспир, которые в этот период активно мигрируют в паренхиму внутренних органов, колонизируя поверхность гепатоцитов, базальных мембран проксимальных извитых канальцев, проникают в легочную ткань, миокард, спинно-мозговую жидкость и вещество мозга [3]. В свете современных взглядов представляется, что наиболее важные эффекты действия лептоспирозного эндотоксина связаны с запуском каскада реакций системного воспалительного ответа, а тяжелое течение заболевания обусловлено неконтролируемым ССВО с развитием порочных кругов регуляции [13,

29, 30]. Утрату микробным фактором своей ведущей роли в патогенезе разгара лептоспироза косвенно подтверждает малая эффективность этиотропной терапии, назначенной после 4-го дня болезни. Патоморфологическим подтверждением данной стадии декомпенсированного противовоспалительного ответа у исследованных больных лептоспирозом являются очаги деструктивно-пролиферативного воспаления с лимфогистиоцитарной инфильтрацией в печени, легких, сердце, головном мозге.

Дальнейшее прогрессирование ССВО происходит на фоне снижения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, выражающейся в «иммунном параличе» [22]. Подобные изменения наблюдались нами у больных с тяжелым течением лептоспироза и служили критериями неблагоприятного прогноза заболевания [31]. Диссоциация цитохимических параметров, угнетение кислородзависимой микробицидной системы нейтрофилов и активности моноцитов открывают широкие возможности не только для диссеминации лептоспир, но и для активизации бактериальной, в том числе и условно-патогенной, микрофлоры. В клиническом отношении это проявляется развитием у больных лептоспирозом с конца 2-й недели заболевания симптоматики пневмонии, бактериального сепсиса, миокардита, менингита, пиелонефрита, а патоморфологически – вторичными септическими очагами в этих органах.

Выявляемая в ряде случаев лимфогистиоцитарная инфильтрация может рассматриваться как проявление иммунорегенераторных реакций завершающих ССВО. При благоприятном исходе заболевания эти изменения становятся морфологической основой затяжного течения и хронической органной патологии, формирование которой установлено у 5% больных лептоспирозом [2, 3].

Заключение

Основные причины летальных исходов у больных лептоспирозом определяются фазой патогенеза, зависят от сроков болезни и использованных схем лечения. При наблюдении больных лептоспирозом следует учитывать, что на 3–5-й день заболевания угрожаемыми для жизни являются ИТШ и геморрагический синдром. В периоде разгара на 2–3-й неделе болезни наибольшую значимость приобретает полиорганная недостаточность с поражением почек и печени в виде ОППН, а также сочетание геморрагического синдрома и ОРДС. С 4-й недели болезни и позже на первое место по значимости в развитии неблагоприятного исхода выходят вторичные бактериальные осложнения, сепсис, септический шок.

В целом за период с 1969 по 2014 г. произошло изменение основных причин летальных исходов лептоспироза. Последовательное внедрение комплекса современной интенсивной терапии с пересмотром этиотропных и патогенетических схем, селективное использование экстракорпоральных методов детоксикации позволяют снизить риск развития леталь-

ных исходов в начальном периоде болезни от ИТШ, в периоде разгара от ОППН. В то же время на одно из первых мест по угрозе жизни выходят проявления тромбгеморрагического синдрома (ДВС-синдром) и ОРДС как компоненты полиорганной недостаточности. Время наступления летального исхода сместилось на 3-ю неделю заболевания, в среднем $17,9 \pm 2,30$ -й день, средний койко-день пребывания в РО удлинился до $11,2 \pm 2,43$. Причиной смерти в этот период становилась полиорганная недостаточность и в более поздние сроки – бактериальные осложнения, пневмония, сепсис, септический шок.

Выявленные патоморфологические изменения не имеют строгой специфичности и соответствуют органно-системным поражениям, типичным для ССВО. Характерными изменениями являются желтуха, проявления геморрагического синдрома, полнокровие и отек внутренних органов. Отмечались явления межочного и очагового миокардита (27,6%), выраженные дистрофические изменения. Регистрировались отек легких (48,3%), пневмонические очаги (21%), увеличение массы печени, ее некротические и дистрофические изменения (92%), увеличение массы почек (73%) с преимущественно канальцевыми изменениями. Основной причиной смерти в периоде разгара лептоспироза является полиорганная недостаточность, формирующаяся вследствие не только альтеративного действия лептоспир и ее токсинов, но и иммунопатологических реакций системного воспаления.

Среди факторов риска неблагоприятного исхода в современном периоде наблюдения имеют значение поздняя госпитализация в специализированный центр и возросший процент сопутствующей патологии (61%). Для определения тяжести и прогноза течения лептоспироза целесообразно использовать критерии ССВО и шкалу оценки органной дисфункции SOFA. Развития летального исхода с вероятностью 70% определяется при недостаточности со стороны четырех систем и более. Суммарная оценка по шкале SOFA при летальных исходах составляет 18,7 балла на 1-й неделе болезни и 14,5 балла на 5–6-й неделе.

Лечение больных лептоспирозом должно проводиться в специализированных инфекционных или многопрофильных стационарах, имеющих ОРИТ с возможностью использования эфферентных методов детоксикации. Необходимо обеспечивать максимально быстрый перевод больного в специализированный центр при условии соблюдения правил транспортировки, оказания реанимационного пособия. Комплекс интенсивной терапии больных должен включать средства, направленные на удаление избыточных провоспалительных медиаторов и замещение утраченных функций органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2: 13–6.

2. Авдеева М.Г. Исходы и течение отдаленной реконвалесценции при иктерогеморрагическом лептоспирозе. *Клиническая медицина*. 2003; 81(6): 42–7.
3. Лебедев В.В., Авдеева М.Г., Шубич М.Г., Ананьина Ю.В., Турьянов М.Х., Лучшев В.И. *Иктерогеморрагический лептоспироз*. Краснодар: «Советская Кубань»; 2001.
4. Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Шаракшанов М.Б., Носков А.К., Борисов С.А., Чеснокова М.В. и др. Актуальные вопросы эпиднадзора за лептоспирозами в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 4: 51–6.
5. Лось-Яценко Н.Г., Каримов И.З., Павленко А.Л., Козловский О.А. Лептоспироз в Крыму – проблема не только инфекционистов. *Крымский терапевтический журнал*. 2011; 1 (16): 83–8.
6. Майорова С.О., Стоянова Н.А., Токаревич Н.К., Федуняк И.П. Клинико-эпидемиологические особенности лептоспирозной инфекции в Санкт-Петербурге. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 1: 12–4.
7. Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Черенов И.В. Критерии дифференциальной диагностики крымской геморрагической лихорадки и лептоспироза на территории Астраханской области. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014; 4 (9): 30–4.
8. Городин В.Н., Лебедев В.В., Заболотских И.Б. Оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза: Усовершенствованная медицинская технология / Под ред. В.В. Лебедева. Краснодар; 2007.
9. Лебедев В.В., Городин В.Н. Организация специализированной медицинской помощи больным лептоспирозом в Краснодарском крае. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы международного Евроазиатского конгресса по инфекционным болезням*. Витебск; 2008: 222.
10. Городин В.Н., Лебедев В.В., Заболотских И.Б. Современные аспекты гемостазиологических нарушений и возможности их коррекции при тяжелых формах лептоспироза (обзор). *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 3: 24–9.
11. Лебедев В.В., Журавлев А.Ю., Зотов С.В., Лебедев П.В., Пронин М.Г., Подсадная А.А. и др. Применение инфузионного раствора ремаксол в комплексном лечении больных лептоспирозом. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (11): 58–61.
12. Городин В.Н., Лебедев В.В., Котова Н.В. Целесообразность ранней селективной иммунокоррекции в комплексной интенсивной терапии больных лептоспирозом. *Int. J. Immunorehabil*. 2010; 12 (2): 129.
13. Авдеева М.Г. Причины летальных исходов лептоспироза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003; 6: 30–3.
14. Авдеева М.Г., Бондаренко И.Н. Оксид азота сыворотки крови как дополнительный критерий оценки течения лептоспироза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 11: 50–2.
15. Мельник Г.В., Авдеева М.Г., Пискунов О.В. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Терапевтический архив*. 1997; 69 (4): 69–72.
16. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Подсадная А.А. Нарушения гемостаза при лептоспирозе. *Инфекционные болезни*. 2012; 10 (3): 67–74.
17. Лебедев В.В., Мойсова Д.Л., Подсадная А.А. Гемолитико-уремический синдром как вариант патологии системы гемостаза при лептоспирозе. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7 (ч. 2): 334–8.
18. Клочков И.Н., Мартынов В.А., Пучков К.В., Сорокина Л.Ю., Казанцева Г.П. Ранняя эндоскопическая диагностика острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом и ТОС \O «1–5» \H \Z туляремией. *Московский хирургический журнал*. 2008; 3: 12–8.
19. Майорова С.О., Лобзин Ю.В., Григорьев С.Г., Яковлев А.А. Математико-статистические модели прогноза тяжести течения лептоспироза. *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (3): 32–7.
20. Авдеева М.Г., Шубич М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 6: 3–10.
21. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 4: 15–22.
22. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000; 2 (1): 4–10.
23. Авдеева М.Г., Белозеров Н.Ю., Понкина О.Н., Стриханова О.В. Патологическая анатомия и танатогенез иктерогеморрагического лептоспироза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2004; 71–72 (5–6): 23–6.
24. Блажная Л.П., Городин В.Н., Беляк Г.М., Зимина Е.В., Шеньшин О.С. Клинико-морфологическая характеристика лептоспироза. *Успехи современного естествознания*. 2005; 7: 25–6.
25. Перов Ю.Л., Ходасевич А.Л., Ходасевич Л.С., Воротынцева А.Н. Клинико-морфологическая характеристика иктерогеморрагического лептоспироза. *Архив патологии*. 2007; 69 (6): 17–21.
26. Городин В.Н. Патогенетическое обоснование и оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза. *Вестник интенсивной терапии*. 2003; 5: 64–7.
27. Городин В.Н., Лебедев В.В. Тактика лечения больных лептоспирозом на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (1): 51.
28. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы. *Архив патологии*. 2014; 76 (1): 3–9.
29. Городин В.Н. Шок и полиорганная недостаточность как маркеры сепсиса у больных лептоспирозом. В кн.: *Сепсис. Проблемы диагностики, терапии и профилактики: Материалы научно-практической конференции с международным участием*. Харьков; 2006: 73–4.
30. Городин В.Н. Синдром системного воспалительного ответа у больных лептоспирозом. *Вестник интенсивной терапии*. 2006; 5: 251–3.
31. Авдеева М.Г., Шубич М. Г., Лебедев В. В., Шмелев С. И. Особенности лимфоцито-моноцито-нейтрофильных взаимодействий при разной тяжести течения лептоспироза (цитохимическое исследование). *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994; 4: 25–7.

Поступила 03.03.15

REFERENCES

1. Anan'ina Yu.V. Leptospirosis in humans and animals: distribution trends and problem of prevention. *Epidemiologiya i vaksinioprofilaktika*. 2010; 2: 13–6. (in Russian)
2. Avdeeva M.G. Outcomes and late convalescence at icterohemorrhagic leptospirosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; 81 (6): 42–7. (in Russian)
3. Lebedev V.V., Avdeeva M.G., Shubich M.G., Anan'ina Yu.V., Tur'yanov M.Kh., Luchshev V.I. *Icterohemorrhagic leptospirosis [Iktterogemorragicheskij leptospiroz]*. Krasnodar: "Sovetskaya Kuban"; 2001. (in Russian)
4. Kiseleva E.Yu., Breneva N.V., Sharakshanov M.B., Noskov A.K., Borisov S.A., Chesnokova M.V. et al. Topical issues of the surveillance of leptospirosis in the Irkutsk region. *Epidemiologiya i vaksinioprofilaktika*. 2014; 4: 51–6. (in Russian)
5. Los'-Yatsenko N.G., Karimov I.Z., Pavlenko A.L., Kozlovskiy O.A. Leptospirosis in Crimea – a problem not only in infectious diseases. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2011; 1 (16): 83–8. (in Russian)
6. Mayorova S.O., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K., Fedunyak I.P. Clinical and epidemiological features of Leptospira infection in Saint Petersburg. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2007; 1: 12–4. (in Russian)
7. Vasil'kova V.V., Galimzyanov Kh.M., Cherenov I.V. The criteria for the differential diagnosis of Crimean hemorrhagic fever and leptospirosis in the Astrakhan region. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014; 4 (9): 30–4. (in Russian)
8. Gorodin V.N., Lebedev V.V., Zabolotskikh I.B. *Optimization of intensive therapy of severe forms of leptospirosis: Advanced Medical Technology [Optimizatsiya intensivnoy terapii tyazhelykh form leptospiroza: Usovershenstvovannaya meditsinskaya tekhnologiya]*. Krasnodar; 2007. (in Russian)

9. Lebedev V.V., Gorodin V.N. Organization of specialized medical care to patients with leptospirosis in the Krasnodar region. In: *Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii. Materialy mezhdunarodnogo Evro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam*. Vitebsk; 2008: 222. (in Russian)
10. Gorodin V.N., Lebedev V.V., Zabolotskikh I.B. Modern aspects of hemostatic disorders and their possible correction in severe forms of leptospirosis (Review). *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2004; 3: 24–9. (in Russian)
11. Lebedev V.V., Zhuravlev A.Yu., Zotov S.V., Lebedev P.V., Pronin M.G., Podsadnyaya A.A. et al. The use of remaxol infusion solution in complex treatment of patients with leptospirosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (11): 58–61. (in Russian)
12. Gorodin V.N., Lebedev V.V., Kotova N.V. The expedience of early selective immunomodulation in complex intensive therapy in patients with leptospirosis. *Int. J. Immunorehabil*. 2010; 12 (2): 129. (in Russian)
13. Avdeeva M.G. Causes of deaths of leptospirosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2003; 6: 30–3. (in Russian)
14. Avdeeva M.G., Bondarenko I.N. Serum nitric oxide as an additional criterion for assessing the flow of leptospirosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 11: 50–2. (in Russian)
15. Mel'nik G.V., Avdeeva M.G., Piskunov O.V. Significance of myoglobin in the pathogenesis of leptospirosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1997; 69 (4): 69–72. (in Russian)
16. Moysova D.L., Lebedev V.V., Podsadnyaya A.A. Disorders of hemostasis in leptospirosis. *Infektsionnye bolezni*. 2012; 10 (3): 67–74. (in Russian)
17. Lebedev V.V., Moysova D.L., Podsadnyaya A.A. Hemolytic uremic syndrome as a variant of the pathology of hemostasis in leptospirosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 7 (ch. 2): 334–8. (in Russian)
18. Klochkov I.N., Martynov V.A., Puchkov K.V., Sorokina L.Yu., Kazantseva G.P. Early endoscopic diagnosis of acute erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis and TOC \ O "1–5" \ H \ Z tularemia. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2008; 3: 12–8. (in Russian)
19. Mayorova S.O., Lobzin Yu.V., Grigor'ev S.G., Yakovlev A.A. Mathematical and statistical models forecast the severity of leptospirosis. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (3): 32–7. (in Russian)
20. Avdeeva M.G., Shubich M.G. Pathogenetic mechanisms of initiation of systemic inflammatory response syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 6: 3–10. (in Russian)
21. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. The molecular mechanisms of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 4: 15–22. (in Russian)
22. Rudnov V.A. Sepsis: a modern view on the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2000; 2 (1): 4–10. (in Russian)
23. Avdeeva M.G., Belozero N.Yu., Ponkina O.N., Strikhanova O.V. Pathological anatomy and thanatogenesis at icterohemorrhagic leptospirosis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2004; 71–72 (5–6): 23–6. (in Russian)
24. Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Belyak G.M., Zimina E.V., Shen'shin O.S. Clinical and morphological characteristics of leptospirosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2005; 7: 25–6. (in Russian)
25. Perov Yu.L., Khodasevich A.L., Khodasevich L.S., Vorotyntsev A.N. Clinical and morphological characteristics of icterohemorrhagic leptospirosis. *Arkhiv patologii*. 2007; 69 (6): 17–21. (in Russian)
26. Gorodin V.N. Pathogenetic substantiation and optimization of intensive therapy of severe forms of leptospirosis. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2003; 5: 64–7. (in Russian)
27. Gorodin V.N., Lebedev V.V. Tactics of treatment of patients with leptospirosis at present. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7 (1): 51. (in Russian)
28. Tsinzerling V.A. A.V. Zinslerling's school of infectious pathology: achievements and prospects. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 3–9. (in Russian)
29. Gorodin V.N. Shock and multiple organ failure as markers of sepsis in patients with leptospirosis. In: *Sepsis. Problemy diagnostiki, terapii i profilaktiki: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Khar'kov; 2006: 73–4. (in Russian)
30. Gorodin V.N. Systemic inflammatory response syndrome in patients with leptospirosis. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2006; 5: 251–3. (in Russian)
31. Avdeeva M.G., Shubich M.G., Lebedev V.V., Shmelev S.I. Specificity of lymphocyte-neutrophil-monocyte interactions at leptospirosis of different severity (cytochemical research). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1994; 4: 25–7. (in Russian)

Received 03.03.15