

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:579.834.115

Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Бахтина В.А., Зотов С.В.

ТРЕНДЫ СОВРЕМЕННОГО ЛЕПТОСПИРОЗА

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. Седина, д. 204;

² ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, Россия, ул. Седина, д. 204

Представлен обзор литературы, посвященный одному из наиболее распространённых и клинически значимых зоонозов – лептоспирозу. В статье суммированы современные сведения о распространённости, эпидемиологии, этиопатогенезе и клинических особенностях, диагностике лептоспирозной инфекции за последние 10 лет. Особое внимание уделяется характеристике тяжёлых форм болезни, комплексным подходам к лечению заболевания, коррекции органной дисфункции и гемостазиологических нарушений.

Ключевые слова: природно-очаговые заболевания; зооноз; лептоспироз; эпидемиология; клиника; лечение; коррекция гемостазиологических нарушений; обзор.

Для цитирования: Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Бахтина В.А., Зотов С.В. Тренды современного лептоспироза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (2): 93-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100>.

Gorodin V.N.^{1,2}, Moysova D.L.¹, Bakhtina V.A.^{1,2}, Zotov S.V.^{1,2}

TRENDS OF CONTEMPORARY LEPTOSPIROSIS (REVIEW OF LITERATURE)

¹Kuban State Medical University, 204, Sedina str., 350063, Krasnodar, Russia;

²Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, 204, Sedina str., 350015, Krasnodar, Russia

A review of the literature is devoted to one of the most common and clinically significant zoonoses - leptospirosis. The article summarizes modern information on prevalence, epidemiology, etiopathogenesis and clinical features, diagnosis of leptospirosis infection over the last 10 years. The particular attention is paid to the characterization of severe forms of the disease, complex approaches to the treatment of the disease, correction of organ dysfunction and hemostasis disorders; review.

Key words: natural focal diseases; zoonosis; leptospirosis; epidemiology; clinic; treatment; correction of hemostasis disorders.

For citation: Gorodin V.N., Moysova D.L., Bakhtina V.A., Zotov S.V. Trends of contemporary leptospirosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(2):93-100. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100>.

For correspondence: Vladimir N. Gorodin., MD, Ph.D., DSci., Head of the Department of infectious diseases and epidemiology of the Faculty of professional development and professional retraining of specialists of the Kuban State Medical University. E-mail: vgorodin@mail.ru

Information about authors:

Gorodin V.N., <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10.05.2018

Accepted 05.06.2018

Распространённость

Лептоспироз — космополитичный, самый распространённый зооноз в мире [1, 2]. Широкое распространение природных и антропогенных очагов связывают с большим спектром резервуарных хозяев патогенных лептоспир и восприимчивых к ним видов животных [3]. Лептоспироз регистрируется у человека не только в развивающихся, но и в экономически развитых странах. Примером может служить вспышка аутохтонного лептоспироза в Нидерландах в 2014 г. (97 случаев) [4].

Для корреспонденции: Городин Владимир Николаевич, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, E-mail: vgorodin@mail.ru

Заболеваемость выше в странах с тропическим и субтропическим климатом, особенно в островных экосистемах (например, полинезийский остров Футона, где интенсивный показатель (ИП) достигает 1945 случаев на 100 000 человек/год) [5]. В России за последние 20 лет (1997-2017 гг.) имеется чёткая тенденция к значительному снижению количества заболевших. Крупные подьёмы заболеваемости были в 1997 г. (2306 случаев/год) и в 2004 г. (2467 случаев/год), когда интенсивный показатель составил 1,56 и 1,72 соответственно. За последние 10 лет в России ИП колеблется в пределах 0,09 – 0,43 на 100 тыс. населения. Лептоспироз всегда был актуальной инфекцией для Краснодарского края, где сформировался устойчивый очаг, связанный с широким развитием рисосеяния. Так, в начале 90-х годов, более половины всех случаев лептоспироза в России были вы-

явлены в Краснодарском крае. В 1997 г. интенсивный показатель заболеваемости лептоспирозом в Краснодарском крае составил 29,58 на 100 тыс. населения, что в 19 раз выше общероссийского уровня. За последнее время имеется чёткая тенденция к уменьшению «вклада» Краснодарского края в общероссийскую заболеваемость. Так, за 10-летний период с 1997 по 2006 г. доля «кубанского» лептоспироза составила в среднем 30% (17,3 – 65%), а следующий 10-летний период с 2007 по 2017 гг. уже характеризуется долей в 13,6% (5,8 – 23,5) (рис. 1, 2).

Лептоспироз продолжает занимать одно из первых мест среди зоонозов по тяжести клинического течения и частоте летальных исходов. Тяжёлая форма лептоспироза является классической моделью сепсиса, для которого обязательным признаком является полиорганная недостаточность [6, 7]. Трендом современного лептоспироза в Европе стала регистрация спорадических случаев с высокой летальностью до 55% [8–11]. В Российской Федерации, согласно сведениям Роспотребнадзора (Постановление Главного государственного санитарного врача от 24.09.2007 г.) при среднем показателе летальности за 1997–2007 гг. 3,4%, на отдельных территориях, эндемичных по иктерогеморрагическому и каникулезному лептоспирозам, она значительно превышала этот уровень (Калининградская и Ленинградская области - более 12%, г. Санкт-Петербург - 18%). В Краснодарском крае к концу 90-х годов удалось достичь снижения летальности до 2,1–2,9%. Однако при резком снижении заболеваемости с начала 2000 г. постепенно начала нарастать летальность, которая составила в среднем 6,48% (2,4 – 18,2) за последние 17 лет. Пиковых значений летальность достигла в 2013 и 2014 гг. (18,2% и 17,2% соответственно). При анализе причин летальности с 2009 по 2014 гг. Авдеевой М.Г. и соавт. [12] установлена преобладающая роль тромбгеморрагического синдрома (ДВС-синдрома) и острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых (РДСВ), как компонентов полиорганной недостаточности.

Этиология

В 2015 г. исполнилось 100 лет со дня открытия лептоспиры. В новом определителе Берджи 2010 г. на основании анализа ДНК и 16S рРНК род *Leptospira* подразделяется на 19 видов, из них 8 патогенных и 6 промежуточных [13]. Наиболее распространённые возбудители на территории России - лептоспиры серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippityphosa*, *Pomona*, *Sejroe*, *Tarassovi* и *Canicola* [3]. В последние годы особое внимание уделяется тяжести лептоспироза, вызванного сероваром *Copengageni* [14] и серогруппой *Australis* [15, 16].

Эпидемиология

Основными хозяевами (резервуарами) и источниками инфекции являются грызуны и насекомоядные. В хозяйственных (антропургических) очагах эту роль играют домашние животные - собаки, свиньи, крупный



Рис. 1. Динамика заболеваемости лептоспирозом (1993–2004 гг.).



Рис. 2. Динамика заболеваемости лептоспирозом (2005–2016 гг.).

рогатый скот, а также пушные звери клеточного содержания – ондатры, нутрии, лисицы, песцы [Санитарные правила 3.1.7. 2835 -11 «Профилактика лептоспирозной инфекции у людей», 17]. В смешанных очагах основным резервуаром инфекции принято считать серую крысу (*Rattus norvegicus*). Патогенным лептоспирам свойственна гостальная (хозяйственная) специфичность. В Краснодарском крае за последние 5 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре лептоспироза. Постепенно снижается преимущественная роль *L. icterohaemorrhagiae* (с 90% в 2000 г. до 40,7% в 2016 г.), и возрастает доля *L. Sejroe Mus 24* (до 16,8%), *L. Tarassovi* (8–20%), *L. Grippityphosa* (3,7 – 25%). Доминирующими носителями *L. interrogans* в природных очагах стали 4 вида грызунов: мышь полевая (38,5–42,5%), малая кавказская лесная мышь, кавказская лесная мышь, полёвка кустарниковая, роль серой крысы значительно снизилась. Инфекция передается человеку посредством прямого контакта с мочой инфицированных животных или через объекты внешней среды, контаминированные мочой животных - лептоспираносителей (главным образом, через воду, почву и растения, редко пищевые продукты) - перкутанный механизм заражения. Основной путь заражения следует считать водно-контактный, который не относится к фекально-оральному механизму передачи. В последнее время лептоспирозы причислены к так называемым рекреационным зоонозам. Риск заражения лептоспирозной инфекцией значительно возрос в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов, туризма, спортивной и любительской рыбной ловли, виндсёрфинга, рафтинга и других видов спорта, связанных с контактом с водой.

Среди заболевших традиционно преобладали мужчины молодого и среднего возраста. Тенденцией последних лет является увеличение среднего возраста больных старше 50 лет [16, 18].

Этиопатогенез

Механизмы патогенеза лептоспироза на клеточном и молекулярном уровне до настоящего времени остаются малоизученными. Обобщая современные данные литературы, можно сказать, что лептоспира обладает уникальной вирулентностью [1, 19]. Гены, кодирующие факторы вирулентности, не имеют гомологов в других бактериальных видах. К первой группе факторов отнесены ферменты, деполимеризующие структуры, препятствующие проникновению и распространению лептоспир. Это, прежде всего, коллагеназа, вызывающая повреждение мышечной ткани, фосфолипаза A₂, эффект действия которой на фосфолипиды связан со способностью вызывать гемолиз эритроцитов без участия гемолизина. Наличие фибринолизина повышает способность лептоспир генерализовать процесс инфекции и устранить химико-механические препятствия на пути внедрения лептоспир. К первой группе относят также плазмокоагулазу, лецитиназу, липазу, экстрацеллюлярный растворимый гемолизин, которые оказывают повреждающее действие на мембраны клеток. Ко второй группе факторов относят хорошо изученные за последние 5 лет структуры, способствующие закреплению лептоспир на клетках-мишенях – это жгутик, белок *OmpA*, *Loa 22* [1, 19–21]. Рекомбинантным белком, способным связываться с ламинином, является *Lsa46-LIC13479*, а белок, связывающийся с плазменным фибронектином, назван *Lsa77-LIC10050*. Эти адгезины способны активировать плазминоген и вызвать увеличение образования плазмина [19, 21]. Так же определено повышение еще некоторых молекул адгезии: E-селектина (E-selectin (sCD62E)) и растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1, sCD53) [22].

К третьей группе относят факторы, блокирующие иммунный ответ и обладающие антифагоцитарным действием. В частности, выявлен комплементсвязывающий белок C_{4b}, способствующий ускользанию лептоспиры от иммунного ответа [19]. Есть некоторое сходство клеточного иммунного ответа и фагоцитоза с процессом, характерным для внутриклеточных микроорганизмов, при этом лептоспира не является классическим внутриклеточным патогеном. Определив уровни цитокинов IL-1b, IL-6, IL-8, IL-9, GM-CSF, IP-10, MIP-1a и TNF-α, было зарегистрировано существенное увеличение IP-10, что свидетельствовало в пользу активации иммуноклеточных механизмов защиты [1, 20]. В некоторых работах показано, что имеется функциональная недостаточность нейтрофильного звена иммунитета. Так, при повышении TLR2 уровень лиганда селектина CD15 на нейтрофилах был значительно снижен [23]. Сохраняет актуальность выявленное Шубичем М.Г. и Авдеевой М.Г. [24] угнетающее воздействие лептоспир на клетки опсоно-фагоцитарной системы, что продемонстрировало новый механизм патогенного воздействия лептоспир и объяснило незавершенность фагоцитарных реакций с возможным выходом токсических продуктов микроорганизмов в экстрацеллюлярное пространство и повреждением эндотелиальных и паренхиматозных клеток органов-мишеней.

Четвертая группа факторов представлена токсическими субстанциями. Среди них, недавно открытые

LipL32 и *LigB*, которые являются основными факторами токсигенности лептоспир [19].

В свете современных взглядов представляется, что наиболее важные эффекты действия факторов патогенности лептоспиры связаны с запуском каскада реакций системного воспалительного ответа, а тяжелое течение заболевания обусловлено неконтролируемым синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) с развитием порочных кругов регуляции [26]. Утрату микробным фактором своей ведущей роли в патогенезе разгара лептоспироза косвенно подтверждает малая эффективность этиотропной терапии, назначенной после 4 сут болезни [6, 25]. Тяжелый лептоспироз – это потенциально угрожающая жизни инфекция, протекающая с полиорганной недостаточностью. Любая комбинация поражения 3-х и более органов, имеющих недостаточность более 7 сут, приводит к смерти в 97% случаев [6, 27].

Клиническая классификация

В настоящее время в мире используется удобная для практических целей упрощенная классификация, которая включает две формы (желтушную и безжелтушную) и две степени тяжести (тяжелую и нетяжелую). Согласно национальным клиническим рекомендациям по тяжести клинического течения выделяют следующие формы: лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая и крайне тяжёлая.

Лептоспироз характеризуется цикличностью течения. В течении заболевания выделяют 4 периода: инкубационный, начальный (ранний), разгара (органного поражения), реконвалесценции. Длительность инкубационного периода составляет от 2 до 30 сут, чаще 7–14 сут.

Мы считаем целесообразным проанализировать современные данные литературы, касающиеся тяжёлого лептоспироза. Именно этот лептоспироз носит историческое название болезни Вейля, является классической моделью сепсиса с полиорганной недостаточностью и характеризуется в среднем 10-15% летальностью [1, 6, 7, 8, 27–29].

Клинико-патогенетические аспекты

Начальный период лептоспироза продолжается около недели. Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации (*influenza-like symptoms*) [8, 10, 30]. Лихорадка с ознобом – самый частый симптом начального периода, регистрирующийся за последнее десятилетие в 76-100% [8, 27, 29, 30]. Лептоспирозная лихорадка носит пиретический и гиперпиретический характер, ремиттирующий тип температурной кривой. При крайне тяжелом лептоспирозе лихорадка кратковременная (чаще только в начальном периоде заболевания), критически снижается при развитии септического шока.

Миалгия – второй по частоте симптом начального периода (58-95%), имеющий важное дифференциально-диагностическое значение. Основу синдрома составляет рабдомиолиз [31]. Характерными для лептоспироза считаются боли в икроножных мышцах, однако в зарубежных источниках последних лет чаще описываются выраженные боли в мышцах спины, живота, бёдер [10, 32, 33]. Мышечные боли являются ранним признаком заболевания, они появляются уже на 1-й – 2-й день болезни, их интенсивность и продолжительность коррелируют с тяжестью течения лептоспироза.

Такие симптомы интоксикации как общая слабость, потеря аппетита, головная боль, артралгии, адинамия часто встречаются в начальный период болезни. При крайне тяжелом течении лептоспироза для начального

периода болезни характерна многократная рвота. Рвота с кровью регистрируется у небольшого количества пациентов (не более 10%) и всегда ассоциирована с серьёзным прогнозом. Некоторые ученые обращают внимание еще на один прогностически неблагоприятный симптом начального периода заболевания – диарею, которая может встречаться у половины больных с крайне тяжёлым течением лептоспироза [32, 34, 35]. В начальном периоде появляется геморрагический синдром в виде конъюнктивальных инъекций или кровоизлияний, геморрагического герпеса типичной локализации (носогубный треугольник, красная кайма губ), кровохарканье [36]. В начальный период и разгар заболевания характерным для лептоспироза считается нейтрофильный лейкоцитоз в пределах $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 50–60 мм/ч и тромбоцитопения. При тяжелой форме лептоспироза количество тромбоцитов может снижаться до 20 000/мкл и ниже. Дифференциально-диагностическое значение при лептоспирозе имеет повышение креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови как показателя повреждения мышечной ткани [36].

Период разгара тяжёлого лептоспироза – это период органо-системной дисфункции, проявляющийся поражением многих органов и систем. Прежде всего речь идет о септическом шоке, с которого может манифестировать период разгара клинических проявлений. Проявления септического шока при лептоспирозе не отличаются от таковых при бактериальном сепсисе и характеризуются изменениями гемодинамики. Шок развивается у 73,5% больных с тяжёлым течением лептоспироза на 3–8 сут заболевания, в среднем на $5,4 \pm 0,1$ сут болезни [27].

У большинства больных тяжёлым лептоспирозом в разгар болезни имеются признаки повреждения печени. Степень выраженности желтухи является показателем тяжести заболевания. В особо тяжёлых, классических случаях, желтуха у больных яркая с шафранно-красным оттенком. До настоящего времени противоречивы взгляды на генез желтушного синдрома при лептоспирозе. Представляется, что основную роль играют микроциркуляторные нарушения в ткани печени, развивающиеся на фоне ССВО и нарушений гемостаза. В работах Авдеевой М.Г. и Стрихановой О.В. [31] признаки внутриклеточного холестаза с желчными тромбами в желчных капиллярах и умеренной дилатацией желчных ходов отмечены только в 4%, а некрозы гепатоцитов выявлялись в более половины случаев. Необходимо учесть, что на результаты исследования могли влиять медикаментозные воздействия в процессе лечения и отмеченное у 43% больных злоупотребление алкоголем в анамнезе.

Помимо гепатопатии, тяжёлый лептоспироз характеризуется острым повреждением почек (ОПП). ОПП при тяжёлом лептоспирозе проявляется сочетанием в почках морфологических изменений, характерных для преренальных и ренальных факторов её возникновения, вызванных возбудителем. Особенностью патоморфологии повреждения почек при иктерогеморрагическом лептоспирозе является острый тубулоинтерстициальный нефрит (и часто острый тубулярный некроз), возникающий в результате гемодинамических и микроциркуляторных нарушений, особенностей иммунного ответа [37–39]. Свой вклад в патогенез ОПП при лептоспирозе вносят гемолиз и рабдомиолиз [40, 41]. При использовании новых критериев KDIGO (2012), даже у пациентов с нетяжёлым лептоспирозом в большом проценте слу-

чаев можно констатировать ОПП. Острое повреждение по AKIN-3 и KDIGO-3 было независимым предиктором летального исхода, приводило к повышению летальности до 23,5% [32, 42, 43]. За рубежом распространено мнение, что ОПП при лептоспирозе протекает в неолитической форме с гипокалиемией [44, 45]. Многочисленные исследования отечественных учёных и результаты последних работ свидетельствуют о типичном развитии олигурии и анурии у тяжёлых больных [27, 32, 33, 40, 41]. При изучении историй болезни 148 умерших от лептоспироза, Авдеевой М.Г. и Стрихановой О.В., [31] были выявлены признаки ОПП у всех больных. Олигоанурия, зарегистрированная у 96% больных, начиналась на 2–9-е сут болезни, в среднем на $5,1 \pm 0,18$ сут. Анурия со снижением диуреза менее 100 мл в сутки имела место у 56,1%. В 123 (83,1%) случаях поражение почек сочеталось с печёночной недостаточностью, то есть наблюдалось сочетанное почечно-печёночное повреждение [12].

Основным органом-мишенью при лептоспирозе, который в настоящее время определяет прогноз заболевания, являются лёгкие [8, 10, 12, 35, 46]. Впервые легочная недостаточность при лептоспирозе описана в 1943 г. [46]. В течение последних 20–25 лет внимание учёных всего мира приковано к острому геморрагическому лёгочному синдрому (SPHS). Среди пациентов с лептоспироз-ассоциированным SPHS без применения в лечении *экстракорпоральной мембранной оксигенации* (ЭКМО) летальность достигает 74% [8]. Попытки объяснить появление SPHS при лептоспирозе пока безуспешны. С позиции современной клинической медицины SPHS является разновидностью РДСВ. На компьютерной томографии (КТ) отмечаются обширные билатеральные консолидированные инфильтраты, занимающие более 2/3 обоих лёгких. Ежегодно, в развитых странах с очень низким интенсивным показателем заболеваемости лептоспирозом, регистрируются случаи летальных исходов от лептоспироз-ассоциированного SPHS. Несмотря на использование всех современных методов терапии (включая ЭКМО), летальные исходы наступают менее чем за 72 ч от момента поступления [8, 10, 35].

В Краснодарском крае РДСВ регистрируется у 61–70% тяжёлых больных лептоспирозом и является причиной летальных исходов в 44% случаев [12, 27].

Анализируя современные данные литературы, необходимо отметить повышение частоты острых панкреатитов при тяжёлом течении лептоспироза. По разным данным, панкреатиты у больных лептоспирозом, находившихся в отделениях интенсивной терапии, регистрировались в 40–72% [47, 48].

Поражение других органов встречаются значительно реже. Трендом последнего десятилетия стало резкое снижение частоты регистрации лептоспирозных менингитов.

По мнению большинства исследователей, геморрагический синдром и полиорганная недостаточность – главные причины смерти больных лептоспирозом на современном этапе [1, 12, 15, 27, 28, 31, 32, 34, 36, 49, 50]. Геморрагический синдром регистрируется в 40–85% случаев. Первые признаки геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в склеры, геморрагической сыпи, носовых кровотечений появляются на 3–4-е сут болезни и могут являться предвестниками более грозных геморрагических осложнений. Геморрагический синдром достигает максимума на 2-й нед болезни. Могут наблю-

даться кровохарканье, лёгочное и желудочно-кишечное кровотечения, макрогематурия, кровоизлияния на местах инъекций и в органы [36]. Патогенез геморрагического синдрома при лептоспирозе сложен и многообразен. В ряде случаев имеются признаки ДВС-синдрома, иногда изолированная тромбоцитопения (что роднит гемостазиологические нарушения при лептоспирозе с одним из вариантов микроангиопатических расстройств – пурпурой тромбоцитарной тромбоцитопенической [51] или гемолитико-уремическим синдромом). Наиболее вероятный механизм ранней тромбоцитопении заключается в том, что эндотоксины лептоспироза стимулируют активацию нейтрофилов и синтез ими *weblike* структур, названных *Neutrophil extracellular traps* (NETs) – «нейтрофильной внеклеточной ловушкой». Взаимодействие тромбоцитов, нейтрофилов и NETs приводит к иммобилизации и уничтожению лептоспир и объясняет быстрое истощение тромбоцитов при тяжёлых формах болезни [52]. На сегодняшний день доказано существование различных видов коагулопатий у больных с тяжёлым лептоспирозом. В 59% случаев диагностируется ДВС-синдром. При этом клинический (явный) вариант ДВС-синдрома встречается в 18%, а лабораторный – в 41% случаев с более чем 20-кратным преобладанием коагуляционного инициирования над фибринолитическим. В 24% случаев отмечается изолированная тромбоцитопения, в 12% – уремическая коагулопатия и вариант гемолитико-уремического синдрома, в 5% отмечается печеночный вид нарушения гемостаза [53].

Развитие множественной органо-системной дисфункции или синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в большинстве случаев представляет собой последовательное вовлечение систем в СПОН: септический шок – нарушения гемостаза – острое повреждение лёгких – острое повреждение печени и почек – церебральная недостаточность – стресс-язвы желудочно-кишечного тракта [27]. Выделяют предикторы тяжёлого течения лептоспироза: ОПП, дыхательная недостаточность, электролитный дисбаланс [54], степень билирубинемии, лейкоцитоза, активности щелочной фосфатазы (ЩФ), значение коэффициента де Ритиса [28], курение (OR=2,94), задержка антибактериальной терапии более 2-х дней (OR=2,78), *Leptospira icterohaemorrhagiae* (OR=2,79) в качестве этиологического фактора [55], повышение аполипопротеина А-1, сывороточного амилоида, трансферрина, гаптоглобина и транстиретина [56]. Критериями прогнозирования SPHS являются: нестабильность гемодинамики в течение одних суток, одышка, изменение психического статуса (с оценкой по шкале Глазго < 15 баллов), повышение содержания в крови калия и креатинина [57]. Предикторы летального исхода – триада Daher: тахипноэ (OR=13), гипотензия (OR=5,27), ОПП (OR=14) [32]; возраст ≥ 55 лет, мочевины ≥ 204 мг/дл, креатинин ≥ 5,2 мг/дл, SOFA ≥ 20,5 баллов, APACHE ≥ 32, 2-39,5 баллов, давление вдоха ≥ 31 мм рт. ст, тромбоциты < 34000, альбумин < 2,3 г/дл, потребность в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и почечной заместительной терапии (ПЗТ) [7, 25, 58], высокий балл ССВО в 1-е сут шока и/или устойчивое постоянство высоких баллов, острое повреждение более 4-х систем органов [27].

Современная лабораторная диагностика лептоспироза

Диагноз лептоспироза у человека считают установленным при лабораторном подтверждении подозритель-

ных на заболевание случаев любым из существующих методов [МУ 3.1.1128-02]. Однако реально в клинической практике применяется ограниченное число тестов.

В мировой практике «золотым стандартом» серологической диагностики остается реакция микроагглютинации лептоспир (РМА), отличающаяся высокой чувствительностью и специфичностью. Следует подчеркнуть, что крайне тяжёлые больные в начальный период и даже период разгара лептоспироза часто серонегативны, поэтому в случае летального исхода – необходимо провести исследование паренхиматозных органов на присутствие лептоспир методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В соответствии с МУ 3.1.1128-02 «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиология, диагностика и профилактика заболеваний людей лептоспирозами» в случаях спорадических заболеваний сыворотку больных в РМА необходимо исследовать в динамике не менее двух раз: первый – при поступлении больного в стационар (даже если это первый день болезни), второй – через 5-7 сут. При необходимости исследование можно повторить на 3-4 нед болезни. Нарастание титров антител даже в невысоких разведениях (1-е отр. и 2-е – 1:20) является абсолютным доказательством наличия заболевания.

Байрам-Али-слайд-агглютинация (БАСА). С целью серологического скрининга и ранней диагностики для обнаружения антител к лептоспирам различных сероваров и серогрупп в сыворотке крови больных лептоспирозом используют реакцию макроагглютинации (РА) на стекле с родоспецифическим слайд-антигеном Лепто БАСА (ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Техника постановки реакции проста, поэтому она может быть использована в лабораториях любого уровня оснащённости. Если реакция агглютинации на стекле положительна или сомнительна, то сыворотку рекомендуется исследовать дополнительно в РМА [МУ 3.1.1128-02].

Иммуноферментный анализ (ИФА). Преимущество этого метода состоит в том, что он позволяет дифференцировать свежий и давний случаи инфекции за счёт обнаружения типов антител (IgM и IgG). Этот метод позволяет одновременно исследовать большое количество образцов. Основной недостаток ИФА в том, что он требует местной стандартизации для выяснения обрыва титра [13].

ПЦР-диагностика. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает следующие молекулярно-генетические методы для характеристики лептоспир: ПЦР с произвольным праймером (AP-PCR) или дактилоскопия произвольно амплифицированного полиморфной ДНК (RAPD); анализ с использованием эндонуклеаз рестрикции (REA); анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLP); анализ полиморфизма длины амплифицированного фрагмента (AFLP); гель-электрофорез в пульсирующем поле (PFGE); анализ секвенирования ДНК [13, 59].

Перспективная методика видовой идентификации представителей рода *Leptospira* – MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight – время-пролетная с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией) масспектрометрия [60], которая может быть успешно использована в повседневной практике для быстрой и надёжной идентификации микроорганизмов. Этот метод отличается высокой чувствительностью, скоростью и низкой стоимостью расходных материалов. Для диагностики лептоспирозов этот метод окончательно не разработан. С целью видовой идентификации лептоспир

предложена мультиплексная лигазная реакция с гибридизацией (Multiplex Ligase Probe Amplification – MLPA), однако существует и более простой вариант MLPA в формате ПЦР в реальном времени (CHECK-MDR REAL-TIME PCR), но высокочувствительные тест-системы ПЦР до сих пор не сертифицированы в России [13].

Современные принципы лечения лептоспироза

Все заболевшие с явными клиническими признаками или подозрительные на заболевание лептоспирозом лица подлежат немедленной госпитализации. Лечение больных лептоспирозом проводится только в стационаре. Госпитализация больных в зависимости от тяжести состояния осуществляется в инфекционные отделения или в отделения (палаты) реанимации и интенсивной терапии [Санитарные правила 3.1.7. 2835 -11].

Нутритивная поддержка. При любой тяжести течения заболевания энтеральное питание является преимущественным. Целесообразно общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут. Больным с крайне тяжёлым течением лептоспироза и СПОН следует начинать с низкодозового кормления (до 500 ккал/сут), расширяя объём при переносимости [61]. Пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма, назначается 0,8-1,0 г/кг/сут белка; 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ПЗТ, и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продлённую заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом [KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012].

Этиотропная терапия. Традиционно, в качестве этиотропной терапии лептоспироза в нашей стране используются бензилпенициллина натриевая соль и цефтриаксон [36]. В 2012 г. Brett-Major D.M., Coldren R. [62] в соответствии с The Cochrane Handbook and practices of The Cochrane Hepato-Biliary Group был проведен анализ семи рандомизированных исследований, который показал отсутствие достоверных различий в летальности пациентов, получавших парентеральный пенициллин по сравнению с плацебо. Так же не было различий и в продолжительности лихорадки. Сравнительное исследование влияния цефалоспоринов, пенициллина, доксициклина на летальность не продемонстрировало достоверных преимуществ какого-то определенного препарата. С учётом частого ОПП аминогликозиды не должны применяться при подозрении на тяжёлый лептоспироз [KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012]. Не следует забывать о реакции Яриша-Герцгеймера (JHR), традиционно возникающей при лечении спирохетозных инфекций в течение 24 ч от начала антибактериальной терапии и встречающуюся при лептоспирозе в 21 - 82% случаев [15, 63]. Реакция Яриша-Герцгеймера развивается не только в ответ на бактерицидный препарат, но и в 57% случаев на бактериостатический антибиотик; может проявляться ознобом, гипотонией, нарушением сознания, ухудшением функции печени, почек, лёгких [63]. Факторами риска JHR являются серовар *Australis* и назначение антибактериального препарата в первые 2-е сут заболевания [15]. С учётом быстро наступающей декомпенсации состояния предлагается начинать антибактериальную терапию больным тяжёлым лептоспирозом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [64].

Инфузионная терапия. Целью инфузионной терапии при лептоспирозе является коррекция водно-электролитного и кислотно-основного дисбаланса, поддержание адекватной перфузии органов и тканей. В настоящее время препаратами выбора инфузионной терапии

являются кристаллоидные растворы. Так как дефицит жидкости у данных больных не является определяющим клинику шока, объём её рассчитывают, исходя из суточной потребности организма в воде – 30-40 мл/кг массы тела. В условиях ОПН этот расчётный показатель следует уменьшить вдвое. Для восстановления коллоидно-осмотического давления (КОД) плазмы не рекомендуется использовать синтетические коллоидные растворы (декстраны, гидроксипропилкрахмалы и т.п.), так как в условиях высокой проницаемости сосудов у лептоспирозных больных они легко попадают в интерстициальное пространство лёгких, тем самым фатальным образом усугубляя их отёк. Коррекция кислотно-щелочного состояния (КЩС) при лактацемии достигается добавлением к инфузии гидрокарбоната натрия под контролем показателей дефицита оснований и pH крови.

Респираторная поддержка. Необходимо наладить респираторную поддержку путём инсuffляции увлажнённого O₂ 2-6 л/мин для поддержания SaO₂ не ниже 90%. При отсутствии эффекта необходим перевод на ИВЛ аппаратом экспертного класса, щадящий наркоз с минимальным воздействием на гемодинамику. Целевой дыхательный объём у пациентов с РДСВ составляет 6 мл/кг, для предотвращения ателектотравмы рекомендуется использование режима ПДКВ. С целью снижения риска аспирации и предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии при ИВЛ необходимо приподнимать головной конец кровати на 30-45 градусов [61, 65].

Вазопрессорная поддержка. Препаратом выбора в настоящее время считают норэдреналин, стартовая доза которого составляет 0,1 мг/(кг х мин) и при среднем давлении < 65 мм рт. ст. доза увеличивается на 0,1 мг/(кг х мин) [65]. В настоящее время низкие дозы допамина для предотвращения и лечения ОПП не рекомендуются [KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012]. Подключение добутамина (β₂-стимулятора) требуется в очень редких случаях: с учётом гемодинамического профиля и стойком снижении SaO₂ <70% при значениях гематокрита > 30% и Hb > 90 г/л [61].

Почечно-заместительная терапия (ПЗТ). У пациентов с лептоспирозом и ОПП не рекомендуется использование мочегонных препаратов. Решение о начале ПЗТ принимается не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом [7]. У пациентов с ОПП и нестабильной гемодинамикой, острой церебральной недостаточностью использование продленной ПЗТ (ППЗТ) предпочтительней, чем стандартные интермиттирующие методики [KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012].

Профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта проводится всем тяжёлым больным лептоспирозом. В настоящее время чаще используется группа ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах [61].

Глюкокортикостероиды (ГКС). Применение ГКС – один из самых спорных аспектов современной терапии неотложных состояний. В последнее десятилетие общемировая тенденция применения ГКС заключается в предпочтительном использовании гидрокортизона в дозе 200-300 мг в сут в виде постоянной инфузии только при септическом шоке [65]. Многочисленными исследованиями доказано, что применение больших доз метилпреднизолона при остром повреждении лёгких и SPHS

при лептоспирозе улучшает выживаемость [66, 67]. Как можно раньше (в первые 12 ч), при появлении диспноэ, кровохарканья, кашля или одышки с ЧДД более 30/мин, необходимо болюсно ввести 4 раза по 1 грамму метилпреднизолона внутривенно; далее в течение 3-х сут по 1 грамму метилпреднизолона 4 раза в сут, затем перейти на пероральный прием препарата в дозе 1 мг/кг/сут – 4 сут. Продолжительность ГКС-терапии – 7 сут.

Коррекция нарушений системы гемостаза неотъемлемая и сложная часть терапии тяжёлого лептоспироза. Медикаментозные мероприятия проводятся с учётом выявленного патогенетического варианта коагулопатии. При остром ДВС-синдроме с кровотечениями и повышением протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) проводили трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме 15 мл/кг. При наличии кровотечения и при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств при уровне тромбоцитов <50 тыс/мкл) или при снижении тромбоцитов <20 тыс/мкл должна быть осуществлена инфузия тромбоконцентрата. Применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) - эноксапарина натрия у больных тяжёлой формой лептоспироза с ДВС-синдромом и тромбоцитическим вариантом субкомпенсированной дисфункции системы гемостаза продемонстрировало достоверное повышение количества тромбоцитов, нормализацию содержания АТ III, РКФМ. При коррекции печёночной коагулопатии ограничивается применение СЗП и тромбоконцентрата, схема терапии дополняется введением транексамовой кислоты и витамином К. При уремической коагулопатии и её варианте – ГУС наибольшим терапевтическим эффектом обладает сочетанное применение гемодиализа и плазмафереза. Необходимо отметить, что ни при одном варианте коагулопатии при лептоспирозе не рекомендуется применение антифибринолитических средств [53].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Adler B., Leptospira and leptospirosis. A. de la Peña Moctezuma. *Vet Microbiol.* 2016; 140 (3-4): 287-96.
- Epelboin L., Epelboin L., Bourhy P., Le Turnier P. et al. Leptospirosis in French Guiana and the Guiana shield: Current knowledge in 2016. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017 Aug; 110(3):165-179. doi:10.1007/s13149-017-0559-9. Epub 2017 May 6. French. PubMed PMID: 28478544.
- Соболева Г.Л., Ананьина Ю.В., Непоклонова И.В. Актуальные вопросы людей и животных. РВЖ. 2017; 8: 14-8.
- Pijnacker R., Pijnacker R., Goris M.G., Te Wierik M.J., Broens E.M. et al. Marked increase in leptospirosis infections in humans and dogs in the Netherlands, 2014. *Euro Surveill.* 2016 Apr 28; 21(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30211.
- Massenet D., Yvon J.F., Couteaux C., Goarant C. An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004-2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data. *PLoS One.* 2015 Nov 3; 10(11): e0142063.
- Ayral F., Djelouadji Z., Raton V. et al. Hedgehogs and Mustelid Species: Major Carriers of Pathogenic Leptospira, a Survey in 28 Animal Species in France (2012/2015). *PLoS One.* 2016 Sep 28; 11(9):e0162549. doi: 10.1371/journal.pone.0162549. eCollection 2016. PubMed PMID: 27680672; PubMed Central PMCID: PMC5040419.
- Cleto S.A., Rodrigues C.E., Malaque C.M., Sztajn bok J. et al. Hemodiafiltration Decreases Serum Levels of Inflammatory Mediators in Severe Leptospirosis: A Prospective Study. *PLoS One.* 2016 Aug 3; 11(8):e0160010. doi: 10.1371/journal.pone.0160010. eCollection 2016.
- Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L. et al. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. *IDCases.* 2017 Apr 28; 8:84-86. doi: 10.1016/j.idcr.2017.04.016. eCollection 2017.
- Mišić-Majerus L., Habuš J., Štrifot Z. et al. Epidemiological and clinical features of leptospirosis in a highly endemic area over three time periods. *Trop Med Int Health.* 2017 Nov; 22(11):1405-1413. doi: 10.1111/tmi.12967. Epub 2017 Sep 22.
- Søndergaard M.M., Tursunovic A., Thye-Rønn P., Bang J.C. et al. Leptospirosis-Associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome with Lower Back Pain as an Initial Symptom. *Am J Case Rep.* 2016 Nov 24; 17:883-886.
- Delmas B., Jabot J., Chanareille P., Ferdynus C., Allyn J. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions // *Crit Care Med.* 2018 Jan; 46(1):93-99.
- Авдеева М.Г., Городин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфогенез. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015; 20(3): 36-46.
- Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Носков А.К., Шаракшанов М.Б. и др. Методы лабораторной диагностики лептоспирозов: особенности постановки, преимущества и недостатки. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2015; 3(103): 85-93.
- Gouveia E.L., Metcalfe J., d. Carvalho ALF., Aires T.S., Villasbôas Bisneto J.C., Queiroz A., et al. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:505-8.
- Guerrier G., Lefèvre P., Chouvin C., D'Ortenzio E. Jarisch-Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Apr; 96(4): 791-4.
- Habus J., Persic Z., Spicic S., Vince S. et al. New trends in human and animal leptospirosis in Croatia, 2009-2014. *Acta Trop.* 2017 Apr; 168:1-8. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.01.002.
- Ananyina Y.V., Human leptospirosis in Russia: epidemiological trends across two decades. European meeting of leptospirosis Eurolept, 2012, Dubrovnic, Croatia, 31 May-2 June 2012, Abstracts, p. 38.
- Ghasemian R., Ghasemian R., Shokri M., Makhloogh A., Suraki-Azad M.A. The course and outcome of renal failure due to human leptospirosis referred to a hospital in North of Iran: A follow-up study. *Caspian J Intern Med.* 2016 Winter; 7(1): 7-12.
- Murray G.L. The molecular basis of leptospiral pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 387:139-85. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_7.
- Papa A. Cytokines in human leptospirosis / A. Papa, T. Kotrotsiou // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Dec;109(12):749-54. doi: 10.1093/trstmh/trv095.
- Teixeira A.F., de Morais Z.M., Kirchgatter K., Romero E.C. et al. Features of two new proteins with OmpA-like domains identified in the genome sequences of Leptospira interrogans. *PLoS One.* 2015 Apr 7; 10(4):e0122762. doi: 10.1371/journal.pone.0122762. eCollection 2015.
- Raffray L., Giry C., Thirapathi Y., Rebouh A.H. et al. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis. *PLoS One.* 2017 Jul 7; 12(7):e0180474. doi: 10.1371/journal.pone.0180474. eCollection 2017
- Raffray L., Giry C., Vandroux D., Kuli B. et al. Major Neutrophilia Observed in Acute Phase of Human Leptospirosis Is Not Associated with Increased Expression of Granulocyte Cell Activation Markers. *PLoS One.* 2016 Nov 1;11(11):e0165716. doi: 10.1371/journal.pone.0165716. eCollection 2016.
- Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. *Архив патологии.* 1997; 59 (2): 3-8.
- Авдеева М.Г., Городин В.Н., Зотов С.В. и др. Ведущие причины смерти и танатогенез лептоспироза в условиях оказания специализированной медицинской помощи. В книге: *Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* М., 2015.
- Городин В.Н., Лебедев П.В., Зотов С.В., Бахтина В.А. и др. Синдром системного воспалительного ответа при лептоспирозе. *Инфекционные болезни.* 2013; 15, № S1. 107.
- Городин В.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза в Краснодарском крае. Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России. В книге: *Материалы межрег. форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «Инфекционные болезни» МЗ РФ.* КТ «Буки-веди». Краснодар; 2016; 62-6.
- Goswami R.P., Basu A., Tripathi S.K., Chakrabarti S., Chattopadhyay I. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014; 108: 791-6.
- De Francesco Daher E., de Carvalho GSG., de Sousa Soares D., Mendes M.H. et al. Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. *Int J Infect Dis.* 2017 Jul; 60:4-10. doi: 10.1016/j.ijid.2017.04.023. Epub 2017 May 5.

30. Echeverri-Toro L.M., Echeverri-Toro L.M., Penagos S., Castañeda L., Villa P. et al. Sociodemographic and clinical characteristics of patients infected with *Leptospira* spp. treated at four hospitals in Medellín, Colombia, 2008-2013. *Biomedica*. 2017 Jan 24;37(1):62-67.
31. Авдеева М.Г., Стриханова О.В. Эволюция патоморфогенеза лептоспироза и ведущие причины летального исхода на современном этапе // *Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней. VII Российский съезд инфекционистов*. Нижний Новгород, 2006.
32. Daher Ede F., Soares D.S., de Menezes Fernandes A.T., Girão M. M. et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infect Dis*. 2016 Feb 1; 16:40. doi: 10.1186/s12879-016-1349-x.
33. Pothuri P., Ahuja K., Kumar V., Lal S. et al. Leptospirosis Presenting with Rapidly Progressing Acute Renal Failure and Conjugated Hyperbilirubinemia: A Case Report *Am J Case Rep*. 2016 Aug 10; 17: 567-9.
34. Costa F., Hagan J.E., Calcagno J., Kane M., Torgerson P., Martinez-Silveira M.S., et al. (2015) Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 9(9): e0003898.
35. Sathiyakumar V., Shah N.P., Niranjan-Azadi A., Tao J. et al. Snowflakes in August: Leptospirosis Hemorrhagic Pneumonitis. *Am J Med*. 2017 Jan;130(1):e9-e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.015. Epub 2016 Aug 16.
36. Лебедев В.В., Авдеева М.Г., Городин В.Н., Мойсова Д.Л. и др. Лептоспироз у взрослых. *Клинические рекомендации*. ННОИ.М.; 2014.
37. Tanaka K., Nishii N., Takiue K. et al. Sustained Tubulointerstitial Inflammation in Kidney with Severe Leptospirosis. *Intern Med*. 2017;56(10):1179-1184. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8084. Epub 2017 May 15.
38. Yang C.W. Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int*. 72: 918-925, 2007.
39. Herath N.J., Kularatne S.A., Weerakoon K.G., Wazil A., Subasinghe N., Ratnatunga N.V. Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 7: 398, 2014.
40. Антонова Т.В., Лептоспироз и острая почечная недостаточность. *Нефрология*. 2005; 9(1): 20-8.
41. Nalaka J., Senanayake A.M., Kosala G., Abdul Wazil et al. Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Research Notes*. 2014 7:398
42. Silva Junior G.B., Abreu K.L.S., Mota R.M.S., Barreto A.G.D., Araújo S.M.H.A., Rocha H.A.L. et al. RIFLE and acute kidney injury network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16: 269-76.
43. Teles F., de Mendonça Uchôa J.V., Mirelli Barreto Mendonça D., Falcão Pedrosa A. Costa Acute kidney injury in leptospirosis: The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. *Clin Nephrol*. 2016 Dec; 86 (2016) (12): 303-9.
44. Daher Ede F., Daher Ede F., de Abreu K.L., da Silva Junior G.B. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol*. 2010 Dec; 32(4):400-7.
45. Cerqueira T.B., Athanzio D.A., Spichler A.S., Seguro A.C.: Renal involvement in leptospirosis – new insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis*. 2008, 12: 248-52.
46. Jayakrishnan B., Ben Abid F., Balkhair A. et al: Severe pulmonary involvement in leptospirosis: Alternate antibiotics and systemic steroids. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013; 13: 318-22 3.
47. Herath N.J., Kamburapola C.J., Agampodi S.B. Severe leptospirosis and pancreatitis: A case series from a leptospirosis outbreak in Anuradhapura district, Sri Lanka. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 7; 16(1): 644.
48. Santos V.M., Santos U.M., Gebriin D.G., Santos A.M., Cancado A.C. Anicteric leptospirosis with pneumonitis, pericarditis and acalculous cholecystitis. *Infez Med*. 2014; 22: 236-40.
49. Vieira M.L., Nascimento A.L. Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis. *Critical-reviewsin microbiology*. 2015:1-15.doi:10.3109/1040841X. 2014. 972336PMID:25914944.
50. Vieira M.L., Naudin C., Mörgelin M., Romero M.C. et al. Modulation of Hemostatic and Inflammatory Responses by *Leptospira* Spp. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May 11;10(5):e0004713. doi:10.1371/journal.pntd.0004713. eCollection 2016 May.
51. Голубовская О.А., Шестакова И.В., Гудзенко О.А., Куценко А.В., Горошко О.Н. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) под маской лептоспироза (клинический случай). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; (3): 101-9.
52. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Подсадная А.А. Нарушения гемостаза при лептоспирозе. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(3): 67-74.
53. Мойсова Д.Л., Городин В.Н. Система гемостаза при лептоспирозе. М.; Изд. «Ваш полиграфический партнер», 2016.
54. Helmerhorst H.J., van Tol E.N., Tuinman P.R. et al.: Severe pulmonary manifestation of leptospirosis. *Neth J Med*. 2012; 70: 215-21
55. Tubiana S., Mikulski M., Becam J., Lacassin F., Lefèvre P., Gourinat A.C., et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e1991.
56. Tan X.T., Amran F.B., Thayan R., Ahmad N. et al. Potential serum biomarkers associated with mild and severe leptospirosis infection: A cohort study in the Malaysian population. *Electrophoresis*. 2017 Sep; 38(17):2141-2149. doi: 10.1002/elps.201600471. Epub 2017 Jun 8.
57. Marotto P.C.F., Ko A.I., Murta-Nascimento C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. *J Infect*. 2010; Vol. 60; P. 218-23.
58. Prabhu M.V., Ramesh V. Fever, thrombocytopenia, and AKI-A profile of malaria, dengue, and leptospirosis with renal failure in a South Indian tertiary-care hospital. *Clin Nephrol*. 2016 Supplement 1; 86 (2016) (13): 128-30.
59. Waggoner J.J., Pinsky B.A. Molecular diagnostics for human leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Oct; 29(5): 440-5.
60. Бренева Н.В., Афанасьев М.В., Шаракшанов М.Б., Остяк А.С. и др. MALDI-TOF масс спектрометрический анализ клеточных белков в идентификации представителей рода *Leptospira*. *ЖМЭИ*. 2014; 4: 36-43.
61. Dellinger R.P., Mitchell M.L., Carlet J.M., Bion J. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013. Vol.41; №2.
62. Brett-Major D.M., Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008264. doi:10.1002/14651858.CD008264.pub2.
63. Tsuha S., Taniguchi T., Shiiki S., Narita M. et al. Clinical characteristics of laboratory-confirmed leptospirosis in Okinawa, Japan, 1974-2015: high incidence of Jarisch-Herxheimer reaction. *rans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Sep; 110(9): 558-565. Epub 2016 Oct 15.
64. Connor-Schuler R., Khan A., Goyal N., Zimny E. Pressor support during a Jarisch Herxheimer reaction after initiation of treatment for Weil's disease. *Am J Emerg Med*. 2017 Aug; 35(8):1211.e3-1211.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.064. Epub 2017 Apr 27.
65. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13(5): 88-94.
66. Minor K., Mohan A. Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med*. 31: 449.e1-449.e2, 2013.
67. Manipol-Larano R.J.T., Danguilan R.A., Santos S. et al. Effect of Methylprednisolone and Cyclophosphamide on the Survival of Patients with Leptospirosis, Renal Failure and Pulmonary Hemorrhage. *Trop Med Surg* 2:171., 2014 doi: 10.4172/2329-9088.1000171

Поступила 10.05.2018

Принята в печать 05.06.2018

Сведения об авторах:

Городин Владимир Николаевич, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, гл. врач ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» минздрава Краснодарского края, Заслуженный врач РФ; **Мойсова Диана Леонидовна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Бахтина Виктория Александровна**, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, зам. гл. врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» минздрава Краснодарского края; **Зотов Сергей Викторович**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, зам. гл. врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» минздрава Краснодарского края.