

**Н. А. ВАСИЛЬЄВА, М. А. АНДРЕЙЧИН**

# **ЛЕПТОСПІРОЗ**

Тернопіль  
ТДМУ  
«Укрмедкнига»  
2016

УДК 616.986.7

ББК 55.14

В 19

Рекомендовано до друку  
вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»  
(протокол № 19 від 22 червня 2016 року)

### Рецензенти:

**Зінчук Олександр Миколайович** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

**Климнюк Сергій Іванович** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

*Васильєва Н. А.*

В 19 **Лептоспіроз** : монографія / Н. А. Васильєва, М. А. Андрейчин.  
– Тернопіль : ТДМУ, 2016. – 276 с.  
ISBN 978-966-673-290-6

На підставі багаторічних досліджень авторів і аналізу даних літератури розглянуто епідеміологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування та профілактику лептоспірозу. Наведено нову інформацію про зміни домінуючих сероварів патогенних лептоспір, клініко-патогенетичну роль порушень органного кровотоку та імунних реакцій організму, термографічну семіотику хвороби, лікувальну ефективність аlogenного протилептоспірозного гаммаглобуліну тощо.

Монографія адресована насамперед інфекціоністам, епідеміологам, сімейним лікарям і науковцям; може бути корисною для післядипломної освіти.

The epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment and prevention of leptospirosis were reviewed by the authors based on the research and literature analysis. It is established a new information on changing the dominant pathogenic leptospira serovars, clinical and pathogenetic role changes in blood flow of organ and immune reactions, thermographic semiotics of disease, therapeutic effectiveness of allogeneic antyleptospiras gamma globulin etc.

The monograph is addressed primarily to infectious disease doctors, epidemiologists, family physicians and scientists; may be useful for post-graduate education.

УДК 616.986.7

ББК 55.14

На палітурці репродукція картини українського художника Миколи Пимоненка  
«Брід» (1901 р.).

ISBN 978-966-673-290-6

© Васильєва Н. А., Андрейчин М. А., 2016

© ТДМУ, «Укрмедкнига», 2016

## ЗМІСТ

Умовні скорочення.....	4
Вступ.....	6
Introduction.....	8
Етіологія та епідеміологія.....	10
Патогенез і патоморфологія.....	51
Патогенетична оцінка теплової картини тіла і кровотоку у хворих.....	75
Клінічний перебіг та імунологічні зміни.....	117
Лабораторна діагностика.....	159
Комплексне лікування та його вдосконалення.....	166
Профілактика та протиепідемічні заходи.....	212
Резюме.....	218
Summary.....	222
Список літератури.....	226

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

- АМ – асептичний менінгіт  
АЧП – амплітудно-частотний показник  
ВРХ – велика рогата худоба  
ГНН – гостра ниркова недостатність  
ГНПН – гостра нирково-печінкова недостатність  
ГПІ – гематологічний показник інтоксикації  
ГПТ – глюкокортикоїдна пульс-терапія  
ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром  
ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові  
ДК – дієнові кон'югати  
ЕС – ентеросорбенти  
ІРІ – імунорегуляторний індекс  
ІТШ – інфекційно-токсичний шок  
ІФА – імуноферментний аналіз  
ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації  
МАТ – тест мікроаглютинації  
МДА – малоновий діальдегід  
МКАТ – мікрокапсульний аглютинаційний тест  
МСМ – молекули середньої маси  
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція  
РГ – реограма  
РГГ – реогепатограма  
РЕС – ретикулоендотеліальна система  
РЗК – реакція зв'язування комплементу  
РІ – реографічний індекс  
РМА – реакція мікроаглютинації  
РНГА – реакція непрямой гемаглютинації  
РПГА – реакція пасивної гемаглютинації  
СКТ – синглетно-киснева терапія  
СМІ – синдром «метаболічної інтоксикації»

- СМР – спинномозкова рідина  
СОД – супероксиддисмутаза  
ТГ – термограма  
УЗД – ультразвукове (ультрасонографічне) дослідження  
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси  
 $\alpha_1$  – час швидкого кровонаповнення  
 $\alpha_2$  – час повільного кровонаповнення  
 $\alpha/T$  – реографічний коефіцієнт  
ARDS – adult respiratory distress syndrome (респіраторний дистрес-синдром дорослих)  
 $\Delta T$  – різниця температур у симетричних точках  
IFN – інтерферон  
Ig – імуноглобулін  
IL – інтерлейкін  
IVlg – імуноглобулін для внутрішньовенного введення  
JHR – реакція Яриша-Герксгеймера  
OMP – outer membrane protein (протеїн зовнішньої мембрани)  
Pr – відносний об'ємний пульс  
RI – індекс резистентності  
TNF- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) – тумор-некротичний фактор (фактор некрозу пухлини)  
 $V_{max}$  – максимальна систолічна швидкість  
 $V_{max}/V_{min}$  – систоло-діастолічний показник  
 $V_{min}$  – мінімальна діастолічна швидкість  
 $V_{сер}$  – середня швидкість повільного кровонаповнення

## ВСТУП

З часу відкриття збудника лептоспірозу минуло 100 років. Однак ця небезпечна хвороба зберігає актуальність, незважаючи на значні наукові досягнення в її дослідженні.

Лептоспіроз є одним з найпоширеніших зоонозів у світі, виявляється на всіх заселених континентах. Щорічна захворюваність коливається від 0,02 до 100 і більше випадків на 100 тисяч населення, найвища у країнах з тропічним і субтропічним кліматом. За оцінками експертів, щорічно у світі реєструється понад 1 млн хворих на лептоспіроз і майже 60 000 смертей [1]. Однак дійсна частота розповсюдження інфекції значно більша, ніж та, що офіційно реєструється. За даними моніторингів, серопозитивна відповідь населення в деяких країнах досягає 15,7 % [2]. Автори багатьох публікацій відносять лептоспіроз до емерджентних інфекцій, що повертаються, а нерідко й до професійних хвороб [3, 4].

В Україні ензоотичні з лептоспірозу території виявлені практично в усіх областях. За останні 20 років відмічено помітне зростання захворюваності населення, що зумовлено низкою об'єктивних причин. Час від часу виникають групові спалахи інфекції. Чітко простежується зв'язок між захворюваністю населення і заселенням місцевості мишоподібними гризунами та їх інфікованістю. Лептоспіроз вражає також сільськогосподарських тварин. За тяжкого перебігу інфекції летальність у них досягає 30–40 %, що спричиняє значні економічні збитки. Водночас відповідні протиепідемічні, протиепізоотичні та профілактичні заходи здійснюються в недостатньому обсязі й несистематично.

Практичні лікарі, особливо першого рівня медичної допомоги, потребують ґрунтовніших знань про лептоспіроз, його виявлення й лікування. Доказом цього твердження є часта пізня діагностика (на 2–3-му тижні недуги) спорадичних захворювань і ретроспективна розшифровка епідемічних і епізоотичних спа-

лахів інфекції. Однак повідомлення на цю тему публікуються в розрізних періодичних виданнях, які часто малодоступні для ознайомлення. Остання монографія (Е. П. Бернасовская и соавт.) була опублікована ще в 1989 році [5].

Автори пропонованої монографії цілеспрямовано займаються проблемою лептоспірозу протягом 30 років. Отримані знання і досвід дають нам змогу узагальнити й оцінити досягнення світової науки та результати власних досліджень і цим частково задовольнити професійний запит медичних працівників. Сподіваємося, що пропонована книжка буде корисною насамперед для інфекціоністів, епідеміологів, сімейних лікарів і науковців. Конструктивні зауваження і пропозиції майбутніх читачів будуть сприйняті з вдячністю.

## INTRODUCTION

The 100 years past since the leptospirosis causative agent was discovered. However, this dangerous disease is still valid, despite significant scientific advances in it's study.

Leptospirosis is one of the most common zoonosis in the world, revealed on all inhabited continents. The annual morbidity ranges are from 0,02 to 100 or more cases per 100,000 population, the highest is in countries with tropical and subtropical climates. The experts estimate that every year the world's recorded more than 1 million patients with leptospirosis and almost 60,000 deaths. [1] However, the actual infection mobility is much higher than that officially registered. The seropositive response population are monitoring in 15.7 % of reached countries [2]. The authors of many publications include leptospirosis to emergent infections, and often to occupational diseases [3, 4].

An enzootic territory of leptospirosis found in almost all areas in Ukraine. Over the last 20 years, due to a number of objective reasons the leptospirosis morbidity is increase. The outbreaks of group infection there registered rarely. There is a link between population morbidity and rodents settlement areas and their infection.

Leptospirosis also affects farm animals. Due to severe course of the disease mortality for his are 30-40%, causing significant economic losses. However, appropriate anti-epidemic, epizootological and preventive measures are undertaken in insufficient and unsystematic.

The first level of care practitioners are require a knowledge of leptospirosis, it's detection and treatment. The late diagnosis (for 2-3 weeks) of sporadic disease and retrospective decryption epidemic and epizootic outbreaks of infection are frequent proof of this statement. However, the message on the subject are published in periodicals disparate, which are often readily available for review. The latest monograph (E.P. Bernasovskaya et al.) was published in 1989 [5].



---

The authors of proposed monographs are specifically dealing with the problem of leptospirosis in 30 years. The knowledge and experience enable us to compile and evaluate achievements in science and the results of their research, and partially will satisfy the request professional medical staff. We hope that this publication will be useful primarily for infectious disease doctors, epidemiologists, family doctors and scientists. The constructive comments and suggestions will be greatly appreciated for future readers.

## ЕТИОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Збудник іктерогеморагічного лептоспірозу відкрито в 1914 р. японськими дослідниками R. Inada й Y. Ido. За систематикою D. Bergey (1997), лептоспіри належать до порядку Spirochaetales, родини Leptospira.

Рід *Leptospira* поділений на 2 види – *L. interrogans*, який включає усі патогенні серологічні варіанти, і *L. biflexa* – усі сапрофітні варіанти, ізольовані з довкілля. Їх диференціюють за ростом при температурі до 13 °С, наявністю 8-азагуаніну, недостатністю *L. biflexa* у вигляді сферичних клітин в 1 М NaCl [6], за бікарбонатним тестом [7]. Методом газової мас-спектрометрії встановлено наявність гідроксипальмітату (3-OH-C16.0) тільки у *L. interrogans*, серовар *sopenhageni*, тобто виявлено відмінність за жирнокислотним складом. Патогени вирізняють також за морфологією філамент – порівняно з непатогенною *L. licerasiae*, серовар *varillal* [8].

Обидва види поділено на численні серовари за даними аглютинації шляхом крос-абсорбції з гомологічними антигенами. Зареєстровано більш ніж 60 сероварів *L. biflexa* і понад 200 сероварів *L. interrogans*, об'єднаних у 25 серологічних груп. Хворобу спричинюють лише патогенні лептоспіри.

Морфологічно збудник нагадує спіраль (*leptos* – дрібний, ніжний, *speira* – завиток, спіраль), довжиною 7–14 нм (до 40 нм), діаметром 0,3–0,5 нм; рухомий – рухи як обертові (ротаційні), так і прямолінійні – згинальний, поступальний, що сприяє проникненню лептоспір в організм людини чи тварини. Унікальна рухливість збудника у поєднанні з невеликим діаметром і еластичністю допомагає йому проходити крізь бактерійні фільтри з діаметром пор 0,1–0,45 мкм [9]. Обидва овальні кінці лептоспір, як правило, зігнуті у вигляді гачків. Живі лептоспіри слабо заломлюють світло, напівпрозорі, малопомітні в нефарбованому стані. При мікроскопії в темному полі мають вигляд рухомих срібля-

сто-білих ниток, за сильного збільшення нагадують намисто з перлин.

При електронній мікроскопії (рис. 1) встановлено 3 основні структурні елементи лептоспір: зовнішню оболонку, яка складається з 3–5 шарів; цитоплазматичний циліндр, що знаходиться під нею; осьову нитку (аксистиль), яка за своєю структурою, фізичним і хімічним складом аналогічна або близька до джгутиків бактерій. Цитоплазматичний циліндр гвинтоподібно закручений навколо осової нитки, має 20–40 завитків. Аксистиль складається з периплазматичних фібрил, за хімічним складом є скорочувальним білком флагеліном. Фібрили кріпляться до кінців клітин спірохет, спрямовані назустріч одна одній, зумовлюють рух лептоспір; інший кінець фібрил вільний.

Збудники грамнегативні. Аніліновими барвниками фарбуються слабо, тому для їх фарбування зазвичай використовують метод імпрегнації сріблом.

Лептоспіри утворюють екзотоксин і ферменти патогенності. При загибелі бактерій вивільнюється ендотоксин [6]. Екзотоксин інактивується протягом 20 хв при 56 °С і може бути нейтралізований специфічними сироватками. Водно-феноловий екстракт із *L. interrogans*, серовар *copenhageni*, виявився активним у тесті заморожування *limulus lysate* й здатним індукувати моноцити, що схоже з дією класичного ліпополісахара-

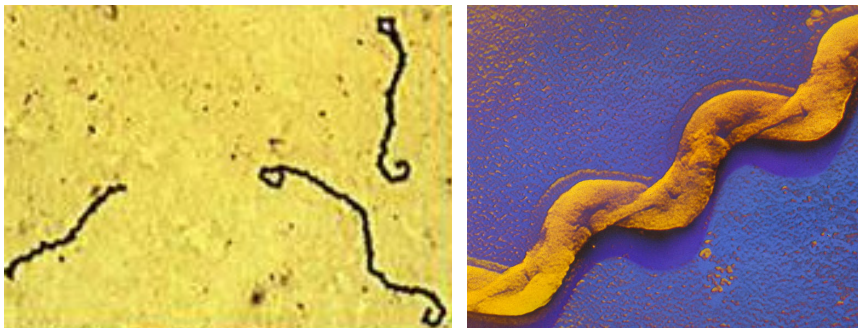


Рис. 1. *Leptospira interrogans*, серовар *icterohaemorrhagiae*, під електронним мікроскопом: зліва імпрегнація сріблом  $\times 3000$ , справа  $\times 15\,000$ .

риду із сальмонел. Проте такі характерні для ендотоксикозу властивості, як пірогенність, летальна токсичність та індукція феномена Шварцмана, не виявлені. Високий рівень LAL (limulus ameobocyte lysate)-позитивності плазми крові хворих пояснюють сповільненим печінковим кліренсом бактерійного ендотоксину [10]. Збудники серогруп Pomona, Grippytyphosa, Canicola виробляють екзогенний гемолітичний фактор, їх три-тижневі культури спричинюють виразний гемоліз еритроцитів людини і деяких тварин. До факторів патогенності лептоспир відносять також ліпазу, плазмокоагулазу, фібринолізин, цитотоксини [11].

Лептоспіри мають складну антигенну структуру. Найкраще вивчено спільний для всіх серогруп гемолітичний (родоспецифічний) антиген, розташований у глибині клітини, і типоспецифічні (серовароспецифічні) аглютиногени, які містяться у поверхневих структурах бактерії.

За антигенною структурою лептоспіри підрозділяють на серологічні групи і варіанти (табл. 1). Основне значення в патології людини мають серогрупи Icterohaemorrhagiae, Grippytyphosa, Hebdomadis, Canicola, Pomona та ін.

Стандартний набір для уточнення етіологічного діагнозу лептоспірозу в Україні включає такі серовари: copenhageni (серогрупа Icterohaemorrhagiae), diatzi (серогрупа Bataviae), tarassovi (серогрупа Tarassovi), poi (серогрупа Javanica), castellonis (серогрупа Ballum), bratislava (серогрупа Australis), canicola (серогрупа Canicola), grippytyphosa (серогрупа Grippytyphosa), pomona (серогрупа Pomona), autumnalis (серогрупа Autumnalis), synopteri (серогрупа Synopteri), wolffi (серогрупа Hebdomadis), pyrogenes (серогрупа Pyrogenes), саме вони найбільше розповсюджені на території України.

Розмножуються лептоспіри шляхом поперечного ділення. Містять як РНК, так і ДНК. У процесі життєдіяльності лептоспир ймовірно мутації, з чим пов'язують виникнення рецидивів хвороби.

Лептоспіри – хемоорганотрофи, за типом дихання можуть бути аеробами, мікроаерофілами, факультативними чи облі-

Таблиця 1

**Серогрупи і деякі сероваріанти *L. interrogans sensu lato* [6]**

Серогрупа	Серовар
Icterohaemorrhagiae	icterohaemorrhagiae, copenhageni, lai, zimbabwe
Hebdomadis	hebdomadis, jules, kremastos
Autumnalis	autumnalis, fortbragg, bim, weerasinghe
Pyrogenes	pyrogenes
Bataviae	bataviae
Grippotyphosa	grippotyphosa, canalzonae, ratnapura
Canicola	canicola
Australis	australis, bratislava, lora
Pomona	pomona
Javanica	javanica
Sejroe	sejroe, saxkoebing, hardjo
Panama	panama, mangus
Cynopteri	cynopteri
Djasiman	djasiman
Sarmin	sarmin
Mini	mini, georgia
Tarassovi	tarassovi
Ballum	ballum, aroborea
Celledoni	celledoni
Louisiana	louisiana, lanka
Ranarum	ranarum
Manhao	manhao
Shermani	shermani
Hurstbridge	hurstbridge

гатними анаеробами. Для культивування потребують наявності у поживному середовищі сироватки крові, тканинних екстрактів. За культуральними та біохімічними властивостями вони аероби, каталазо- і оксидазопозитивні.

Культивуються в анаеробних умовах на спеціальних поживних середовищах – водно-сироваткових або фосфат-

но-сироваткових на дистильованій воді, збагачених кролячою сироваткою або бичачим альбуміном, – Терських, Ферворта – Вольфа, Уленгута, при температурі 25–35 °С і рН 7,2–7,4; ростуть дуже повільно, іноді до 1–3 міс. Тривале вивчення культур лептоспір, виділених під час спалаху в Таїланді, свідчить про адаптацію збудника до виживання при різних рівнях рН, температури, у різних водних джерелах [12].

Для стимуляції росту лептоспір у склад штучного поживного середовища можна внести солі калію, натрію, кальцію, заліза, вітаміни, деякі амінокислоти, гемоглобін, дріжджовий екстракт, вітогепат, інсулін тощо.

При культивуванні лептоспір у рідких поживних середовищах спостерігається легка опалесценція. На напіврідких агарових середовищах лептоспіри ростуть поблизу поверхні, де утворюють 2 щільні кільця чи диски і більше (феномен Дингера). На щільних середовищах з кролячою сироваткою збудник утворює округлі колонії з тонкою периферійною облямівкою – прозорі чи опалесцентні (рис. 2).

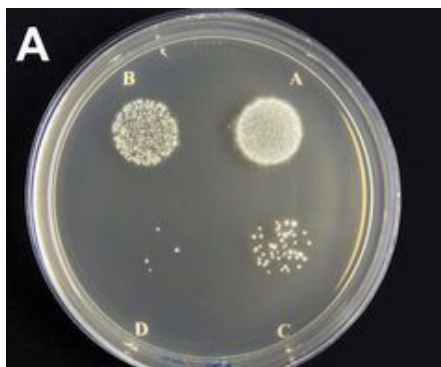


Рис. 2. Ріст лептоспір на щільному агаровому середовищі з кролячою сироваткою.

Штами лептоспір, однакові за антигенною структурою, можуть відрізнятися за патогенністю для різних видів тварин [13], тобто вони не однакові за біологічними властивостями.

У природних водоймищах з нейтральною або слаболужною реакцією лептоспіри зберігають життєздатність 2–4 тижні, у стерильній воді – до 200 діб, у вологому ґрунті – до 3–9 міс., на харчових продуктах – від кількох годин до 30 діб. У природних умовах лептоспіри, зокрема *L. romona*, зберігають патогенні та антигенні властивості протягом 74 діб (у ґрунті при вологості 15,2–31,7 % і рН 6,7–7,2) [14]. Стійкі до

дії низьких температур (добре зберігаються в замороженому стані, в лабораторних умовах у холодильнику при  $-70^{\circ}\text{C}$  навіть до 2 років), тривало виживають у воді, що забезпечує їм збереження в природному середовищі. Проте дуже чутливі до висушування, сонячного проміння, високої температури (при  $55^{\circ}\text{C}$  гинуть за 25–30 хв, при кип'ятінні – практично миттєво), кислот, препаратів хлору.

Лептоспіроз – широко розповсюджена інфекційна хвороба, а для багатьох регіонів світу – ще й ендемічна. За деякими оцінками, щорічно у світі реєструється 1,03 млн випадків і 58 900 смертей від лептоспірозу, частіше у дорослих чоловіків віком 20–49 років. Найвищі показники захворюваності та летальності відзначаються у Південній та Південно-Східній Азії, Океанії, на Карибських островах, у центральній і тропічній Латинській Америці, східній Африці [1]. За даними моніторингу, серопозитивна відповідь населення на лептоспіри в деяких країнах досягає 15,7 % [2].

Резервуаром лептоспір у природі є багато видів диких і домашніх тварин, в яких інфекція може перебігати латентно або у формі хвороби різної тяжкості. Заражені тварини разом з територією, на якій вони перебувають, утворюють природні, антропоургічні та змішані осередки лептоспірозу. Природні осередки формуються здебільшого дрібними гризунами (польові миші, полівки, землерийки) у приозерних заростях, заплавах рік, заболоченій місцевості. В умовах Африки найбільшу роль у розповсюдженні лептоспірозу відіграють щури [15]. Лептоспіроз виявлено також у 18 % диких кабанів в околицях Берліна [16] і навіть у коричневих щурів (*Rattus norvegicus*) у великих містах Швеції, що в Заполяр'ї [17]. У процесі еволюції різні серогрупи лептоспір адаптувалися до життя в організмі певних видів тварин. Так, основним носієм серогрупи *Grippotyphosa* в Україні є звичайні полівки, *Ромона* – польові миші [18].

Антропоургічні осередки, що виникають у населених пунктах, пов'язані з господарською діяльністю людини. В їх утворенні важливу роль відіграють синантропні гризуни, зокрема

щури, від котрих заражаються домашні свині, велика рогата худоба (ВРХ), собаки, коти [19–21], а також промислові тварини, яких розводять на звірофермах (сріблясто-чорні лисиці, нутрії).

У сільськогосподарських тварин лептоспіроз частіше перебігає безсимптомно, але з високою інфікованістю. Летальність при тяжкому перебігу досягає 30–40 %. Тварини можуть бути джерелом зараження не лише в розпал хвороби, але й тривало після видужання. Встановлено лептоспіроносійство у ВРХ до 6 міс., у свиней – до 1 року, у собак – 2–3 роки; до 10 % ВРХ і 30 % свиней залишаються носіями пожиттєво, так само як щури й миші [22]. Лептоспіроносійство переважає у гризунів другого виводка і дорослих тварин [23]. Деякі дослідники [18] твердять, що на більшості територій свійські та сільськогосподарські тварини не відіграють значної ролі в епідеміології іктерогеморагічного лептоспірозу, оскільки майже завжди в цих осередках виявляють щурів.

Сформульовано гіпотезу самопідтримування осередків лептоспірозу серед великої рогатої худоби, тобто антропургічних осередків [24]. Інтенсивність епізоотичного процесу в природних осередках зазвичай корелює з показниками захворюваності людей [25]. Лептоспіри, зокрема *L. romona*, спроможні тривало зберігати життєздатність, патогенні та антигенні властивості в природних умовах [14].

У хворих тварин і здорових носіїв лептоспіри зберігаються й розмножуються переважно в ниркових каналцях. Виділяючись із сечею, вони потрапляють у воду річок, озер і штучних водойм, ґрунт, на рослинний покрив, харчові продукти, різні предмети.

Механізми передачі збудника серед тварин і у людей – фекально-оральний і рановий, шляхи їх реалізації – найчастіше водний, рідше аліментарний або контактний.

Зараження людини відбувається при вживанні контамінованої лептоспірами води для пиття із фонтана, з відкритих водойм, використанні води для господарських потреб, при сільськогосподарських роботах у заболоченій місцевості, під



час купання в затоці, басейні, озері, річці, участі у змаганнях з водних видів спорту [13, 26–30]. В Україні 97,7 % випадків лептоспірозу також припадає на водний шлях передачі [5, 31].

Дослідники з Перу методом молекулярно-таксономічного аналізу встановили вищу концентрацію більш вірулентних лептоспір у водоймах міста порівняно з природними поверхневими водами в сільських умовах, причому патогенні лептоспіри знайдено лише у міських стічних водах, концентрація умовно-патогенних лептоспір була також вищою в умовах міста ( $10^3$  проти  $0,5 \times 10^2$  лептоспір/мл). 16S rRNA гени *L. interrogans*, серовар *icterohaemorrhagiae*, ідентифіковано у міських стічних водах і людських ізолятах, що підтверджує трансмісію патогенів від щурів до людини [32]. Доведено, що лептоспіри зберігають життєздатність й у дистильованій воді до 98 діб [33]. В експерименті показано, що в прісній воді лептоспіри в середньому виживали 130 діб при температурі 4 °С, 263 доби при 20 °С і 316 діб при 30 °С; дещо неочікувано середній термін виживання склав 344 доби при кінцевому рН < 7 і 129 діб при рН ≥ 7. При цьому патогенні штами залишалися повністю вірулентними і були здатні спричинити летальне захворювання, навіть якщо рН контамінованої води знижувався до < 6 [34].

Сильні зливи і повені сприяють розмноженню популяцій гризунів, нори яких знаходяться поблизу води, що може спричинювати спалахи лептоспірозу у людей [35, 36].

За нашими даними, у більшості населення Тернопільської області захворювання були пов'язані з діяльністю в сільській місцевості, саме водний шлях передачі відіграв другорядну роль у 23,1 % (у різні роки від 15,3 до 43,1 %). Всього до 2000 р. водний фактор передачі лептоспірозу встановлено у 299 (32,9 %) осіб: у 192 (66,6 %) пацієнтів захворювання були пов'язані з купанням, переважно у відкритих непроточних водоймах, у 100 (42,8 %) – з риболовлею, в 14 (7,1 %) – з вживанням контамінованої, не придатної для пиття води (у тому числі у 2 – технічної) [37]. Хоча в природних біотопах гризуни були інфіковані майже винятково лептоспірами серогру-

пи *Grippytyphosa*, захворювання людей, пов'язані з водою, у 75,9 % (195 осіб) були спричинені *Icterohaemorrhagiae* (првідна серогрупа збудника, як і в області загально). Можливо, це пов'язано з попаданням у водойми стоків тваринницьких господарств, а також наявністю нір гризунів по берегах цих водоймищ [13]. Лептоспіроз у рибалок, за даними літератури, також був спричинений переважно *Icterohaemorrhagiae* [38]. Ще у 48 (18,7 %) пацієнтів хвороба була пов'язана з *Grippytyphosa*, у 2 (0,7 %) – з *Hebdomadis*. У 2001–2012 рр. із 50 етіологічно розшифрованих випадків, пов'язаних з водним фактором, у 62 % також виявлено *L. icterohaemorrhagiae*, але фігурували й інші збудники: *L. grippytyphosa* (4 %), *L. pomona* (10 %), *L. canicola* (12 %), *L. hebdomadis* (8 %) та комбінації *L. icterohaemorrhagiae* з *L. canicola* (12 %). Випадки лептоспірозу, які виникли після купання і риболовлі, спостерігалися з квітня по листопад, з максимумом у липні–серпні (усього за 2 міс. – 215, тобто 63,2 %), а пов'язані з вживанням неякісної води – з квітня по жовтень (1–3 випадки щомісяця). Серед них чоловіків було 298 (93,8 %), жінок – лише 8 (6,2 %); молодих людей до 20 років – втричі більше, ніж серед загалу (32,7 проти 11,4 %,  $p < 0,001$ ), обмаль було людей старшого віку (1,2 проти 18,4 %,  $p < 0,001$ ).

Перебіг хвороби з водним фактором передачі був дещо легшим: легкі форми зареєстровано в 11,6 % випадків, середньотяжкі – у 43,2 %, тяжкі – у 45,1 % хворих, тоді як серед пацієнтів, що спостерігалися нами в стаціонарі, – відповідно у 4,7, 22,8 і 72,5 %. Частіше були безжовтяничні форми – у 28,4 % осіб (проти 20,6 %), меншою – летальність (6,6 проти 16,5 %). В усіх летальних випадках збудником виявилася серогрупа *Icterohaemorrhagiae*.

У районах з холодним кліматом лептоспіроз, в основному, є професійною хворобою, в тепліших краях він частіше спостерігається серед відпочиваючих [39, 40]. Небезпека зараження більша влітку, коли лептоспіри здатні розмножуватись у теплій воді нерухомих або малопроточних водойм [5]. Діти частіше заражаються під час купання у водоймах, риболовлі, догляду за домашніми тваринами [13, 41, 42]. Проникнення

збудника можливе також через непошкоджену шкіру при тривалому перебуванні у воді. Потрапляння води або аерозоллю може призвести до ураження слизових оболонок респіраторного тракту [6]. Взагалі, захворюваність дітей на лептоспіроз часто недооцінена, у зв'язку з його асимптомністю чи схожістю з гострими респіраторними захворюваннями [43].

У багатьох країнах лептоспіроз фігурує як професійне захворювання. Враховуючи особливості епідеміології та епізоотології лептоспірозу, до груп з підвищеним ризиком інфікування слід відносити сільськогосподарських робітників (фермери, тваринники, ветеринари, різники, косарі), меліораторів, працівників вугільних шахт, рибної промисловості тощо, солдатів, робітників очисних споруд і каналізації, мисливців, рибалок [4, 19, 42, 44–46]. Так, в ендемічній зоні з 104 жителів одного з сіл, які брали участь в очищенні водоймища, 41,3 % виявилися серопозитивними щодо специфічних IgM, хоча клінічні прояви інфекції були лише в кожного третього з них [47]. Танзанійські дослідники звертають особливу увагу на окремі професійні групи з підвищеним ризиком захворювання на лептоспіроз, у тому числі й на осіб, які контактують з коров'ячим молоком [48]. За іншими даними [49–51], розповсюдження лептоспірозу прямо не пов'язано з роботою пацієнтів.

При професійному характері зараження виділяють сільськогосподарський, промисловий, виробничий і лабораторний типи захворюваності [52]. Так, у Великобританії та Нідерландах лептоспіроз вважають за професійне захворювання працівників рибної промисловості, шахтарів і робітників каналізації. У Франції та Іспанії в сільській місцевості більшість захворювань пов'язують з доглядом за тваринами та роботою на рисових полях. В Ірані і тропічному регіоні Перу також виявлено суттєво підвищену захворюваність лептоспірозом рисівників [53, 54]. В Австралії (2001–2013 рр.) більшість професійних випадків лептоспірозу реєструвалася на бананових (28,4 %), тваринницьких (7,2 %), молочних (5,8 %) фермах, у пастухів (5,5 %) та інших сільськогосподарських робітників (16,4 %), а також туристів або туроператорів (4,6 %) [55].

У Німеччині, ще до того, як був описаний збудник хвороби, лептоспіроз був відомий під назвою «жнивної» лихоманки, хвороби збирачів гороху [13]. У Польщі зараження частіше за все пов'язані зі сільськогосподарськими польовими роботами, зокрема з косовицею на заплавних луках. Вважають за професійну і високу захворюваність сільськогосподарських робітників у Колумбії, Таїланді [56, 57], лісництв у Європі [58]. До груп ризику відносять фермерів і ветеринарів, у їх сироватках крові знайдено специфічні антитіла у 23,6 %, а також сміттярів (у 26,2 %) [59]. Повідомлялося про підвищену захворюваність сміттярів (46,7 % серопозитивності) та інших санітарних робітників (дренажних систем, каналізації) [60, 61].

Групові спалахи лептоспірозу, які можна розцінювати як професійні, реєструвалися і в Україні [46]. Так, упродовж 12 днів (VII–VIII.1997 р.) у підтоплених селах Доманівського району Миколаївської області захворіло 87 осіб, які брали участь у збиранні пшениці на затопленому ґрунтовою водою полі. Бактеріологічно і серологічно наявність *L. icterohaemorrhagiae* встановлено у 27 %, *L. grippotyphosa* – у 37 %, *L. icterohaemorrhagiae* і *L. grippotyphosa* – у 15 %, *L. romona* – у 2 % (титри антитіл 1:200 і вище). Згідно з наказом МОЗ України від 31.05.1985 р. (№ 352 «Про профілактику захворювань людей на лептоспіроз»), Доманівський район лабораторією особливо небезпечних інфекцій облСЕС був визнаний ендемічною зоною лептоспірозу [62].

Проте частіше професійна захворюваність на лептоспіроз пов'язана з тваринництвом і переробкою його сировини. Аналіз особливостей епідемічного процесу лептоспірозу в Криму показав, що в період спалахової захворюваності (1946–1961 рр.) виявлялися захворювання людей (працівники тваринницьких господарств) після контакту з хворою худобою і вживання сирого молока від хворої корови. Епідемічним спалахам лептоспірозу часто передували захворювання на інфекційну жовтяницю серед великої рогатої худоби [63].

При ретроспективному епідеміологічному обстеженні одного із свинокомплексів у літні місяці в Тернопільській області,

де спостерігалась епізоотія серед свиней, у 21,5 % робітників виявлено позитивну реакцію мікроаглютинації (РМА) з тим самим сероваром лептоспір (*L. romona*) у титрах 1:100–1:400, що свідчило про недавно перенесену інфекцію. При опитуванні з'ясувалось, що в період епізоотії люди скаржилися на погане самопочуття, ломоту, болі в м'язах і суглобах, короткочасну гарячку, які розцінювали як прояв гострої респіраторної інфекції. Тобто під час епізоотії серед сільськогосподарських тварин мало місце зараження обслуговуючого персоналу [64].

Виявлено високий ступінь серопозитивності до лептоспір серед працівників м'ясокомбінатів (25,6–60 %), заводів з виробництва м'ясо-кісткового борошна (30 %), тваринників у неблагополучних по лептоспірозу господарствах (40,8 %) [64, 65].

Серйозною проблемою є лептоспіроз для гірників [64], спалахи різної інтенсивності реєструються серед шахтарів з 1973 р. (Донецьк, Макіївка). Захворюваність гірників має прямий зв'язок з умовами праці в шахтах, заселених рудими щурами і хатніми мишами, серед яких циркулюють лептоспіри (переважно *L. icterohaemorrhagiae*). Зараження людей від гризунів відбувається за різноманітних обставин, суттєве значення може мати нехтування правилами безпеки та порушення норм санітарії й гігієни (інфікування скрізь слизові оболонки і пошкоджену шкіру).

Зареєстровано досить високу захворюваність лептоспірозом серед учасників пошукових і рятувальних заходів у Малайзії у природних рекреаційних лісних зонах з водоспадами й річками, причому і захворюваність, і летальність були вищі серед добровольців, ніж професіоналів (відповідно 23,5 проти 5,9 % і 100 проти 33,3 %) [66].

Про важливість професійної складової у загальній захворюваності на лептоспіроз свідчить і той факт, що у Словачії значне зниження захворюваності (більш ніж у 2,5 разу) було досягнуто переважно завдяки профілактичній роботі серед фермерів і польових робітників (відповідно зростання питомої частки домогосподарок і пенсіонерів) [25].

Висунуто гіпотезу про генетичні фактори ризику чутливості до лептоспірозу і генно-зумовлену взаємодію

(HLA-DQ6-позитивність і проковтнута вода), яка афектує чутливість до інфекційних хвороб [36, 67].

Пряма передача інфекції від хворої людини до здорової трапляється дуже рідко. Описано випадок зараження *L. interrogans* чотиримісячної дитини від хворої матері при грудному вигодовуванні [68], а також декілька випадків вродженої інфекції у немовляти [69–72]. Якщо лептоспіроз виникає в ранні строки вагітності, у жінки вірогідніше настає спонтанний аборт, хоча можливе й народження здорової дитини. В одному з випадків [73] лептоспіри були виділені із амніотичної рідини, плаценти і крові пуповини, дитина народилася хворою. Лептоспіроз включено у перелік перинатальних інфекцій, які можуть бути причиною мертвонародження [74]. Описано незвичайний перебіг лептоспірозу в пізній стадії вагітності (37 тижнів) – без гарячки, з імітацією клініки HELLP-синдрому чи гострої жирової печінки вагітної; дитина при цьому народилася здоровою [75]. В іншому випадку, також на 37-му тижні вагітності, у жінки запідозрили гострий жировий гепатоз вагітності, але пізніше діагностовано лептоспіроз, серологічно підтверджений, за даними кардіотокографії визначено дистрес плода, виконано кесаревий розтин; новонароджений не мав ознак конгенітального лептоспірозу [76].

Описано поодинокі випадки передачі лептоспірозу від людини до людини під час статевих стосунків і через сечу [77, 78]. До речі, повідомлено про ізоляцію *L. interrogans*, серовар hardjo, з вагінального вмісту клінічно здорових овець і серовару bratislava у кобилиць, що наводить на думку про потенційну можливість статевої трансмісії лептоспір [79, 80]. Польські автори [81] повідомили про навмисне самозараження лептоспірозом при втиранні в рану нирки щура. Описано випадок лабораторного зараження внаслідок медичної аварії на робочому місці [82]. Висловлено також думку про можливість госпітальної (внутрішньолікарняної) передачі лептоспірозої інфекції [83].

Ряд авторів відносить лептоспіроз до хвороб, що повертаються, та хвороб мандрівників [3, 84–87], причому навіть на-

магаються провести клінічне розмежування імпортованих та автохтонних випадків [88]. Певну роль можуть відігравати демографічні фактори, економічний розвиток і землекористування, міжнародні подорожі й комерційна діяльність, особливо в тропічних країнах [89, 90].

Сприйнятливість людей висока. Частіше на лептоспіроз хворіють чоловіки – підлітки і дорослі. За даними німецьких дослідників, серед 338 пацієнтів, про яких повідомлено в країні протягом 1997–2005 рр., чоловіки склали 77 %, їх було суттєво більше серед госпіталізованих, в яких частіше розвивався тяжкий лептоспіроз з жовтяницею, ураженням нирок і геморагіями. Водночас ця статевозумовлена різниця не асоціювалася з факторами ризику, певною серогрупою збудника, поведінкою [91]. На переважання серед хворих осіб чоловічої статі вказує більшість авторів [92–95]. Серед хворих, які були під нашим спостереженням, чоловіки склали 69,2 %.

Більшість наших пацієнтів були працездатного віку – у різні роки від 71,5 до 88,1 %. Віковий розподіл хворих дещо відрізнявся у чоловіків і жінок (рис. 3). Середній вік чоловіків склав  $(43,1 \pm 0,9)$  року; жінки були на 10 років старші –  $(54,6 \pm 1,3)$  року ( $p < 0,001$ ). Серед хворих чоловіків особи похилого віку склали лише п'яту частину (19,9 %), серед жінок – половину.

Відомо про тривале виживання лептоспір, зокрема серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*, *Grippityphosa*, в харчових продуктах, особливо рідких зі слаболужною реакцією і при

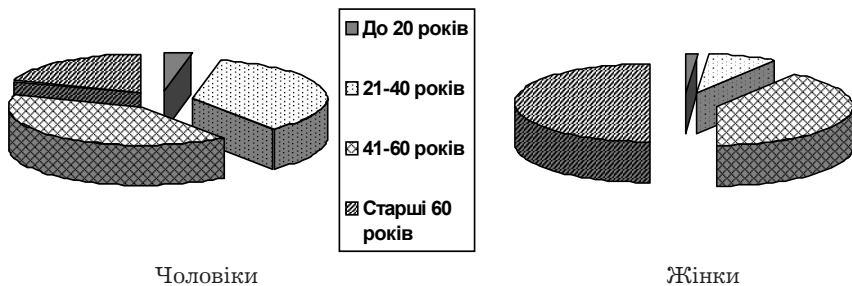


Рис. 3. Розподіл хворих за віком при тяжкому перебігу лептоспірозу.

низькій температурі – в картопляному супі, пшоняній каші, на хлібі, сирому і вареному м'ясі, в молоці – від 2 до 12–13 діб [65].

Підраховано, що в Україні ензоотичні з лептоспірозу території розташовані навколо 373 населених пунктів (практично у всіх областях). Найбільш уражені Київська, Черкаська, Кіровоградська, Івано-Франківська, Тернопільська, Чернігівська області та м. Київ, на які припадає 35–40 % загальної захворюваності на цю інфекцію в країні [31].

Аналіз матеріалів відділу особливо небезпечних інфекцій Тернопільської обласної санепідемстанції за 1980–2000 рр. свідчить про ендемічність лептоспірозу на території Західного Поділля: показник захворюваності у 90-х роках збіглого століття коливався в межах 7,60–12,45 на 100 тис. населення при 1,40–3,11 в Україні. За даними ВООЗ, у 40 країнах захворюваність на лептоспіроз за аналогічний період коливалася від 0,22 (Італія) до 19,5 на 100 тис. населення (китайська провінція Wuhan) [96].

В Україні за останні понад 20 років намітилося зростання зареєстрованої захворюваності: в 1993 р. – 728 хворих, в 1998 р. – 1574 [5, 97] з наступним деяким зниженням: у 1999 р. – 1361, у 2000 р. – 779, у 2013 р. – 361 (рис. 4).

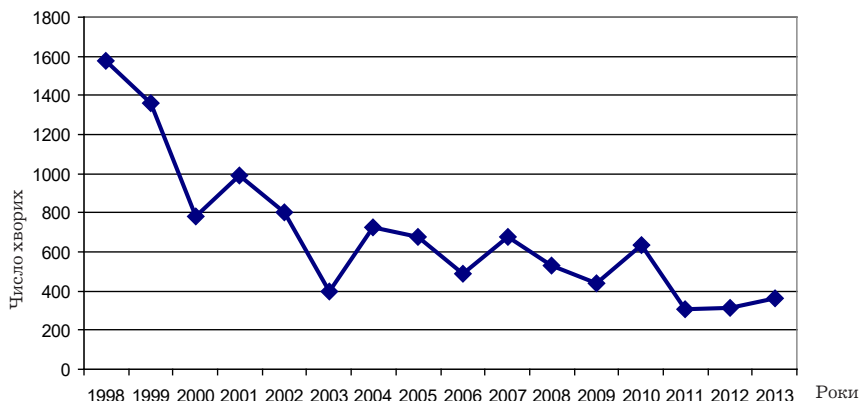


Рис. 4. Захворюваність лептоспірозом в Україні [98].



У Тернопільській області також спостерігається зростання захворюваності людей на цю інфекцію: до 1981 р. реєструвалися лише поодинокі випадки, в 1981–1988 рр. – від 6 до 25 за рік, в 1989–2000 рр. – 39–149. Усього за 1981–2014 рр. зареєстровано 1426 випадків лептоспірозу.

В 1980-х – на початку 2000-х років в Україні виявлялася виражена тенденція до збільшення числа захворювань, які спричинені лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae*, на них припадало понад 60 % випадків [18]. Така сама тенденція відзначалась і в деяких інших країнах [99].

На Тернопільщині також відбулася зміна провідної серогрупи збудника (рис. 5). До 1981 р. включно головну роль відігравала *L. grippityphosa* (90 % етіологічно розшифрованих випадків лептоспірозу), у наступні роки відсоток цієї лептоспіри в структурі захворювань знизився до 41,1–51,4 % (1988–1989 рр.), згодом до 3,4–23,6 % (1994 р.), в 1999–2000 рр. не виявлено жодного випадку лептоспірозу, спричиненого цим збудником. У 90-ті роки основним етіологічним фактором була *L. icterohaemorrhagiae* (в 1991 р. – 93,2 %, в 2000 р. – 100,0 %); зрідка захворювання спричинялись іншими серогрупами лептоспір. З 2002 р. реєструються захворювання, спричинені

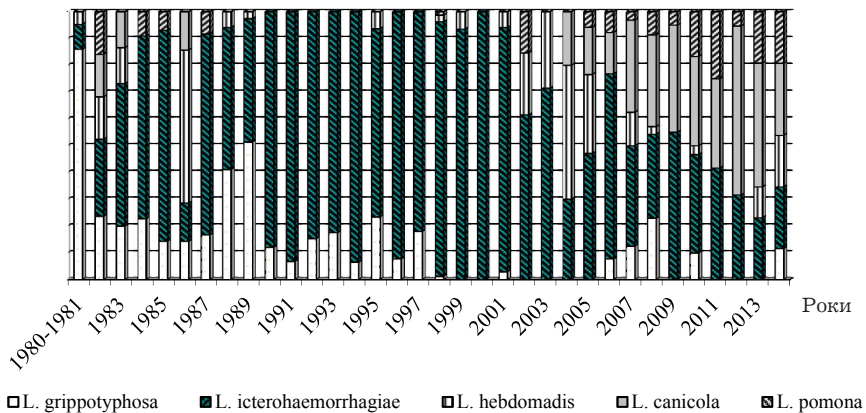


Рис. 5. Етіологічна структура лептоспірозу у хворих на Тернопільщині (щорічна питома частка збудників, %).

*L. hebdomadis* (5,9–23,4–45,4 %), *L. canicola* (14,2–34,4–60,0 %), *L. pomona* (3,1–15,4–21,4 %); частка *L. icterohaemorrhagiae* скоротилася до 37,5 %, випадки *L. grippotyphosa* поодинокі й лише в окремі роки.

Всього за 1981–2000 рр. зареєстровано 837 (81,2 % від числа лабораторно підтверджених) випадків лептоспірозу, спричиненого серогрупою *Icterohaemorrhagiae*, 161 (15,6 %) – *Grippotyphosa*; зрідка виявлялись захворювання, пов'язані з іншими серогрупами лептоспір: *Hebdomadis* – 21 (2,0 %), *Pomona* – 6 (0,6 %), *Canicola* – 6 (0,6 %). У 2001–2012 рр. частка *Icterohaemorrhagiae* скоротилась в 1,5 разу, *Grippotyphosa* – в 1,8, проте *Pomona* зросла до 8,2 % (тобто в 13,7 разу), *Hebdomadis* – до 10,9 % (у 5,45), *Canicola* – до 29,7 % (у 49,5 разу) (табл. 2).

Таблиця 2

**Захворюваність лептоспірозом у різні роки в Тернопільській області**

Збудник	1981–2000 рр.		2001–2012 рр.	
	кількість хворих	% (з числа етіологічно розшифрованих, n=1031)	кількість хворих	% (з числа етіологічно розшифрованих, n=219)
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	837*	81,2	121*	55,2
<i>L. grippotyphosa</i>	161*	15,6	19*	8,7
<i>L. hebdomadis</i>	21*	2,0	24*	10,9
<i>L. pomona</i>	6	0,6	18	8,2
<i>L. canicola</i>	6*	0,6	65*	29,7
<i>L. australis</i>	–	–	1	0,4
Не встановлений	82	–	35	–
Разом	1113	100,0	254	100,0

**Примітка.** \* – у хворих одночасно в РМА визначалися діагностично значущі титри антитіл до 2 збудників.

Захворюваність лептоспірозом має сезонний характер з піком влітку і під час сезону дощів, коли створюються теплі та вологі умови для підтримки життєдіяльності збудника (6, 100, 101). Чітко доведено залежність сезонності від клімату і географічного розташування місцевості [102, 103]; відповідно, для південної півкулі (Бразилія) найвища захворюваність припадала на лютий (тобто літні місяці) і на кожні додаткові 20 мм опадів частота госпіталізації хворих на лептоспіроз підвищувалася у середньому на 31,5 %. У північній півкулі до 95,8 % усіх захворювань на лептоспіроз реєструється у червні – вересні, в інші місяці – спорадичні випадки, пов'язані, головним чином, з доглядом за хворими сільськогосподарськими тваринами і споживанням контамінованих харчових продуктів [5]. Проте деякі автори відзначають максимум захворюваності у жовтні – листопаді або майже рівномірний розподіл її протягом року [5, 21, 65].

У Тернопільській області лептоспіроз реєструвався протягом всього року, з піком у липні (14,0 %) – серпні (21,1 %, максимум) – вересні (10,5 %) (табл. 3).

Таблиця 3

**Кількість хворих на лептоспіроз на Тернопільщині у різні місяці протягом 1981–2000 рр.**

Місяць	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Разом
Абсолютна кількість	61	54	73	76	56	67	156	235	117	94	73	51	1113
% від загальної кількості	5,5	4,8	6,6	6,8	5,0	6,0	14,0	21,1	10,5	8,4	6,6	4,7	100,0

За нашими даними, епідеміологічні особливості розповсюдження лептоспірозу тісно пов'язані із серогрупою збудника (рис. 6).

Встановлено, що лептоспіроз, спричинений серогрупою *Grippityphosa*, мав виражену сезонність: пік захворюваності

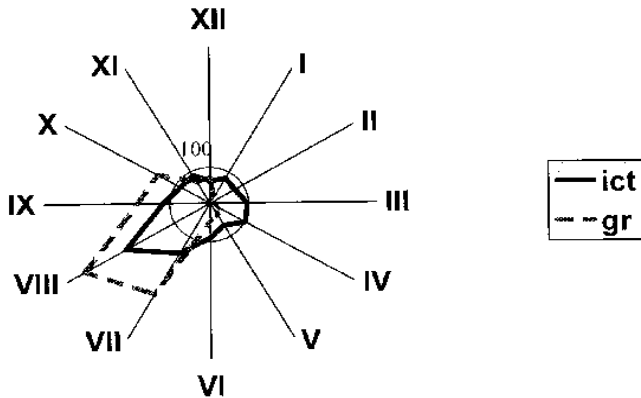


Рис. 6. Сезонність лептоспірозу, спричиненого різними серогрупами збудника, в Тернопільській області (1981–2000 рр.).

припадав на літньо-осінні місяці (переважно VII–VIII–IX) і був у 2,5–3,7 разу вищий за середньоденний середньорічний рівень (відповідно 294,0–377,8–248,8 %). У зимово-весняні місяці він майже не виявлявся. Лептоспіроз, зумовлений серогрупою *Icterohaemorrhagiae*, рееструвався цілорічно, розподілявся за місяцями рівномірніше, літньо-осіннє підвищення захворюваності було незначне. Так, у липні цей показник склав 151,2 %, у серпні – 221,3 %, у вересні – 152,8 % від річного рівня. Останніми роками зберігається літньо-осіння сезонність лептоспірозу, незважаючи на те, що серогрупа *Grippotyphosa* майже не виявляється.

В області відзначаються значні коливання захворюваності на лептоспіроз – поодинокі випадки до 1988 р., різкий підйом з піком в 1994 р. (149 за рік), після періоду відносного спокою (2002–2006 рр. – по 11–16 випадків) новий підйом захворюваності (2014 р. – 35) (рис. 7), що може свідчити про певну періодичність лептоспірозу, можливо, пов'язану з кількісними змінами в природі основного резервуару – гризунів. У доступній літературі ми натрапили лише на одну роботу, в якій йшла мова про циклічність лептоспірозу в природних умовах – у морських левів [104]. Є також окремі повідомлення про періодичність лептоспірозу у людей [105] – згідно з розрахунковими даними, спалахи захворювання повторюються кожні 10 років.

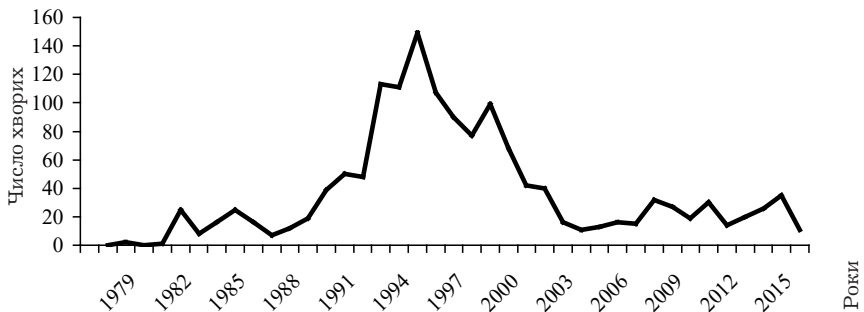


Рис. 7. Динаміка захворюваності лептоспірозом людей у Тернопільській області.

За даними літератури [106], існує певна залежність захворюваності людей на лептоспіроз від чисельності інфікованих гризунів. Найбільше це стосується іктерогеморагічного лептоспірозу.

У Тернопільській області в 1980–2000 рр. працівниками відділу особливо небезпечних інфекцій обласної санепідемстанції проводилося планове епізоотологічне обстеження. За цей час встановлено збільшення чисельності мишоподібних гризунів – з 2,3 % (на 100 пасток) в 1980 р. до 13,2 % – в 1981 р. і 12,5 % – в 1990 р. У природних умовах обстежували різні біотопи – території, що зайняті лісом, болотом, багатолітніми травами, скирти, посіви озимини, цукрового буряку тощо. Всього відловлено 18 886 гризунів, обстежено на лептоспіроносійство 3392 (з яких 935 виявилися зараженими – 27,6 %), у тому числі різні види полівок – 2211, щури – 1016, хатні миші – 126, польові миші – 12, економки – 22, землерийки – 5. У природних умовах визначали переважно лептоспіри серогрупи *Grippotyphosa* у різних видів полівок і хатньої миші; у населених пунктах в основному мешканця домашніх осередків – сірого пацюка – знаходили тільки *Icterohaemorrhagiae* (зрідка також у хатньої миші) (табл. 4). Частота носійства цієї серогрупи, виявленої в щурів у різних місцевостях світу, коливалася від 1,6 до 62,5 % [20, 107, 108], інфікування сірого пацюка лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* у Києві та Одесі становило понад 20 % [64].

Таблиця 4

**Видовий склад гризунів у природних біотопах і населених пунктах та інфікованість їх лептоспірами (Тернопільська область, 1982–1993 рр.)**

Вид гризуна	Частка (від загальної кількості) гризунів, які відловлені, %		Інфікованість, %		Збудник, якого виділено (серогрупа)
	1	2	1	2	
Полівка звичайна	71,5	17,1	25,0	25,5	Grippytyphosa
Полівка руда	14,3	–	24,5	–	Grippytyphosa
Полівка жовтогорла	7,8	3,7	29,8	33,3	Grippytyphosa Hebdomadis
Полівка водяна	0,4	–	40,0	–	Grippytyphosa
Землерийка	0,2	–	80,0		Grippytyphosa
Миша польова	0,5	–	8,3		Grippytyphosa
Миша хатня	3,6	13,7	18,3	38,6	Grippytyphosa Hebdomadis Icterohaemorrhagiae
Миша економка	1,0	–	100,0		Grippytyphosa
Пацюк сірий	0,7	65,5	50,0	58,1	Icterohaemorrhagiae

**Примітки:** 1 – природні біотопи, 2 – населені пункти.

У зв'язку з недостатнім фінансуванням, у 1994–2000 рр. планове епізоотологічне обстеження в області проводили обмежено і його результати дещо відрізняються від попередніх років. Проте можна констатувати, що співвідношення видів відловлених гризунів, місця їх заселення не змінились. Виявлено дещо меншу інфікованість гризунів лептоспірами. Так, із 559 відловлених за цей час мишоподібних гризунів лише в 4 полівок звичайних (1997 р.) виявлено антитіла до лептоспір серогрупи Grippytyphosa у титрах 1:40–1:320; мікроскопіч-

ні та бактеріологічні методи дали від'ємні результати. З 277 обстежених щурів у 12 виявлено лептоспіри при темнопольній мікроскопії сечі або тканини нирок, у 5 випадках виділено збудника бактеріологічним методом і в 39 – були позитивні результати серологічних досліджень (винятково серогрупа *Icterohaemorrhagiae*, титри 1:20–1:640). Інфікованість відловлених щурів склала 16,4 %, що суттєво нижче, ніж у попередні роки, але майже удвічі вище, ніж за той же час загалом по Україні (за даними «Епізоотологічного та епідеміологічного прогнозу з туляремії, лептоспірозу та сказу в Україні на весну–літо 2001 р.» – Центральна СЕС, Київ, 2001 р.) [109].

У лісі гризунів-носіїв лептоспір серогрупи *Grippytyphosa* виявляли постійно протягом року, на ділянках з багатолітніми травами – у квітні–червні та вересні–листопаді, у скиртах – у листопаді–квітні, на вологих ділянках – у квітні–жовтні, на плантаціях буряку – у серпні–жовтні і на полях, засіяних озиминою, – у серпні, жовтні–листопаді, січні. По берегах річок, на луках і болотах, у кукурудзі носіїв лептоспір не виявлено, незважаючи на значну заселеність цих біотопів гризунами. У населених пунктах від гризунів з великою сталістю цілорічно виділяли лептоспір серогрупи *Icterohaemorrhagiae*, рідше (з жовтня до березня) – *Grippytyphosa* чи *Hebdomadis* або їх поєднання (табл. 5).

Останнім часом спостерігається зміна хазяїнів збудників [110]. У 1972–2000 рр. у природних осередках реєстрували переважно *L. grippytyphosa* у різних видів мишей, значно рідше – *L. hebdomadis* і жодного разу не виявляли *L. romona*, *L. canicola*, хоча вони зрідка спричиняли лептоспіроз у людей. Можна відзначити, з одного боку, звуження кола хазяїнів – раніше лептоспірозу інфекцію, спричинену *L. hebdomadis*, виявляли у хатньої миші та полівки жовтогорлої, зараз – тільки у хатньої миші, з іншого боку – розширення спектра збудників в одного і того ж виду хазяїнів: у щурів стали визначати антитіла не лише до *L. icterohaemorrhagiae*, але й *L. canicola*, а у хатньої миші – до *L. hebdomadis*, *L. icterohaemorrhagiae* і також *L. canicola*, чого раніше не спостерігалось. Останнім часом

Таблиця 5  
Середня заселеність гризунами (на 100 пасток) різних природних біотопів у Тернопільській області і збудинки, які від них виділені (1982–2000 рр.)

Біотоп	М і с я ц і											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Ліс	6,8 gr	9,46 gr	6,6 gr	6,31 gr	3,92 gr	7,4 gr	7,6 gr	10,3 gr	9,3 gr	11,3 gr	10,5 gr	9,75 —
Багато-літні трави	—	7,2 —	6,2 —	3,2 gr	1,8 gr	3,2 gr	4,3 —	2,7 —	14,2 gr	7,6 gr	13,6 gr	19,7 —
Скиртли	5,1 gr	5,1 gr	4,6 gr	6,1 gr	4,0 —	—	1,5 —	—	—	6,6 —	13,3 gr	9,7 gr, hebd
Вологі ділянки	—	—	—	—	4,6 gr	4,5 gr	7,9 gr	11,2 gr, ict	12,1 gr	15,0 gr	—	—
Буряки	—	—	9,0 —	—	—	—	6,3 —	8,6 gr	10,5 hebd	12,9 gr	—	—
Озимина	15,2 gr	8,0 —	—	3,3 —	2,3 —	3,4 —	7,1 —	16,9 gr	—	6,9 gr	8,5 gr	13,8 —
Берег річки	—	—	—	13,0 —	3,1 —	—	—	7,5 —	5,1 —	—	—	—
Луг, болото	—	—	—	2,5 —	2,9 —	6,0 —	6,4 —	—	10,1 —	10,8 —	—	3,6 —
Кукурудза	—	—	—	—	—	—	3,0 —	5,9 —	12,6 —	7,5 —	—	—
Населені пункти	ict hebd	ict gr	ict gr	ict	ict	ict	ict	ict	ict	ict, gr, hebd	ict, gr, hebd	ict, gr, hebd

**Примітки:** gr – L. grippotyphosa, ict – L. icterohaemorrhagiae, hebd – L. hebdomadis.



майже не визначається *L. grippotyphosa* – як у природі, так і в людей.

Серед гризунів, яких відловлено в населених пунктах, інфікованими були 49,6 % особин, частіше сірі пацюки (58,1 %) і хатні миші (38,6 %); у жовтогорлої полівки цей показник склав 33,3 %, у полівки звичайної – 25,5 %. У природних умовах інфікованість гризунів виявилась удвічі меншою (25,2 %) і була приблизно однакова у полівок звичайної, рудої та жовтогорлої, які часто зустрічаються, і хатньої миші. Землерийки та економки, що рідко потрапляли у пастки, зараженими були майже всі. Щурів у природних біотопах не було, їх виявлено тільки в людських оселях і господарських приміщеннях (сарай, тваринницький двір, ферма, м'ясокомбінат – м. Чортків, 1993, 1999; маслосирзавод – м. Підгайці, 1994). Гризунами були заселені 50,4–75,0 % епідемічних осередків лептоспірозу.

У 2001–2007 рр. зареєстровано зменшення заселення гризунами об'єктів і домашніх осередків лептоспірозу людей – до 30,8 %. Скоротилася також інфікованість гризунів: у природних умовах – до 4,57–0,5 %, у домашніх осередках – до поодиноких випадків.

Прямого зв'язку між захворюваннями людей і чисельністю гризунів не встановлено, проте зростання захворюваності людей на лептоспіроз збігалось зі збільшенням відсотка інфікованих гризунів. Як правило, інфікованість гризунів в епідемічних осередках була вища, ніж у природних біотопах.

Рівень захворюваності людей на лептоспіроз, спричинений серогрупою *Grippotyphosa*, був значно нижчий, ніж інфікованість гризунів цим видом збудника в природних умовах (табл. 6, рис. 8); у той же час простежувалася певна відповідність між цими показниками при лептоспірозі *Icterohaemorrhagiae*, особливо в населених пунктах.

Захворюваність людей на лептоспіроз, спричинений серогрупою *Icterohaemorrhagiae*, була значно вищою, ніж зумовлена *Grippotyphosa*. Відмічено сезонне підвищення захворюваності на обидва види лептоспірозу в літньо-осінні місяці з піком у серпні. Водночас кількість гризунів, від яких виділено

Таблиця 6  
Щомісячна кількість інфікованих гризунів, які відловлені в природних біотопах Тернопільської області, і число захворювань людей на лептоспіроз (1982–2000 рр.)

Об'єкт	М і с я ц і											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Щур сірий	9	12	15	17	12	3	9	10	7	7	24	15
Миша хатня	5	–	1*	2*	–	–	3	–	10	3(1*)	1	3
Миша польова	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Миша економка	–	–	–	–	–	–	21	–	–	–	–	–
Полівка звичайна	9	30	7	7	11	12	42	65	134	34	49	20
Полівка руда	1	18	6	2	3	12	7	–	7	11	17	–
Полівка жовтогорла	6	1	–	–	4	–	7	11	2	9	–	1
Полівка водяна	–	–	–	–	3	–	–	–	–	–	–	–
Землерійка	–	1	–	–	3	–	–	–	–	–	–	–
Разом	9	12	16	19	12	3	9	10	7	8	24	15
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	22	50	13	9	24	24	80	76	153	56	67	23
Люди, хворі на лептоспіроз, зумовлений: <i>L. icterohaemorrhagiae</i> <i>L. grippotyphosa</i>	54	45	64	69	45	62	103	168	81	59	56	39
	2	1	1	2	5	5	30	39	19	16	7	7

**Примітки:** щури інфіковані тільки *L. icterohaemorrhagiae*; \* – хатні миші, які інфіковані *L. icterohaemorrhagiae*; усі інші гризуни – носії *L. grippotyphosa*.

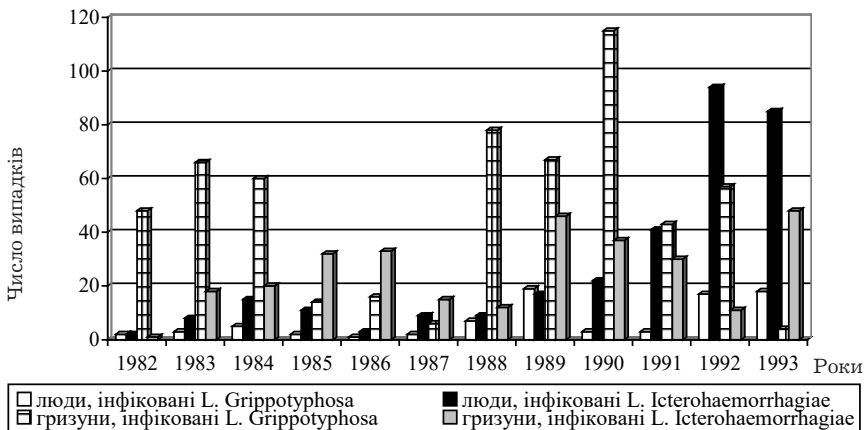


Рис. 8. Захворюваність людей на лептоспіроз і кількість інфікованих гризунів, які відловлені в природних біотопах та населених пунктах.

лептоспіри серогрупи *Grippotyphosa*, у липні–вересні й листопаді найбільша, а гризунів-носіїв *Icterohaemorrhagiae* – майже рівномірна протягом року.

Очевидно, висока захворюваність людей на лептоспіроз, спричинений серогрупою *Icterohaemorrhagiae*, протягом усього року зумовлена постійною присутністю гризунів-лептоспіроносіїв (сірий пацюк, хатня миша) у житлі людини та господарських приміщеннях, особливо в сільській місцевості, що збігається з думкою інших авторів [5]. Контакт людини з природним середовищем, де мешкають носії серогрупи *Grippotyphosa* та інших лептоспір, здійснюється періодично, головним чином, під час купання, риболовлі, сільськогосподарських робіт, що й зумовлює підвищення захворюваності в літньо-осінній період.

За даними літератури і нашими спостереженнями, серогрупи збудників у гризунів і хворих людей, як правило, збігалися. В окремих приватних і колективних господарствах ті самі штами лептоспір виявлені й у тварин (корови, свині).

У Тернопільській області (табл. 7) постійно реєструється [109, 110] певна частка серопозитивних до лептоспір сільсько-

Таблиця 7  
**Результати серологічного обстеження сільськогосподарських тварин на лептоспіроз і серовари виявлених збудників (2001–2008 рр.)**

Об'єкт	Роки									
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008		
Обстежено/ серопозитивні	19987/ 359	19209/ 415	23657/ 750	22642/ 562	22656/ 379	23136/ 02	22428/ 135	22359/ 212		
	1,79 %	2,16 %	3,17 %	2,48 %	1,67 %	0,87 %	0,60 %	0,95 %		
У т. ч. ВРХ	13672/ 103	13401/ 142	17860/ 510	17369/ 284	17372/ 255	17382/ 126	16138/ 103	15444/ 37		
	6118/ 252	5745/ 257	5684/ 232	4807/ 254	4994/ 115	5072/ 37	5952/ 28	6291/ 128		
кони	197/4	63/16	113/8	466/24	290/9	682/39	338/4	535/47		
L. icterohaemorrhagiae	290 (80,7 %)	323 (77,8 %)	293 (39,0 %)	212 (37,7 %)	68 (17,9 %)	43 (21,3 %)	23 (17,0 %)	20 (9,4 %)		
L. pomona	11 (3,1 %)	9 (2,16 %)	1 (0,1 %)	41 (7,3 %)	54 (14,2 %)	4 (2,0 %)	6 (4,4 %)	2 (0,94 %)		
L. grippotyphosa	11 (3,1 %)	1 (0,24 %)	5 (0,7 %)	29 (5,1 %)	2 (0,5 %)	12 (5,9 %)	–	16 (7,5 %)		
L. tarassovi	–	2 (0,48 %)	–	29 (5,1 %)	4 (1,05 %)	5 (2,5 %)	1 (0,7 %)	–		
L. kabura	–	55 (13,2 %)	7 (0,9 %)	17 (3,0)	16 (4,2 %)	31 (15,3 %)	17 (12,6 %)	5 (2,3 %)		
L. polonica	–	10 (2,4 %)	46 (6,1 %)	15 (2,6 %)	210 (55,4 %)	2 (1,1 %)	44 (32,6 %)	1 (0,5 %)		
L. hebdomadis	22 (6,1 %)	–	–	–	–	–	–	12 (5,7 %)		
L. bratislava	–	–	–	–	–	–	6 (4,4 %)	142 (67,0 %)		
Змішані	25 (7,0 %)	15 3,6 %	398 (53,0 %)	219 (39,0 %)	25 (6,6 %)	105 (52,0 %)	38 (28,1 %)	7 (3,3 %)		

господарських тварин у домашніх і колективних господарствах: серед великої рогатої худоби (коливання від 0,6 до 2,8 % від числа обстежених), свиней (0,4–5,3 %), коней (0,7–25,3 %). Значно змінилась етіологічна структура лептоспірозу тварин. Якщо у 2001 р. у ВРХ (а у свиней і коней до 2003 р. включно) найчастіше збудником була *L. icterohaemorrhagiae* (до 80,7 %), то в наступні роки частка цього збудника зменшилась до 4,7 % (2005 р.), проте стали визначатись інші збудники – *L. kabura* (38,7 %, 2002 р.), *L. polonica* (82,3 %, 2005 р.), у свиней – *L. romona* (47,0 %, 2005 р.), у коней – також *L. romona* (25,0 %, 2007 р.), *L. grippotyphosa* (28,2 %, 2006 р.), дуже багато комбінацій різних збудників лептоспірозу.

Загальновідомо, що причинами можуть бути вакцинальний процес, природне зараження або захворювання тварин. Однак *L. kabura* (*L. hebdomadis*), *L. bratislava* у складі вакцин для тварин немає. Клінічно виражених форм лептоспірозу, падежу, абортів не спостерігалось. Антитіла визначались у досить високих титрах – до 1:400, що дає підстави говорити про носійство або субклінічну форму хвороби у тварин і вважати їх потенційними джерелами для людини. Не виключена можливість інфікування при поповненні поголів'я тварин з інших господарств.

Професійних захворювань у робітників, навіть у неблагополучних господарствах, не зареєстровано.

Зіставлення даних серологічного обстеження людей, свійських і сільськогосподарських тварин та мишоподібних гризунів (табл. 8) свідчить, що нові серовари лептоспір, які не виявляються у гризунів, заносяться на ендемічну територію здебільшого сільськогосподарськими тваринами, від яких через довкілля інфікується людина, іноді з інтервалом 3–5 років, що зумовлює зміну етіологічної структури лептоспірозу людей. У подальшому спостерігається розповсюдження нових для даної території сероварів збудника у всіх видів обстежених мишоподібних гризунів. Тобто сільськогосподарські тварини і гризуни є конкуруючими резервуарами [111].

Таблиця 8

**Серовари збудників лептоспірозу, які виявлені при серологічному обстеженні тварин і людей**

Гризуни	Сільсько-господарські тварини	Люди
<i>L. icterohaemorrhagiae</i> (1972)	<i>L. icterohaemorrhagiae</i> (1972)	<i>L. icterohaemorrhagiae</i> (1972)
<i>L. grippityphosa</i> (1972)	<i>L. grippityphosa</i> (1972)	<i>L. grippityphosa</i> (1972)
<i>L. canicola</i> (1982, 2004)	<i>L. canicola</i> (1979)	<i>L. canicola</i> (1982)
<i>L. pomona</i> (2008)	<i>L. pomona</i> (1979)	<i>L. pomona</i> (1982)
<i>L. hebdomadis</i> (1983)	<i>L. hebdomadis</i> (1981)	<i>L. hebdomadis</i> (1981)
<i>L. kabura</i> (2006)	<i>L. kabura</i> (2002)	<i>L. kabura</i> (2005)
<i>L. polonica</i> (2015)	<i>L. polonica</i> (2002)	<i>L. polonica</i> (2007)
–	<i>L. tarassovi</i> (2002)	–
–	<i>L. bratislava</i> (2007)	<i>L. australis</i> (2010)

Серед хворих на лептоспіроз, як правило, переважають мешканці села. За даними бразильських авторів, кумулятивна інцидентність хвороби з 2008 по 2012 рр. серед сільського населення була у 8 разів вищою, ніж у міського [112]. Водночас, за даними з інших країн, відзначається тенденція до більшого втягнення в епідемічний процес міського населення [21, 100, 113, 114], особливо за несприятливих санітарних умов – паводок, контакт зі стічними водами тощо [36, 94]. До незалежних факторів ризику лептоспірозу під час міських епідемій відносять проживання поблизу відкритих стоків каналізації, наявність щурів, незахищеність робочих місць від забруднення джерелами з довкілля [115]. Відзначено певну кореляцію між захворюваністю на лептоспіроз і низьким рівнем освіти [116].

Більшість наших хворих (75,7 %) становили жителі сільської місцевості. У решти, жителів міст, захворювання також здебільшого були пов'язані з діяльністю в сільській місцевості. Встановлено певний зв'язок між показниками захворюваності

людей, відсотком щурів серед відловлених гризунів і частотою їх інфікованості лептоспірами.

За даними санепідемслужби, захворюваність лептоспірозом у Тернопільській області розподілена нерівномірно. Так, у Кременецькому та Шумському районах реєструються лише поодинокі випадки – 1 на 5–6 років, у той час як у Гусятинському та Борщівському районах – щорічно по 10–16 випадків, а в Чортківському – до 25–31. Установлено зв'язок такого розподілу з наявністю гризунів та епізоотій лептоспірозу серед них (табл. 9).

Число відловлених гризунів за роки спостереження в окремих районах області коливалося від 28 екземплярів (Козівський район) до 4514 (Заліщицький район). Заселеність територій гризунами також коливалась у широких межах – від їх відсутності (порожні пастки) до 36,5 на 100 пасток у різні сезони року і в різних стаціях, причому не завжди залежала від їх загальної кількості. Привертає увагу частка щурів серед відловлених гризунів; так, у Заліщицькому районі з 4514 гризунів у пастки не потрапив жодний щур, у Козівському районі щури склали 83,3 % від числа обстежених лабораторно, у м. Тернополі – 99,2 %. Інфікованість обстежених щурів коливалась від 25,3 % (м. Тернопіль) до 83,3 % (Бережанський район), інші гризуни (різні види полівок, мишей) були заражені в 11,7 % випадків (Ланівецький район), 35,4 % (Тернопільський район) і до 100 % (Козівський район).

Захворюваність лептоспірозом у людей склала від 0,68–0,97 на 100 тис. населення (Кременецький і Шумський райони) до 11,05 – у Тернопільському районі. Встановлено позитивну кореляцію середнього ступеня ( $r=0,42$ ) між показниками захворюваності людей і відсотком щурів серед відловлених гризунів.

Відзначено деякі вікові особливості в епідеміології лептоспірозу. Серед 887 хворих на лептоспіроз, зареєстрованих в області з 1982 по 2000 рр., було 186 осіб похилого і старечого віку (60–85 років). Їх частка в різні роки коливалась від 5,2 (1988 р.) до 50 % (1987 р.). Переважно це були мешканці села (92,1 %).

Таблиця 9  
**Число відловлених гризунів, їх інфікованість патогенними лептоспірами і захворюваність людей на лептоспіроз в окремих районах Тернопільської області (1982–2000 рр.)**

Район	Кількість гризунів					Хворі люди	
	відловлено	на 100 пасток	% щурів від обстежених	% інфікованих		кількість	на 100 тис. населення за 1 рік
				щурів	інших гризунів		
Бережанський	409	0–10,6	33,3	83,3	25,0	64	7,15
Борщівський	650	0,8–28,5	40,0	58,3	22,2	77	5,14
Бучацький	303	2,6–18,2	4,3	66,7	27,2	31	2,44
Гусятинський	1065	0–34,0	2,2	55,5	36,7	95	7,13
Заліщицький	4514	1,0–36,5	–	–	22,2	23	2,15
Збаразький	724	0,2–20,6	7,0	33,3	30,3	26	2,20
Зборівський	440	1,0–11,0	14,6	46,1	30,2	54	5,78
Козівський	28	3,7–6,5	83,3	60,0	100,0	53	6,51
Кременецький	1759	1,6–25,5	–	–	21,7	10	0,68
Ланівецький	1908	0–20,5	4,4	50,0	11,7	38	5,68
Монастирський	3302	0–25,0	0,6	50,0	20,1	21	2,97
Підволочиський	70	1,1–3,4	100,0	75,0	–	64	6,81
Теребовлянський	198	3,2–9,7	–	–	31,8	63	4,37
Тернопільський	668	0–13,5	58,1	28,6	35,4	121	11,05
Чортківський	1429	1,0–21,0	3,0	41,6	32,5	142	8,91
Шумський	712	0,8–13,0	–	–	24,4	7	0,97
м. Тернопіль	707		99,2	25,3	33,3	199	4,56
Разом	18 996		30,0	28,1	27,3	1088	4,94



Серед осіб похилого віку чоловіків було 46,7 %, жінок – 53,3 % (рис. 9). Із 701 пацієнта віком до 60 років – відповідно 76,9 і 23,1 %, тобто серед хворих молодого, середнього і зрілого віку було втричі більше чоловіків, а з віком різниця за статтю згладжувалась і в старших групах навіть дещо переважали жінки (співвідношення чоловіки/жінки для осіб до 60 років склало 3,31:1, старших – 1:1,13).



Рис. 9. Розподіл за статтю хворих на лептоспіроз у різних вікових групах.

Захворюваність пацієнтів похилого віку в різні місяці року була рівномірнішою (коливання від 1,7 до 13,5 % від річного рівня), ніж у групі хворих віком до 60 років, в яких виявлено виражену сезонність – на липень–вересень припало 52 % річної захворюваності.

Зазначені особливості можуть бути пов'язані з особливостями життя і побуту цієї групи населення (робота в домашньому господарстві, догляд за худобою, чим, як відомо, займаються переважно жінки; у них менше часу на відпочинок на природі тощо), тоді як у молодших вікових групах захворювання, як правило, виникають у зв'язку з купанням у відкритих водоймах, рибальством.

Хоча експериментально встановлено міжгруповий та внутрішньогруповий антагонізм представників окремих серогруп лептоспір, останнім часом почастішали повідомлення про «змішані» захворювання, спричинені лептоспірами різних серогруп або сероваріантів. Так, було констатовано зараження робітника лабораторії після укусу щура, коли з крові хворого було виділено *L. tarassovi* та *icterohaemorrhagiae*, а при серологічному обстеженні кількох інших хворих – антитіла у високих титрах одночасно до кількох сероварів лептоспір [5].

Описано 4 хворих, які померли від лабораторно підтверженого лептоспірозу, ускладненого поліорганною недостатністю, у кожного з яких за допомогою імуноблотингу виявлено антитіла до більше ніж одного серовару лептоспір [117].

Дослідники пропонують кілька можливих пояснень цього феномена: групові перехресні реакції імунітету через широке застосування антибіотиків для лікування хворих і вплив цих препаратів на поверхневі антигенні комплекси лептоспір; зважаючи на сувору специфічність імунітету при різних етіологічних формах лептоспірозу, не можна виключити припущення, що ці позитивні реакції пов'язані з попереднім, у тому числі «німим» інфікуванням, особливо серед груп ризику на ендемічних територіях, до того ж антитіла у перехворілих зберігаються до 16 років [5, 118].

За період спостереження (1985–2014 рр.) у Тернопільській області зареєстровано 61 хворого на лептоспіроз, в яких було виявлено поєднання різних сероварів лептоспір (найчастіше – по 2, як виняток – 3). Їхня частка серед загальної захворюваності на лептоспіроз людей склала від 1,3 (у 1994 р.) до 42,9 % (1986 р.) [119]. Привертає увагу той факт, що число поєднаних випадків зросло в останнє десятиріччя – з 1–3 до 9–12 за рік, що не дозволяє вважати це випадковістю. В усіх хворих діагноз верифікували на підставі виявлення антитіл до лептоспір і визначення їх титру й динаміки у парних сироватках.

У літературі також останнім часом з'явилися повідомлення [120] про одночасну участь кількох збудників лептоспір у виникненні хвороби в одного й того ж пацієнта. Так, у конкретного хворого за наявності ДНК лептоспір (позитивна ПЛР) і серонегативної сироватки крові на 6-й день хвороби, що перебігала з гарячкою, інтенсивним м'язовим болем, анурією, жовтяницею, – ПЛР на 13-й день захворювання виявилася вже негативною, проте у сироватці крові з'явилися антитіла одночасно до сероварів *Canicola*, *Patoc*, *Grippotyphosa* і *Tarassovi* (титри 1:4000, 1:4000, 1:1000 і 1:2000 відповідно).

Усього було підтверджено наявність антитіл до 123 штампів лептоспір, серед яких домінували *L. icterohaemorrhagiae* (51 випадок, що склало 41,5 % від усіх визначених збуд-

ників і 86,3 % у комбінаціях) і *L. canicola* (43; відповідно 34,9 і 70,5 %), рідше виявлялися *L. grippotyphosa*, *L. pomona* (порівну, по 9; тобто 7,3 і 14,7 %), *L. hebdomadis* (8; 6,5 і 13,1 %), у поодиноких випадках – *L. kabura*, *L. polonica*, *L. cynopteri*. Серед поєднань різних сероварів лептоспир найчастіші *L. icterohaemorrhagiae*+*canicola* (37 випадків).

Іноді відзначалося дуже високе зростання титру аглютининів у парних сироватках до двох серогруп (наприклад, з розведення 1:100 до 1:12 800), що дозволяє констатувати наявність мікст-інфекції. Середні значення титрів антитіл для різних сероварів коливалися від 320 до 530 (розраховані за Т. С. Сайдулдином, 1981 [121]), тобто були діагностично значимі. Дослідження парних сироваток проведено 18 хворим: підвищення титру антитіл (у 4 рази і більше) у динаміці відзначено у 13 (72,2 %) пацієнтів, у тому числі у 5 (27,8 %) з них – до обох збудників одночасно; зворотна динаміка (зниження у 8 разів) – в 1 (5,5 %), у решти 4 титри не змінилися, залишаючись на рівні діагностичних.

За даними обласної державної лабораторії ветеринарної медицини, у сільськогосподарських тварин також часто одночасно виявляються діагностично значущі титри антитіл до двох різних сероварів. Такі змішані інфекції реєструються серед тварин щорічно, в окремі роки – до 52–53 % (2003, 2006 рр.) від усіх серопозитивних. Будь-якої залежності щодо провідного серовару збудників у різні роки й різних тварин встановити не вдалось [109, 110].

Впливу комбінації різних сероварів лептоспир на окремі епідеміологічні (сезонність), клінічні (форма та ступінь тяжкості недуги) особливості захворювання, а також гендерний розподіл не виявлено.

За даними Ужгородської обласної інфекційної лікарні, у кожного третього з 30 хворих на лептоспіроз зареєстровано по 2 збудники одночасно, найчастіше *L. icterohaemorrhagiae* + *L. canicola* (80 %) [122].

Використовуючи офіційні дані МОЗ України, ми порівняли показники захворюваності на лептоспіроз у Тернопільській області та областях, які межують з нею і знаходяться в однакових природних умовах (табл. 10).

Таблиця 10

Захворюваність на лептоспіроз в окремих областях України в 1986–2013 рр.  
(на 100 тис. населення)

Рік	Область								Всього по Україні	
	Вінницька	Івано-Франківська	Львівська	Рівненська	Тернопільська	Хмельницька	Чернівецька	на 100 тис. населення	абс. число	
1986	0,15	0,22	0,60	1,20	0,43	0,39	2,17	0,65		
1987	0,15	0,51	0,78	0,34	1,04	0,79	0,87	0,55		
1988	0,41	0,65	1,29	0,34	1,56	1,71	2,92	1,14		
1989	1,29	2,95	1,97	0,60	3,25	1,31	2,77	1,59		
1990	0,63	3,45	1,39	0,60	3,77	1,85	2,12	1,24		
1991	0,47	4,96	1,20	0,43	3,42	1,32	7,12	1,50		
1992	1,15	5,08	1,33	0,42	9,42	1,38	4,28	1,65		
1993	0,42	7,44	1,63	0,25	9,44	1,45	3,48	1,40		
1994	3,58	4,34	2,18	1,10	12,17	4,07	5,27	2,26		
1995	1,38	6,87	1,82	0,76	8,61	5,62	3,48	2,37		
1996	1,92	6,34	1,99	0,93	7,42	2,45	4,66	1,94		
1997	2,77	2,88	1,23	1,26	6,04	3,78	4,13	2,71		
1998	3,25	6,15	3,07	3,86	8,05	7,47	7,03	3,12	1574	
1999	3,94	4,63	2,52	1,95	5,64	5,18	3,96	2,73	1361	

Продовження табл. 10

Рік	Область								Всього по Україні	
	Вінницька	Івано-Франківська	Львівська	Рівненська	Тернопільська	Хмельницька	Чернівецька	на 100 тис. населення	абс. число	
2000	2,38	2,21	1,71	1,86	3,73	3,44	2,57	1,58	779	
2001	2,29	2,36	1,86	2,46	3,23	3,19	3,11	2,03	993	
2002	2,13	3,46	2,05	2,37	1,40	2,91	5,26	1,64	802	
2003	0,96	0,78	1,11	0,85	1,05	1,33	1,85	0,82	397	
2004	1,15	1,64	2,01	3,09	1,15	2,48	0,55	1,53	729	
2005	1,85	2,22	2,02	2,49	1,42	1,50	4,83	1,43	679	
2006	1,28	1,51	0,78	1,03	1,34	1,59	2,97	1,04	490	
2007	1,65	2,16	1,52	4,07	2,89	2,26	6,52	1,44	674	
2008	1,73	1,81	1,22	2,95	2,18	2,14	6,20	1,14	530	
2009	1,26	1,45	1,02	1,22	1,55	1,63	3,44	0,95	440	
2010	1,44	2,75	2,72	3,30	2,74	2,45	4,55	1,37	632	
2011	0,61	1,09	0,87	1,30	1,29	1,65	2,00	0,68	310	
2012	1,53	0,65	0,91	1,13	1,76	1,06	1,11	0,69	316	
2013	1,04	1,02	0,83	1,82	2,41	2,96	0,89	0,79	361	

Динаміка і показники захворюваності на лептоспіроз найбільш схожі у Тернопільській, Чернівецькій та Івано-Франківській областях. З 1993 р. відзначається її зростання в Хмельницькій області, і в подальшому крива захворюваності збігається з даними порівнюваних областей. Водночас у Рівненській області, яка на півночі межує з Тернопільською, але розташована поза межами Подільської височини (тобто в інших клімато-географічних умовах), захворюваність значно нижча (коливання 0,34–3,86 на 100 тис. населення), як і в Кременецькому та Шумському районах Тернопільської області (табл. 9), сусідніх з нею. Можливо, має значення і характер ґрунтів у цих районах.

Зіставлення динаміки і показників захворюваності на лептоспіроз у різних областях України, які межують із Тернопільською і перебувають в однакових природних умовах, виявило деякі загальні закономірності епідемічного процесу цієї інфекції. Так, дані щодо епідеміології лептоспірозу в Івано-Франківській області [123] повністю збігаються з нашими, опублікованими на 5 років раніше, – більша захворюваність серед осіб середнього і старшого віку, переважання захворюваності в сільській місцевості, збіг за часом зростання захворюваності на лептоспіроз людей із збільшенням інфікованості досліджених гризунів, відсутність значних сезонних коливань захворювань, спричинених серогрупою *Icterohaemorrhagiae*. Існування осередків лептоспірозу автори пов'язують з певними географічними умовами, зокрема розвинутою мережею потоків, які формуються на ґрунті вапнякових покладів з лужною реакцією. Одне з можливих пояснень щодо найнижчої захворюваності в Кременецькому і Шумському районах Тернопільщини – їх територіальне розташування за межами Подільської височини, а також те, що там ґрунти з підвищеною кислотністю, що заважає збереженню в природі лептоспір, оскільки вони потребують для розвитку і розмноження лужного середовища.

Наведені результати отримано нами спільно з працівниками відділу особливо небезпечних інфекцій (завідувачка відді-

лом – Т. В. Буртняк) Тернопільської обласної санепідемстанції при систематичному аналізі результатів епідеміологічних і епізоотологічних досліджень (принаймні з 1979 р.).

Після перенесеної хвороби залишається стійкий типоспецифічний імунітет, проте іноді спостерігаються повторні захворювання – внаслідок зараження іншим сероваром лептоспір і дуже рідко – тим самим (ймовірно, через недостатню імунну відповідь).

Нам довелося спостерігати повторні захворювання на лептоспіроз.

*Хворий М., 40 років, вперше переніс лептоспіроз в 1981 р. Хвороба була спричинена L. hebdomadis, мала тяжкий перебіг. Повторно захворів у вересні 1995 р. Збудник – лептоспіра серогрупи Icterohaemorrhagiae, перебіг середньої тяжкості. Цей випадок підтверджує факт типоспецифічності імунітету при захворюванні.*

*Хвора Т., 48 років, уперше захворіла на лептоспіроз 10.10.2000 р., з типовою клінікою – гарячка до 40 °С, міалгії, олигоурія з переходом в поліурію, зниження артеріального тиску крові до 60 і 40 мм рт. ст., жовтяниця, гепатомегалія, гематоми в місцях ін'єкцій. При першому серологічному обстеженні (6-й день хвороби) результат від'ємний, на 9-й день – РМА з лептоспірами серогрупи Icterohaemorrhagiae в титрі 1:400.*

*Клінічний діагноз: лептоспіроз (L. icterohaemorrhagiae), жовтянична форма, гепаторенальний і геморагічний синдроми, тяжкий перебіг, ускладнений інфекційно-токсичним шоком I–II ступенів. У зв'язку з тяжкістю стану лікувалась перші 5 днів у відділенні інтенсивної терапії, далі в інфекційному відділенні; усього провела в стаціонарі 35 ліжко-днів. Виписана в задовільному стані під диспансерне спостереження КІЗ.*

*У серпні 2001 р. захворіла повторно. Початок хвороби раптовий, з підвищення температури тіла до 40 °С, загальної слабкості, болю голови.*

*Живе в селі, має господарку, є щури. Кілька днів тому травмувала кисть. Госпіталізована в першу добу від по-*

чатку хвороби, у стані середньої тяжкості. Катаральних явищ не було. Незначна болючість при пальпації литкових м'язів. Пульс відповідав температурі тіла, артеріальний тиск підвищений (160 і 90 мм рт. ст.). Печінка збільшена. Жовтяниці, ниркових порушень, геморагічного синдрому не було. Білірубін 21,14 мкмоль/л, креатинін 0,08 ммоль/л, сечовина 7,4 ммоль/л. У загальному аналізі крові: ШОЕ 15 мм/год, лейкоцитоз  $18,4 \times 10^9$  /л, п. 24 % з позитивною динамікою протягом тижня (лейк.  $7,0 \times 10^9$  /л, п. 6 %). Аналіз сечі без змін. У змиві з носоглотки знайдено аденовірус +++++. Робочий діагноз при госпіталізації в стаціонар: Лептоспіроз? ГРВІ?

При серологічному обстеженні: РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* позитивна в титрах 1:200 (13.08)–1:400 (16.08)–1:1600 (20.08). Клінічно відзначалася швидка позитивна динаміка. Провела в стаціонарі 10 ліжко-днів, виписана в задовільному стані.

Клінічний діагноз: Лептоспіроз (спричинений серогрупою *Icterohaemorrhagiae*), безжовтянична форма, середньої тяжкості.

Тракувати це захворювання як рецидив лептоспірозу не можна, бо після першого захворювання минуло досить багато часу (10 міс.). Розглядати його як інше захворювання на тлі підвищеного титру специфічних антитіл, що збереглися після перенесеного лептоспірозу, неправомірно, тому що маємо справу з новою хворобою з раптовим початком, типовою клінікою і, головне, – позитивною серологічною відповіддю – швидким зростанням титру протилептоспірозних антитіл. Слід вважати, що відбулося повторне зараження тим же сероваром збудника через швидке зникнення імунітету після першого захворювання.

В літературі також описано випадки повторного лептоспірозу. За 9 років із 435 пацієнтів, які лікувались в лікарні ім. Боткіна (м. Санкт-Петербург, РФ), у 2 спостерігалися повторні захворювання – з інтервалом 1 і 10 років; в обидвох вони були спричинені різними сероварами збудників: в одного хво-



рого перший епізод був спричинений *L. icterohaemorrhagiae*, мав тяжкий жовтяничний перебіг, другий – *L. canicola*, безжовтяничний варіант, але також з тяжким перебігом, на фоні черевного тифу; в іншого хворого – перше захворювання було спричинено *L. canicola*, друге через 10 років – *L. icterohaemorrhagiae* на фоні гострого гепатиту В [124].

Власний досвід і численні дані літератури дозволяють виділити певні фактори ризику розвитку лептоспірозу у людей. Як свідчить аналіз захворюваності на Ямайці, частіше хворіли сільські мешканці, що корелювало зі збором сміття, водопостачанням, наявністю у воді ДНК лептоспір і, звичайно, з гризунами [125]. Інші автори вказують на роботу поза домом, наявність ран на шкірі під час роботи, фізичні та санітарні умови буття, наявність синантропних гризунів, диких і свійських тварин, вживання контамінованих ними джерельної води і продуктів харчування [126, 127].

Епідеміологічний аналіз лептоспірозу в Тернопільській області в 1982–2012 рр. дав змогу встановити ряд закономірностей епідемічного процесу в сучасних умовах. Насамперед виявлено періодичну зміну етіологічної структури захворюваності, пряму залежність захворюваності людей на лептоспіроз від чисельності гризунів, зокрема відсотка щурів серед них, та їх інфікованості. Джерелом лептоспір серогрупи *Grippotyphosa* в області є полівки – звичайна, руда та жовтогорла, землерийка, миші – польова, хатня, економка; лептоспіри серогрупи *Hebdomadis* виділяються у полівки жовтогорлої та хатньої миші, *Icterohaemorrhagiae* – тільки від сірого пацюка і зрідка – від хатньої миші.

Додатковим і конкурентним джерелом збудника є сільськогосподарські тварини з циркуляцією серед них інших сероварів лептоспір з подальшим розповсюдженням їх серед мишоподібних гризунів і укоріненням збудників на даній території.

Захворюваність людей на лептоспіроз протягом року зумовлена лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae*,

літньо-осіннє підвищення – *Grippotyphosa* і, частково, *Icterohaemorrhagiae*.

У людей похилого віку лептоспіроз має суттєві епідеміологічні особливості – зв'язок зі звичним способом життя, побутом; захворювання реєструються рівномірно протягом цілого року; серед хворих децю переважають жінки.

Аналіз офіційних даних МОЗ України щодо багаторічної динаміки і рівня захворюваності на лептоспіроз у ряді областей України дозволяє вважати встановлені нами закономірності перебігу епідемічного процесу при лептоспірозі загальними для всього регіону Західного Поділля.

## ПАТОГЕНЕЗ І ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Лептоспіри можуть проникнути в організм людини крізь слизову оболонку травного каналу, а також через кон'юнктиви та ушкоджену шкіру. Для проникнення через шкіру достатньо наявності подряпини, садна, потертості. Трапляються захворювання після укусу гризуном.

Патогенез і клінічні прояви захворювань, спричинених різними видами лептоспір, суттєво не відрізняються між собою [128, 129].

Інфекційний процес можна умовно поділити на септичну та імунну стадії. Розмежування між ними нечітке. Септична (септицемічна) стадія триває 3–7 діб, має певні клінічні прояви, у крові та спинномозковій рідині (СМР) виявляються лептоспіри. В імунній стадії, яка настає після цього і триває 4–30 діб, збудник ані в крові, ані в СМР вже переважно не визначається; для неї характерні асептичний менінгіт, увеїт, іридоцикліт, хоріоретиніт [9]. Існує думка, що в походженні цих ускладнень більшу роль відіграють імунологічні механізми, ніж прямий цитопатогенний ефект [130, 131]. Проте лептоспіри були виділені з крові окремих хворих до 56-го дня хвороби, під час повторних хвиль гарячки (рецидивів) та з рідини передньої камери ока при очних ускладненнях [118, 132].

Запропоновано таку схему патогенезу лептоспірозу [128]. Лептоспіри переборюють захисні бар'єри (шкіра, лімфатичні вузли), потрапляють у кров, розносяться по всьому організму й осідають в різних органах (печінка, нирки, селезінка, легені, головний і спинний мозок), де продовжується їх активне розмноження. Експериментально доведено, що слина, слизові оболонки і шлунковий сік забезпечують природний супротив, який зумовлює високу резистентність макроорганізму до орального інфікування лептоспірами [133].

Вважають, що лептоспіри виділяють екзотоксин й інші ферменти патогенності, а при загибелі цих бактерій звільня-

ється ендотоксин. Печінковий кліренс ендотоксину [10] сповільнений, чим пояснюють високий рівень limulus amoebocyte lysate (LAL) -позитивності у таких хворих.

Під час взаємодії збудника з фібринолітичною системою хазяїна плазміноген генерує плазмін на поверхні бактерії, що призводить до деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу, полегшує бактерійну інвазію і дисемінацію. Генерація плазміну є тригером індукції матриксних металопротеаз в каскаді реакцій, які підвищують протеолітичні властивості спірохет і допомагають їм уникнути впливу імунної системи [134]. Як на важливий молекулярний базис патогенезу лептоспірозу вказують також на підвищену взаємодію збудника зі структурами хазяїна, включаючи білки екстрацелюлярного матриксу (ламнінін, еластин, фібронектин, колагени), білки, пов'язані з гемостазом (фібриноген, плазмін), розчинні медіатори резистентності комплементу (фактор H, C4b-зв'язаний протеїн) [135].

За допомогою лігандо-рецепторних механізмів лептоспіри прилипають до клітин ендотелію капілярів, колонізують мембрани ендотеліоцитів і проявляють цитотоксичну дію. Експериментально доведено, що патогенні лептоспіри спричинюють тригерні зміни експресії генів, які відповідають за клітинну архітектуру і взаємодію з матриксом, призводять до розриву ендотеліального шару і посилюють здатність бактерій проникати крізь нього – на відміну від непатогенних, які підвищують чи підтримують цільність клітинного шару ендотелію [136]. З'являються біохімічні ознаки ендотеліальної дисфункції (підвищення рівня сироваткового E-селектину і фактора фон Віллебранда), котрі асоційовані з тяжкістю перебігу лептоспірозу [137]. Відбувається розпад ліпідів ендотеліоцитів, їх дегенерація і некроз, утворення міжклітинних щілин, через які здійснюється вихід із кров'яного русла екстравазату, збудників і їх відповідних токсинів у навколишні тканини з подальшою їх адгезією і колонізацією на паренхіматозних клітинах органів і генералізацією інфекції. Підвищення проникності стінки капілярів, порушення її цілості

ведуть до периваскулярного набряку, реактивної запальної інфільтрації тканин, розладів мікроциркуляції і кровопостачання органів, що зумовлює гіпоксію, ішемію, тканинний ацидоз, пошкодження паренхіми з розвитком гепатиту, нефриту та гострої ниркової чи нирково-печінкової недостатності, а також інфекційно-токсичного шоку (ІТШ). Одним зі складових елементів ІТШ вважають прогресуючі тромбогеморагічні прояви (іноді синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, або ДВЗ-синдром), які пов'язані як зі змінами судинно-тромбоцитарної ланки гомеостазу, так і з розвитком коагулопатичних розладів у згортальній, фібринолітичній і калікреїн-кініновій системах [138]. Провідну роль при цьому відіграє універсальний капіляротоксикоз: інфекційно-токсичне ураження ендотелію, підвищення проникності мембран, розлади мікроциркуляції [139], коагулопатія споживання (морфологічним доказом якої є виявлення в капілярах нирок і легень фібринових тромбів). Для усіх провідних клінічних синдромів злоякісних форм іктерогеморагічного лептоспірозу характерні прямі чи непрямі ознаки ДВЗ-синдрому і внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів [140].

Про гіперреагування медіаторних систем на укорінення збудника свідчать ознаки активації і гіперплазії резидентних макрофагів у печінці, селезінці, мікроглії у речовині мозку, а також нейтрофілів у мікросудинах [141]. Активація ретикулоендотеліальних клітин супроводжується виділенням ряду цитокінів, які зумовлюють особливості клініки і морфології хвороби. Токсикоз, гіпотонія, колапс, гіперлейкоцитоз, різні стадії ДВЗ-синдрому – все це вкладається в багатокomпонентну картину токсикозу, зумовленого високим рівнем у крові цитокінів – поліпептидів, які синтезуються активованими макрофагами [142]. Розвиток більшості шокоподібних реакцій і поліорганної недостатності в клінічній картині інфекційних хвороб пов'язують з гіперпродукцією саме цих речовин [143, 144]. Таким чином, основою патологічного процесу є не стільки токсин лептоспір, скільки гіперактивація медіаторних систем хазяїна. Підтвердженням цього є можливість відтворення

токсичного синдрому в експерименті за допомогою фільтрату органів заражених тварин, що не містить лептоспір, і максимальна виразність токсикозу в період зникнення або різкого зменшення кількості лептоспір в органах. Клітинами-мішенями для дії одного з цитокінів – тумор-некротичного фактора (TNF, ФНП- $\alpha$ ) – є ендотеліоцити і нейтрофіли. В експерименті *in vivo* відмічено розвиток ДВЗ-синдрому і гострої ниркової недостатності внаслідок дії людського рекомбінантного TNF. Про конкурентні взаємовідносини між TNF, інтерлейкіном-1 (IL-1) і глюкокортикоїдами свідчить повне виснаження клітин кори надниркових залоз у всіх померлих від лептоспірозу [141].

На формування гепаторенальних порушень при лептоспірозі суттєво впливають імунні механізми. В експерименті на хом'яках встановлено експресію цитокінів Th1 mRNA (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12) мононуклеарними клітинами периферичної крові вже в перші години після інфікування; експресію протизапальних цитокінів – IL-4 та IL-10 у зразках з 1-го до 4-го дня після інфікування у відповідь на інфекцію *L. interrogans*, тобто лептоспіри були спроможні стимулювати *in vivo* продукцію цитокінів I типу, включаючи тим самим клітинний імунітет [145]. Виявлене підвищення рівнів IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , а також MCP-1 у пацієнтів з лептоспірозом підтверджує їх важливу роль у патогенезі хвороби [146]. Відомо, що TNF- $\alpha$  посилює в макрофагах метаболізм кисню з утворенням супероксидних радикалів, виступає медіатором цитотоксичності макрофагів і натуральних цитотоксичних клітин, збільшує експресію рецепторів адгезії на ендотеліальних клітинах судин. Крім того, при синдромі Вейля (тяжкий жовтяничний лептоспіроз) його пов'язують з ускладненням легеневою геморагією, а підвищений рівень TNF-R1 і IL-10 – з фатальним завершенням хвороби. IL-6 і IL-8 виявилися неінформативними. Співвідношення IL-10/TNF- $\alpha$  пропонується використовувати як прогностичний критерій [147]. IL-1 бере участь у запуску імунних реакцій. Основна його функція – стимуляція Т-хелперів у напрямку продукції та секреції IL-2 і опосередкованої ним

T-клітинної проліферації. Одним з важливих протизапальних цитокінів є IL-4, який необхідний для утворення антитіл, підвищує активність ендотеліоцитів, посилює продукцію фактора росту тромбоцитів, збільшує проникність судинних стінок, бере участь в активації клітинної і гуморальної ланок імунної системи. У період розпалу лептоспірозу виявлено підвищення рівня прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  порівняно з контрольною групою здорових людей [148], що не залежало від тяжкості хвороби. Важливу роль у патогенезі лептоспірозного гепатиту відводять IL-8, а високий рівень TNF- $\alpha$  може вказувати на тяжкість хвороби [149]. Підтверджено генетичний вплив IL-1 $\beta$ , IL-12RB1 та CISH-гена на чутливість до лептоспірозої інфекції і певний ступінь тривалого захисту від реінфекції [150]. Дослідники звертають увагу також на роль деяких компонентів вродженого імунітету, зокрема gamma-delta ( $\gamma$ - $\delta$ ) T cells, оскільки низький рівень цих клітин зворотно корелює з лептоспіремією та ураженням печінки [151]. Показано спроможність патогенних лептоспір уникати впливу системи комплементу хазяїна, циркулюючи у крові та розповсюджуючись у тканинах органів-мішеней [152].

Важливу роль у розпізнаванні й подальшій активації імунної відповіді на лептоспіри відіграють Toll-like рецептори (TLR) та їх генетичний нуклеотидний поліморфізм: TLR2 Arg753Gln асоційований з негативним впливом на TLR2 функцію, TLR1 Ile602Ser – з ризиком розвитку лептоспірозу і його тяжкістю [153].

Експериментально [154] встановлено 3 варіанти інфекційного процесу, які зумовлені різною взаємодією лептоспір з клітинами печінки й нирок: печінково-нирковий (жовтяничний), власне нирковий (безжовтяничний, що супроводжується формуванням носійства) і проміжний. При першому з них лептоспіри спочатку уражують печінку, часто із загибеллю тварин при зростаючих порушеннях мікроциркуляції з крововиливами та жовтяницею. З печінки лептоспіри потрапляють у кровотік, далі накопичуються в інтерстиції нирок, фільтруються в проксимальні звивисті каналці. При цьому порушується

мікроциркуляція, виникає лімфогістіоцитарна інфільтрація, відбувається вибіркова дистрофія нефротелію каналців (комбінація паренхіматозного гепатиту з нефрозонефритом, що характерно для летального лептоспірозу в людей).

При другому варіанті (нирковому) адгезії і колонізації лептоспір у печінці немає. Збудник відразу накопичується в інтерстиції нирок, проникає в каналці, виявляє вибірккову адгезію до плазмолемі нефротелію, колонізуючи його поверхню. Пошкодження ниркової тканини токсичними продуктами лептоспір виявляється з 4-ї доби експерименту. У капілярах спочатку відбувається розбухання ендотеліоцитів, що нагадують пухирі, потім спостерігається відходження і злущування клітин, підвищення проникності їх базальної мембрани; за 10–14 дб розвиваються ниркова недостатність і шок. Некробіоз нефротелію починається одночасно з фільтрацією лептоспір у каналці, прогресує з адгезією та колонізацією нефротелію. Водночас можлива безсимптомна колонізація нирок лептоспірами у людей в ендемічних регіонах, навіть без серологічних змін [155].

При третьому, проміжному, варіанті інфекційний процес стартує з початкової адгезії і колонізації лептоспір в печінці, які вже за тиждень пригнічуються антитілами, після чого процес локалізується тільки в нирках.

Таким чином, ураження печінки є одним з провідних симптомів лептоспірозу і характеризується помірним збільшенням її розмірів, порушенням функціональних печінкових проб. Ці зміни мають місце як при жовтяничних, так і при безжовтяничних формах хвороби [118, 156].

Жовтяниця, яка виникає у фазі максимального розвитку токсемії, зумовлена як гемолізом, так і дегенеративними змінами печінкової паренхіми. Основною її причиною вважають порушення мікроциркуляції та архітектоніки печінкової часточки [157].

За даними патологоанатомічного дослідження, у всіх померлих [37] була жовтяниця, зрідка гепатомегалія. Морфологічно в 53,2 % випадків виявлено виражену дистрофію гепато-



цитів з вогнищевою лімфоїдною інфільтрацією печінки і лише зрідка – некроз центральних зон печінкових часток або окремих гепатоцитів. Іноді відмічено дисоціацію трабекул, набряк просторів Діссе, сидероз купферівських клітин, а також перипортальну, перинодулярну і периваскулярну інфільтрацію.

За гістологічними даними інших авторів, поряд з різним ступенем подразнення гепатоцитів, деформацією, набуханням і набряком зірчастих ретикулярних клітин виявлено набряк печінкової паренхіми, венозне повнокров'я, різко виражену дискмплексацію балок, розширення синусоїдів у центральних відділах часточок, зернисту дистрофію [157–159], централобулярні некрози гепатоцитів [160], застій жовчі внаслідок тромбозу каналців, інтрацелюлярний білірубіностаз, інтракапілярний і внутрішньопечінковий холестаза із утворенням жовчних тромбів [161], імбібіцію печінкових клітин жовчю, вогнищевий некроз і некробіоз гепатоцитів, вузликові зміни мезенхіми, дисоціацію печінкових балок і гідропічну дегідратацію [162]. Розвиток холестаза пов'язують з набряком печінки внаслідок судинних порушень, важливим моментом є також утворення білірубіну з міоглобіну внаслідок рабдоміолізу [163]. Навіть при тяжкій формі іктерогеморагічного лептоспірозу в ряді випадків морфологічні зміни печінки незначні [9, 164]. При загрозі або наявності коматозного стану провідне значення мають загальні розлади обміну речовин і, першою чергою, водно-сольовий дисбаланс із розвитком гіпокаліємії (мінеральна кома, або ендогенна печінково-ниркова недостатність) [13], а не печінковоклітинна кома, яка виникає внаслідок прогресуючої загибелі тканини печінки [64]. Проте описано й випадки «гострої жовтої атрофії печінки» із субмасивним централобулярним гепатоцелюлярним некрозом і геморагіями, документовані імуногістохімічно наявністю лептоспірного антигену в окремих гепатоцитах [165].

Патогістологічні зміни залежали від тривалості лептоспірозу. Основною причиною жовтяниці у хворих, які померли на 1-му тижні хвороби, були порушення мікроциркуляції та архітекτονіки печінкової часточки, коли альтеративні зміни

гепатоцитів ще мало виражені й поширені, а також екстрава-скулярний гемоліз [157]. У разі смерті на 2-му тижні ступінь венозного повнокров'я і серозного набряку знижувався, проте холестаза, дисконкомплексація печінкових балок, зміни ретикулоендотеліоцитів і гепатоцитів, перипортальна інфільтрація зростали [159]. Зі збільшенням тривалості хвороби частково відновлювалася балкова структура часток і жовчних капілярів, і жовтяницю вже зумовлювали ступінь розповсюдження внутрішньоклітинного і каналцевого холестазу в поєднанні з ішемізацією печінки та посиленням ендотоксикозу через поліорганну недостатність [157]. У померлих до 30-го дня хвороби виявляли потовщення і склероз глісонової капсули; у частині часточок – дисконкомплексацію печінкових балок, явища холестазу і дистрофічні зміни гепатоцитів; у центрі часточок – розвиток сполучної тканини [159].

Описано розвиток хронічного гепатиту внаслідок перенесеного лептоспірозу [93, 163], але це буває рідко. Нам також довелося спостерігати двох таких хворих.

Ураження нирок є найхарактернішою складовою клініки лептоспірозу, а ниркова недостатність, що виникає у тяжких випадках, – одною з головних причин смерті. Це легко пояснити, оскільки єдиний природний шлях виділення лептоспір з організму хворого – через нирки, із сечею. Персистенція лептоспір в організмі хазяїна, ймовірно, забезпечується механізмом «секвестрації». Лептоспіри персистують у «забар'єрних» органах з локальним імунodefіцитом, що зумовлює відносну захищеність збудника від гуморального і клітинного факторів захисту організму. Тому каналці нирок, тканини центральної нервової системи, очей – сприятливе для лептоспір місце існування з точки зору відповідності їх біологічним потребам [166].

Механізм уразливої дії збудника на нирки – пряма цитотоксична дія його на гломерулярну базальну мембрану; вплив мікробних антигенів на гуморальну та клітинну ланки імунітету; імунні ушкодження гломерул внаслідок реакції антиген-антитіло; імунотоксичне ураження з осіданням ЦІК у

мезангіумі, ендо- та епітеліальних клітинах гломерул. Унаслідок ураження інфекційним чинником інтерстицію та каналців розвивається гломеруло- або інтерстиційний нефрит з тубулоінтерстиційним компонентом [167].

Патогенез ураження нирок при лептоспірозі вивчено на моделях в експериментальних тварин. У хом'яків, яким внутрішньоочеревинно були введені лептоспіри (серовар *bataviae*), збудників виявлено в клубочках й інтерстиції нирок вже через 3 год після введення, в проксимальних каналцях – на 9-й годині експерименту. Відповідно, патологічні зміни відмічалися спочатку в гломерулах та інтерстиції, з подальшим втягуванням каналців у пізнішій стадії [168]. Тубулярні зміни виявлено вже через 6 год після введення лептоспір, у вигляді фокальної дегенерації проксимальних і дистальних звивистих каналців, особливо тяжкі на 2–3-му тижнях експерименту.

У хворих на лептоспіроз людей морфологічні зміни вивчені за даними біопсії нирок, яка проводилася через 2–3 тижні після госпіталізації. Гломерули не були змінені або в них виявлялася мезангіальна проліферація. Тубулоінтерстиційні зміни характеризувалися дегенерацією каналців та інтерстиційним набряком з клітинною інфільтрацією. Інфільтрат складався з мононуклеарних клітин і незначної кількості еозинофілів. У деяких пацієнтів у клубочках знайдено слабке відкладення комплекменту (С3). Лептоспірозний антиген, як і в експерименті на тваринах, виявлено в інтерстиції і тубулярних клітинах. Відкладання імуноглобулінів (Ig) не відзначено ані в гломерулах, ані в каналцях і артеріальній стінці [168]. Проте описано [169] лептоспірозний гострий інтерстиційний нефрит з мезангіальними та інтрамембранними депозитами IgG та С3-компонента комплекменту.

У патогенезі ниркових уражень при лептоспірозі надають значення таким основним механізмам: імунологічним реакціям, неспецифічному ефекту інфекції (бактерійній інвазії, запальному процесу, гемодинамічним розладам) та прямій нефротоксичності [168, 170].

Лептоспіроз у собак часто має хронічний перебіг і може вести до хронічної ниркової недостатності [171], у пошкоджених

нирках виявлено імуноглобуліни [172]. Проте в частини тварин в експерименті й майже у всіх хворих людей перебіг хвороби був гострий; до того ж, не знайдено відкладення імунних комплексів у нирках – тільки СЗ в артерійній стінці та зрідка в гломерулах, але без Ig. Це дає підставу припускати різницю в імунологічній відповіді та клінічному перебігу хвороби у різних біологічних хазяїнів. Дегенерація каналців при лептоспірози могла би бути причиною вивільнення епітеліального антигену хазяїна з розвитком у подальшому автоімунного гломерулонефриту, але він не виявлений у людини. Не знайдено й антиниркові антитіла. Деякі автори [173] виявили у хворих на лептоспіроз високий ступінь сенсibiliзації імуноцитів до ниркового антигену і ліпопротеїду печінки людини, що свідчить про роль автоімунних реакцій в патогенезі хвороби.

Одна з неспецифічних реакцій на різні інфекції – розвиток гіповолемії за рахунок збільшення втрат рідини, спричинених гарячкою, та підвищення судинної проникності під дією медіаторів кініну, гістаміну, серотоніну та простагландинів. Відоме ураження цитокинами ендотелію кровоносних судин. Виявлена гіперфібриногенемія також може сприяти тяжкому пошкодженню лептоспірами тканин і судинного ендотелію. Можлива активація системи комплементу внутрішньосудинною коагуляцією, а також антигеном лептоспір по альтернативному шляху. Теоретично можна припустити, що поєднання гіповолемії, підвищеної в'язкості крові, викиду катехоламіну та внутрішньосудинної коагуляції (неспецифічні ефекти інфекції) може вести до ішемії нирок і розвитку гострої ниркової недостатності [9]. В окремих випадках ниркова недостатність може бути преренальною [168].

Оскільки клінічні прояви лептоспірозу схожі з тими, що спричинені ендотоксемією, слід враховувати роль звільнення ендотоксину при лізисі лептоспір як можливий фактор у патогенезі пошкодження нирок. Проте спроби виявити токсин лептоспір були невдалими, а внутрішньовенні та внутрішньоочеревинні ін'єкції 1–5 мл суспензії вбитих лептоспір ( $2,5 \times 10^{71}$ /мл) гвінейським свинкам також не приводили до

ураження нирок. Патологічні зміни спричинювали лише життєздатні організми [168].

Наявність лептоспір у клубочках разом зі змінами гломерул, які настають швидко, протягом 3 год після введення мікробів, вказує на те, що пошкодження нирок спричинено міграцією збудника. Послідовність структурних змін збігається з направленням міграції лептоспір, тобто останні дістаються до нирок гематогенним шляхом. Проте незрозуміло, чи зумовлені ці пошкодження прямою бактерійною пенетрацією за рахунок гвинтоподібного руху, чи факторами, які властиві мікробній вірулентності, – бактерійними ензимами, метаболітами, екзотоксинами. Проникнення лептоспір є передумовою нефротоксичності й розвитку ураження ендотелію судин, що підтверджується методом імунофлюоресценції – визначенням депозитів С3 у гломерулах і артеріолах. Тубулярний некроз може спричинюватись або бактерійною інвазією, або бактерійними продуктами.

Патогенність лептоспір в експерименті на гвінейських свинках і золотистих хом'яках проявляється в накопиченні їх в інтерстиції нирок і колонізації ними поверхні нефротелію проксимальних звивистих каналців, токсичному порушенні мікроциркуляції, некробіозі нефротеліоцитів. Поява в крові специфічних антитіл сприяє очищенню інтерстицію нирок від лептоспір, але не пригнічує їх колонізації. Накопичення лептоспір в інтерстиції нирок і наступне розмноження їх на нефротелії звивистих каналців призводять до розвитку інтерстиційного нефриту та некротичного нефрозу. Збереження уражень печінки і нирок, незважаючи на очищення їх від збудника під впливом продукції антитіл, дозволяє припускати токсичну дію імунних комплексів [154].

У гвінейських свинок в перші 3 дні після інфікування ураження нирок було помірним, на 4-й день зміни в нирках проявлялися вже набряком і фокальним інтерстиційним нефритом, на 6-й день виявлено прогресуюче пошкодження каналців у вигляді набухання чи ацидофілії цитоплазми епітеліальних клітин із зменшенням зв'язку між клітинами і злуццуванням

їх у просвіт каналців. Спостерігалися руйнування суміжної облямівки і зміни мітохондрій, пошкодження епітеліальних клітин в інтерстиційних судинах. Лише в одному випадку, в ті ж строки, у гломерулах виявлено мезангіальну проліферацію і розмежування набухлих ендотеліальних клітин з ішемією клубочків [174]. Антиген лептоспір виявлявся паралельно з ураженням нирок: невеликі депозити його знайдено на 4-й день в просвіті судин або вільно в інтерстиції, на 5-й день – навколо каналців чи в їхніх стінках, на 6-й день – з внутрішнього боку просвіту каналців. Ця послідовність відтворення шляху лептоспір у нирках і збільшена кількість їх антигену в разі значного пошкодження тканин підтверджують пряму дію мікроорганізмів і/або їх продуктів у патогенезі ушкодження.

За даними португальських авторів [175], у біоптатах нирок 3 хворих виявлено пігментні депозити в дистальних каналцях, легку запальну інтерстиційну інфільтрацію і судинні розширення в окремих клубочках. Лептоспір у біопсійному матеріалі не знайдено. Проте деякі автори [176] знайшли лептоспірний антиген у 3 із 4 хворих у тканині нирок у вигляді інтактних лептоспір, а також їх ниткоподібних і гранулярних форм.

Дані електронно-мікроскопічного дослідження біоптатів нирок людей і в експерименті на гвінейських свинках засвідчили значний інтерстиційний і клітинний набряк без тубулярного некрозу і обструкції каналців [168, 177]. Пошкодження гломерул характеризувалося локальним потовщенням базальної мембрани і злиттям нижніх країв епітеліальних клітин, ураження каналців – повною або частковою втратою щіткової облямівки, роз'єднанням клітин, виснаженням мітохондрій [178]. На основі секційних даних [179] зроблено висновок, що під впливом лептоспір частіше розвивається паренхіматозна дистрофія звивистих каналців нирок і значно рідше – нефронекроз, за іншими даними [160] – навпаки (некроз епітелію звивистих каналців – 65,8 %, їх дистрофічні зміни – 12,2 %). За нашими даними, гістологічні зміни в нирках проявлялися набряком інтерстицію, застоєм у клубочках, наявністю ци-

ліндрів у просвіті каналців (37,7 %), дистрофією їх епітелію, навіть некронефрозом (67,7 %); іноді виявляли вогнищеву інфільтрацію нирок, а у просвіті каналців – жовчні пігменти.

На думку ряду авторів [140, 141], основу патогенезу лептоспірозу складає значне пошкодження мікросудин, у тому числі й нирок. При цьому в нирках визначається некронефроз із загибеллю більшості епітелію проксимальних і дистальних каналців. Виявлено певний зв'язок між порушенням функції нирок і розвитком ДВЗ-синдрому [141], гострою нирковою недостатністю (ГНН) і тромбоцитопенією [180], ГНН і рівнем міоглобіну крові [181]. Кореляції між ГНН і рівнем білірубину не було.

Ураження нирок при лептоспірозі одні автори оцінюють як «білатеральний некротичний нефроз», інші – як «некротичний нефроз з переважним ураженням кіркового шару». Патоморфологічно ураження нирок характеризувалося некрозом епітелію звивистих каналців, значно рідше – їх дистрофічними змінами [159, 160]. Просвіт дистальних каналців був розширений, місцями містив детрит, гіалінові циліндри, еритроцити, іноді самі лептоспіри. Клубочки були уражені менше, ніж каналці. У деформованих капілярних петлях визначалася помірна гіперплазія мезангіоцитів, іноді нейтрофіли, еритроцити, фібринові тромби. В інтерстиції як кіркового, так і мозкового шарів нирок на тлі вираженого набряку й венозного повнокров'я виявлялися дрібні лімфогістіоцитарні інфільтрати, периваскулярні геморагії. Подібні зміни найчастіше з'являлись у пізні строки хвороби і розцінювались як гострий інтерстиційний нефрит [159].

Процес утворення імунних комплексів реалізується в пізню стадію хвороби і може зумовлювати не стільки гостре порушення функції нирок, скільки впливати на збереження ураження нирок у реконвалесцентів [181].

Продемонстровано роль неестерифікованих ненасичених жирних кислот у патофізіологічному процесі лептоспірозої інфекції. У хворих виявлено помірне підвищення сироваткової концентрації олеїнової і лінолевої кислот при одночасно-

му важливого зниженні вмісту альбуміну в сироватці, високу кореляцію між концентрацією в сироватці креатиніну чи загального білірубину і сумарним вмістом олеїнової і лінолевої кислот. Зразки сироваток від тяжкохворих на лептоспіроз пацієнтів втрачали здатність до запобігання цитотоксичному ефекту неестерифікованих ненасичених жирних кислот *in vitro*, тобто до реверсії інгібіції  $\text{Na}(+) \text{K}(+)$ -АТРази олеїновою кислотою [182].

Ураження нирок при лептоспірозі проявляється особливою формою ГНН з високою частотою поліуричних форм і наявністю гіпокаліємії [139, 183, 184]. Встановлено більшу фракційну ниркову екскрецію калію при експериментальному лептоспірозі гвінейських свинок, ніж у здорових тварин (майже вдвічі). Після блокування дистальної реабсорбції натрію фуросемідом у піддослідних тварин фракційна екскреція як  $\text{K}$ , так і  $\text{Na}$  була підвищена відносно здорових особин, а вазопресин-стимуляція транспорту води зупинена. Цей процес потенціє високий рівень альдостерону та кортизолу [139]. Гістохімічними дослідженнями доведено зниження експресії  $\text{NHE-3}$  (sodium/hydrogen exchanger isoform 3), аквапорину-1 і  $\alpha\text{-Na}(+)\text{K}(+)\text{ATP}$ -ази в клітинах проксимальних збиральних каналців [185]. Ці дані показують, що ГНН при лептоспірозі характеризується провідними тубулярними змінами секреції  $\text{K}$ , що, імовірно, зумовлено зниженням проксимальної реабсорбції  $\text{Na}$ . Крім того, нездатність до концентрації сечі зумовлена низькою осмотичною проникністю води внаслідок резистентності внутрішньої медулярної загальної протоки до вазопресину [183].

У 45 % хворих на лептоспіроз людей з олігурією або без неї виявили гіпокаліємію, але в жодній людині не було гіперкаліємії [168, 179, 184]. Іноді персистентна гіпокаліємія і метаболічний алкалоз розвивались у відновний період після ГНН [186]. Це може бути пояснено тим, що у цій стадії ще зберігаються порушення фільтраційної та реабсорбційної активності нефронів, низький кліренс продуктів катаболізму, тому продовжують зростати показники сечовини і креатиніну в крові;



уремія досягає критичного рівня, що є причиною порушень гемостазу і, можливо, летального висліду [187, 188]. Деяке посилення кровотоку в нирках при зміні олігурії на поліурію, що сприяє частковому відновленню клубочкової фільтрації, водночас може викликати ефект, аналогічний реперфузійному синдрому, з подальшою токсичною дією кисню на ішемізовану паренхіму нирок [188]. Згідно з даними літератури, уремія зменшується лише через 3–4 дні після появи поліурії [189].

Тяжчий перебіг захворювання і летальність в осіб з олігурією пов'язані не тільки з азотемією, але й з порушенням водного балансу, гіперволемією. Останню розглядають як вирішальний чинник легеневих кровотеч – у 7 із 8 померлих [184]. ГНН, спричинена лептоспірозом, призводить до втрат Na із сечею (натрійурез), зниження кліренсу креатиніну, порушення концентраційної здатності сечі. В інфікованих тварин виявлено нижчу ренальну експресію натрій/водень (Na/H) зміненої ізоформи 3 і аквапорину 2, тоді як ко-транспортер Na-K-2Cl NKCC2 був вищим. У фазі відновлення у людини і піддослідних тварин експресія аквапорину-2 підвищувалася як компенсаторний механізм. Зумовлене лептоспірозом пошкодження, яке переважало в проксимальних каналцях, було пов'язане з поліурією і натрійурезом. Встановлена дисрегуляція транспорту Na в нирках і легенях (посилений активний транспорт Na з альвеол, порушення функції легень) призводить до розвитку геморагій альвеол, набряку легень, гострого респіраторного дистрес-синдрому або їх комбінації й може асоціюватися з високою летальністю [184]. У пацієнтів з ГНН, пов'язаною з лептоспірозом, встановлено підвищення рівнів біомаркерів пошкодження ендотеліального глікокаліксу – синдекану-1 та ICAM-1 [190].

Для лептоспірозу дуже характерні міалгії, які навіть вважають патогномічними [5, 52, 118]. На думку авторів, міозит може бути спричинений інвазією збудника в скелетні м'язи або його токсинами [191, 192]. І хоча клінічно він проявляється переважно на другому тижні хвороби, за даними біопсії, активний міозит існує до 24-го дня захворювання. При цьому в

біоптаті м'язів і патогістологічному матеріалі померлих виявляли лептоспіри [193], дрібні вогнища воскоподібного некрозу м'язів живота, литкових і стегнових, цитоплазматичні вакуолі в асоціації з поліморфно-нуклеарними інфільтратами, втрату фрагментації волокон, глибокий розпад, гіаліновий некроз, зникнення поперекової посмугованості в окремих м'язових волокнах, а в навколишній клітковині периваскулярні крововиливи, набряк [9, 128, 159, 175]; у 8,1 % наших померлих визначено коагуляційний некроз литкових м'язів. Розпад м'язової тканини, а також ураження печінки призводять до підвищення активності АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази. На тлі гіпоксії виникають порушення кислотно-основного стану. Ушкодження м'язових волокон є наслідком впливу лептоспір у поєднанні з токсичною та гіпоксичною дією [194], за алкоголізму виявлено пряму кореляцію між ушкодженням скелетної мускулатури і серцевого м'яза [192], встановлено також закономірний зв'язок між інтенсивністю міалгій і рівнем міоглобіну та креатиніну в крові [195, 196]. Можна припустити, що у хворих на лептоспіроз відбувається зрив у метаболізмі та утворення азотистих речовин (креатинфосфату, креатину, креатиніну), які беруть участь у хімічних процесах, зумовлених скороченням м'язів, тобто рабдоміоліз є важливим механізмом порушення функції нирок і обміну білірубину [181]. Виражені міалгії можуть симулювати клініку гострого живота, що іноді спонукає до проведення діагностичної лапаротомії [197]. Інші автори [198] пояснюють цю ж клініку розвитком соляриту. За даними електроміографії, встановлено наявність міопатичного синдрому, що, очевидно, є наслідком інтоксикації [148].

У літературі часто описують при лептоспірозі респіраторний дистрес-синдром дорослих – ARDS [199–202]. ARDS – форма некардіогенного набряку легень, яка проявляється легеневою гіпертензією і гострою дихальною недостатністю, резистентною до оксигенотерапії [203, 204].

Припускають [205], що невідомий токсин лептоспір спричинює ураження ендотелію капілярів легень, а це веде до підвищення їх проникності, вивільнення TNF та інших цитокінів.

Судинне ураження легень є результатом імунологічних механізмів з реакцією дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції [206]. В експерименті після введення інтраперитонеально гвінейським свинкам лептоспир, виділених від хворого, в легенях виявляли численні петехії, які прогресували до великих кров'яних зливних полів [207].

Геморагічні дифузні пошкодження легень з персистуючим шоком, вірогідно, є наслідком гіперпродукції оксиду азоту альвеолярними макрофагами та депозиту імуноглобулінів в альвеолярних септах і просторах [208]. Експериментально виявлено нові аспекти патогенезу лептоспірозного пошкодження легень, які включають дисрегуляцію транспорту натрію альвеолярними епітеліальними клітинами і роль природженого імунітету в розвитку тяжкої хвороби [209]. Виражене ураження легень при лептоспірозі асоціюється з втягненням у процес інших органів і високою летальністю [210].

У хворих на лептоспіроз виявляють трахеїт і бронхіт, у тяжких випадках – вогнищеву геморагічну пневмонію. Під час епідемічного спалаху лептоспірозу в Нікарагуа (1995 р.) щонайменше 40 осіб померли від гострих легеневих кровотеч і дихальної недостатності [176, 211, 212]. Ураження легень вважають одним з 4-х важливих критеріїв несприятливого прогнозу захворювання.

При обстеженні виявляють низький тиск в легеневих капілярах, низьку системну судинну резистентність, гіпердинамічне серце [205]. Часто виникають легеневі кровотечі [213, 214] і гостра ниркова недостатність з олігурією – не тільки у зв'язку з азотемією, але й з порушенням водного балансу, гіперволемією [184]. Ураження легень при лептоспірозі вважають швидше геморагічними, ніж запальними; останні, в основному, зумовлені вторинною піогенною інфекцією [9]. Експериментально доведено, що за геморагічні прояви лептоспірозу відповідає токсичний фактор збудника (характерне ураження ендотелію, а іноді – й епітелію капілярів легень з утворенням у них пухирів за незначної кількості лептоспир у легеневій тканині) [215].

У легенях померлих нерідко знаходять інфільтрати, пов'язані з вогнищами крововиливів, геморагічні інфаркти [216], дифузні петехії, фокальні геморагічні ураження, в основному нижніх часток [206]. Пошкодження судинної стінки з підвищенням її проникності призводить до інтерстиційного набряку і виходу плазми, еритроцитів і фібрину в просвіт альвеол, що, поряд з дрібними вогнищами ателектазу, утворює морфологічну картину «шокової» легені, яка проявляється в клініці синдромом дихальної недостатності за рестриктивним, рідше – за обструктивним типом. Вогнищевий ателектаз, порушення мікроциркуляції, масивні відкладення фібрину в альвеолах, які виявлені на секції, можуть імітувати вогнища запалення, що помилково рентгенологічно оцінюються як пневмонія. Хоча ураження органів дихання виявлено у 83,3 % померлих від іктерогеморагічного лептоспірозу, вогнищева пневмонія мала місце лише в 13,3 %, переважно наприкінці другого та на третьому тижнях хвороби [157]. У групі хворих на лептоспіроз, в яких причиною смерті була поліорганна недостатність, пневмонія виявлена у 20 %, а як безпосередня причина смерті – у 4,9 % (двобічна зливна геморагічна) [160]. Імуногістохімічно – позитивний тест на лептоспірозний антиген з непрямою кореляцією між його відкладанням у судинному ендотелії легень та інтенсивністю пошкодження [217].

ARDS розглядають як складову частину реакції Яриша–Геркстеймера (JHR) [10, 205]. Остання описана вперше як реакція на введення антибіотиків при різних бактерійних, протозойних і вірусних інфекціях. Більшість клінічних і фізіологічних відхилень при цьому подібна до бактерійного ендотоксिनного шоку [10]. Можливий механізм розвитку JHR полягає в тому, що ендотоксин збудника, подібний до ліпополісахариду, спричинює продукцію мононуклеарними клітинами цитокінів – TNF та IL-1; імовірна участь в гострофазовій відповіді також IL-6 і IL-8. Встановлено підвищений фагоцитоз, активацію різних білкових медіаторів запалення, включаючи систему комплементу [218, 219], підтверджено септицемію та ендотоксемію. Проте високий рівень TNF відзначений і за відсутності JHR [220].

У хворих на лептоспіроз JHR описана з різною частотою – від 2,6 до 83,3 % [40, 180, 221–223]. Незважаючи на можливість розвитку JHR і тяжкість її перебігу, більшість авторів [10, 218] вважає, що JHR не повинна бути приводом для відмови від антимікробного лікування потенційно тяжкої лептоспірозої інфекції.

Один із провідних синдромів при лептоспірози – геморагічний. Специфічними ускладненнями вважають кровотечі та крововиливи у внутрішні органи, шкіру, слизові оболонки [128]. Розвиток геморагічного синдрому зумовлений, імовірно, двома причинами: токсичним ураженням стінки судин і коагулопатією споживання (тромбогеморагічним синдромом), коли порушується динамічна рівновага між коагуляційними, антикоагуляційними та фібринолітичними факторами [13, 140]. Морфологічним доказом цього є виявлення в капілярах нирок і легень фібринових тромбів [141]. Летальні наслідки зумовлені поєднанням масивних повторних кровотеч, крововиливів у життєво важливі органи, гострої нирково-печінкової та серцево-судинної недостатності [157].

Вже при середньотяжких формах лептоспірозу є тенденція до гіперкоагуляції: в плазмі визначаються продукти деградації фібриногену, розчинний фібрин. Присутність їх у крові короткочасна, проте свідчить про розвиток ДВЗ-синдрому. Підвищуються ступінь тромботесту і толерантність плазми до гепарину, приєднуються гіперфібриногенемія з пригніченням фібринолітичної активності крові, тромбоцитопенія (тобто помірна гіперкоагуляція з утворенням згустків, які легко лізуються, і помірно вираженим споживанням факторів згортання). При тяжких формах розвивається II, потім III стадія ДВЗ-синдрому з коагулопатією споживання. Остання проявляється пролонгуванням протромбінового часу, активацією парціального тромбопластинового часу, прокоагулянтною активністю, зниженням рівня антикоагулянтних маркерів (протеїну С, антитромбіну) і збільшенням (анти-)фібринолітичної активності (комплексу плазмін-антиплазмін, інгібітора-1 активатора плазміногену). Ці зміни були більш виражені у пацієнтів, які згодом померли

[224]. Простежується чіткий зв'язок між розвитком ДВЗ-синдрому і динамікою порушення функції нирок. ДВЗ-синдром є одною з найважливіших ланок патогенезу, які відповідають за розвиток поліорганної недостатності [225].

При лептоспірозі нерідко виявляють тромбоцитопенію, яка розвивається внаслідок активації кров'яних пластинок ураженим ендотелієм судин і проявляється дисемінованою внутрішньосудинною коагулопатією. Проте вважають, що тромбоцитопенія може бути пов'язана з деструкцією пластинок, зумовленою імунними механізмами [226], про що свідчить високий титр поверхневих імуноглобулінів і С3d, їх відповідь на введення глюкокортикоїдів. Причинної залежності між ДВЗ-синдромом і тромбоцитопенією при цьому захворюванні не виявлено, проте встановлено зв'язок останньої з розвитком ГНН [180]. Тромбоцитопенія також корелює з виснаженням вмісту відновленого глютатіону та підвищенням концентрації сироваткового креатиніну [227]. Одним з можливих механізмів тромбоцитопенії при лептоспірозі, яка асоційована з гіперферитинемією та гіпертригліцеридемією, вважають гемофагоцитоз, причому цитологічне дослідження кісткового мозку виявляє надлішок мегакаріоцитів [228].

Описано тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру [229, 230], при якій порушення коагуляції мінімальні, а гістологічно виявлено гранулярні гіалінові тромби в дрібних судинах, що не характерно для ДВЗ-синдрому. При лептоспірозі встановлено також внутрішньосудинний гемоліз, який деякі автори [231] вважають одною з причин анемії, що розвивається.

В експерименті на хом'яках, інфікованих *L. interrogans*, serovar pomona, встановлено активацію метаболізму заліза, що проявляється профілем сироватки за гемолітичним зразком, із секвестрацією заліза з тканин, якщо інфекція мала тенденцію до хронізації [232].

Значні зміни у хворих на лептоспіроз виявляються з боку серцево-судинної системи [5, 118]. Інструментальні дослідження (ЕКГ, балістокардіографія, реогепатографія) свідчать про зниження функціональної скоротливості міокарда,

гіподинамію, міокардіодистрофію, серцеву недостатність [128, 233]. Зміни ЕКГ виявляються у фазі початкової септицемії [234]. Ураження міокарда в розпал лептоспірозу пов'язують з рабдоміолізом [93]. Часто, особливо при вираженому токсикозі, помітно знижується артеріальний тиск крові внаслідок пониження тону прекапілярних артерій, у будь-який період хвороби може виникнути колаптоїдний стан [5]. На противагу змінам ЕКГ, клінічні ознаки серцевої недостатності при лептоспірозі відносно рідкі – у 9–39 % хворих [235, 236]. Тяжкі форми серцевої недостатності з кардіогенним шоком спричинені фокальними геморагіями в міокарді [235]. Перикардит виникає винятково рідко [192, 237, 238].

Серцеві порушення при лептоспірозі потенційно тяжкі і можуть спричиняти високу смертність [236, 239]. На секційному матеріалі ураження міокарда проявлялося білково-жировою дистрофією міокардіоцитів, описані вогнищевий інтерстиційний міокардит (за нашими даними, в 29 % померлих, за іншими – у 50–100 %) [118, 240, 241], у поодиноких випадках – пристінковий виразковий ендокардит з наявністю збудника у вогнищі ураження, інфарктоподібні некрози в серцевому м'язі з крововиливом і фібринозним перикардитом [118], в одного хворого описано уремичний перикардит. Ураження міокарда при лептоспірозі переважно вогнищеве, триває більше 12 міс. Артеріальна гіпертонія, яка формується у 19,8 % реконвалесцентів, має нирковий генез [93].

У хворих на лептоспіроз як ускладнення описано панкреатит з відповідною клінічною картиною та гіперамілаземією [242]. Діагноз було підтверджено методом сонографії (гострий панкреатит) [243], у померлих – гістологічно (набряк, помірні запальні лімфоцитарні інфільтрати, геморагії, повнокров'я, гострий панкреонекроз, кальцифікати) [95, 180, 243]. В усіх 13 фатальних випадках лептоспірозу панкреатит розвинувся на тлі гострої ниркової недостатності; у більшості головною причиною смерті була гостра респіраторна недостатність, спричинена легеневою кровотечею [95]. Проте автори звертають увагу на те, що нерідко підвищення рівня сироваткової аміла-

зи може бути пов'язане з ренальною недостатністю. В описаному випадку лептоспірозу, ускладненого панкреатитом і міокардитом, обговорюється роль Toll like рецепторів у такому системному процесі [244].

Як рідкісне ускладнення описана повна недостатність передньої частки гіпофіза (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність) з вторинним гіпогонадизмом у чоловіка через 2 міс. після одужання від лептоспірозу [245]. Автори припускають можливість безпосередньої атаки гіпофіза збудником або розвиток гіпофізарної недостатності внаслідок тяжкої інфекції.

Для лептоспірозу характерні зміни з боку центральної нервової системи – інтоксикація, синдром менінгізму або менінгіту (частіше при захворюваннях, які спричинені збудниками серогруп *Grippotyphosa* і *Pomona*) [246, 247]. Основні синдроми ураження нервової системи – загально мозковий (80 %), менінгеальний (45 %), енцефалітний (7 %) на фоні менінгеального. У лікворі визначається переважно лімфоцитарний, нерідко з геморагічним компонентом, плеоцитоз. Морфологічно (за секційними даними 75 померлих) виявлено тяжкі розлади в системі мікроциркуляції з ураженням усіх трьох ланок (порушення цілісності судинної стінки, внутрішньосудинне згортання крові з тромбозом, плазмо- і геморагіями). Це сприяє розвитку набряку-набухання тканини мозку і зростаючої альтерації нейронів [157].

Периферичні нейропатії не є звичайними для даної хвороби, проте описані випадки мононевриту *multiplex* [248, 249], в основі якого є мультифокальне аксональне ураження внаслідок васкуліту. Повідомлено про інтрацеребральну гематому з розвитком геміпарезу, коми і летальним завершенням у хворого з підтвердженим діагнозом лептоспірозу, а також про субарахноїдальний крововилив [250].

Існує припущення, що лептоспіри можуть симулювати лейкомоїдний синдром і/чи лейкемію або й стати їх причиною [251].

У патогенезі тяжких, особливо ускладнених, форм лептоспірозу займають важливе місце й процеси вільнорадикаль-



ного окиснення, які є однією з причин розвитку оксидантного стресу і деструктивних процесів у різних органах і тканинах [252]. В останні роки у хворих на лептоспіроз встановлено закономірне посилення процесів перекисного окиснення ліпідів мембран і зменшення антиокиснювальної активності плазми крові (підвищення вмісту малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) у періоді розпалу хвороби майже в 3 рази, різке зниження антиоксидантного захисту організму – супероксиддисмутази (СОД) – в 1,4 разу) [148], які відповідають тяжкості перебігу, наявним ускладненням і періоду хвороби. Дисбаланс у системі перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту має патогенетичне значення в розвитку таких ускладнень, як ІТШ, ГНПН, масивний геморагічний синдром, які можуть визначати несприятливий перебіг інфекції [253, 254], а також вважають одною з причин виникнення анемії та тромбоцитопенії при лептоспірозі [217, 231], хоча й надають більшого значення внутрішньосудинному гемолізу [231].

Характерним для лептоспірозу вважають ураження очей – увеїт, іридоцикліт, хоріоретиніт [9, 255], частота їх коливається в дуже широких межах – від 2 до 90 % [256].

Відзначені також сезонні особливості перебігу хвороби – тяжчий перебіг у зимово-весняний період, що пояснюють зниженням реактивності організму в цю пору року, особливостями харчування, гіповітамінозом [257].

Висловлено припущення, що розвиток патологічного процесу при лептоспірозі пов'язаний не тільки з біологічними властивостями самого збудника, а й зі змінами мікробного біоценозу кишок. Вперше проведене бактеріологічне дослідження копрокультури хворих на лептоспіроз із супутньою патологією (гіпо- та гіпертиреоз, цукровий діабет, хронічний алкоголізм) засвідчило певний ступінь дисбіозу як у розпал захворювання, так і в реконвалесценції. Виявлено дефіцит біфідофлори в поєднанні з порушеннями кількості та властивостей аеробної мікрофлори – заселення кишок умовно-патогенними бактеріями (протей, клібсієла, ентеробактер,

цитробактер та їх асоціації), поява ешерихій зі слабкими ферментативними властивостями, гемолітичних кишкових паличок тощо [148]. Посиленню дисбактеріозу в кишках сприяло також призначення антибіотиків, глюкокортикоїдів. Дисбактеріоз встановлено майже у половини обстежених протягом місяця після одужання, а у 14,5 % – навіть через 6 міс.

## **ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА ТЕПЛОВОЇ КАРТИНИ ТІЛА І КРОВОТОКУ У ХВОРИХ**

Суттєве значення в патогенезі багатьох хвороб має стан кровотоку – периферичного, органного, мікроциркуляції. Однак досліджень з цього питання при лептоспірозі у доступній літературі мало.

Для вивчення кровотоку в клініці у теперішній час застосовують деякі інструментальні методи – серед них термографію, яка реєструє інфрачервоне випромінювання шкіри; дослідження реологічних властивостей крові; електроплетизмографію, або реографію, що відображає зміни електричної опірності тканин організму струму високої частоти; доплерографію, де замість електричного сигналу використовується ультразвук.

### **Термографічні зміни**

Вимірювання температури – найстаріший і найбільш часто застосовуваний діагностичний захід. Метод термографії – неінвазивний, безболісний і безпечний – дозволяє на основі інфрачервоного випромінювання визначити температуру поверхні тіла не лише в одній точці, а й одночасно в різних місцях і на відстані, фізіологічні умови в органах і тканинах [258, 259]. Перевагою застосування інфрачервоної термографії є й можливість скринінгу великого числа людей, що дозволяє використання її для діагностики деяких інфекцій і опосередковано – для їх профілактики (наприклад, під час епідемії грипу серед пасажирів міжнародного аеропорту) [260].

Температура людського тіла вища від температури навколишнього середовища, тому тіло виділяє тепло, в основному у вигляді інфрачервоного випромінювання. Утворювана в організмі енергія необхідна для підтримання постійної темпе-

ратури тіла, що є однією з умов збереження гомеостазу. При збільшенні теплопродукції на 10 % температура тіла зростає на 1 °С.

У здорових клітинах тепло утворюється від обміну речовин. Під час аеробного дихання розпад 1 молекули глюкози приводить до утворення 36 молекул АТФ з 1480 кДж залишкової енергії. Анаеробний гліколіз менш продуктивний – з 1 молекули глюкози утворюється лише 2 молекули АТФ, вільного тепла залишається 260 кДж [261].

У запальному вогнищі внаслідок дії несприятливих факторів (ацидоз, підвищення проникності мембран і т. ін.) відбувається вихід іонів калію з клітин й проникнення в них іонів натрію та води. Це призводить до набухання мітохондрій, роз'єднання процесів дихання і фосфорилування, внаслідок чого знижується утворення енергетичних сполук, і енергія протонного потенціалу переходить у теплоту, через що у місці запалення температура підвищується.

Стабільність температури всередині організму досягається завдяки виділенню утворюваного тепла в навколишнє середовище, як тільки воно починає перевищувати певний рівень [261]. Більшість тепла виділяється шкірою. Різні механізми теплопередачі з шкіри у довкілля при кімнатній температурі беруть участь у такому співвідношенні між випромінюванням, випаровуванням і провідністю – 1:0,3:0,1, тобто переважна більшість тепла передається випромінюванням. Тепло до поверхні шкіри досягає з глибини 2 см, більш глибокі процеси можуть впливати через прямі судинні або нейрогуморальні зв'язки, які регулюють мікроциркуляцію в шкірі.

При патологічних станах на шкірі з'являються «гарячі» або «холодні» зони. Оскільки розподіл тепла в організмі перш за все здійснює кров, вони частіше зумовлені відповідним посиленням або ослабленням кровопостачання (змінюючи швидкості і об'єму циркулюючої крові, розширенням або звуженням і навіть закупоркою кровоносних судин). Такі зміни виникають як за рахунок магістральних судин, так і мікроциркуляторного русла, що дозволяє використати інфрачервону термографію

для детекції мікроангіопатії [262]. Паралельно порушується інтенсивність місцевих обмінних процесів, що веде до зміни теплопродукції і тепловіддачі. У формуванні теплової картини шкіри певне значення можуть мати зони Захар'їна–Геда.

Суттєвий вплив на температуру шкіри мають стать, вік, ступінь розвитку підшкірно-жирової клітковини, активність ендокринних залоз та інші чинники [263].

Інфрачервона термографія є способом безконтактної дистанційної реєстрації зображення шкірних покривів організму людини за його власним спонтанним інфрачервоним випромінюванням, яке зумовлене процесами теплопродукції та радіаційної тепловіддачі тканин. Характеристики і переваги методу такі: абсолютна безпека, відсутність протипоказань до застосування, екологічна чистота, швидкість досліджень, висока розрізняльна здатність, що забезпечує точну топічну діагностику вогнищ запалення, некрозу, новоутворень та інших локальних проявів (мінімальний перепад температур, що реєструється, між двома точками на відстані 1 мм – 0,1 °С), можливість одночасного обстеження практично всіх органів і систем [264].

Термографічний метод обстеження володіє великими діагностичними можливостями і є високоінформативним. Термограма (ТГ) подає якісну температурну карту шкіри; теплове зображення органа відповідає його анатомічній формі і його температурі.

Вже перші спостереження показали, що термографія може дати цінні дані для диференційної діагностики інфекційних хвороб і контролю за їх перебігом. У нашій клініці вперше вивчена термографічна семіотика ГРВІ, дизентерії, бешихи, оперізувального герпесу. Особливий інтерес становлять дані, отримані у хворих на вірусні гепатити [263, 265]. При цьому виділено 4 основних типи термограм залежно від розташування і форми вогнищ гіпертермії у підребер'ях і надчеревній ділянці. Встановлено також, що тепловий малюнок передньої черевної стінки у хворих на вірусні гепатити не залежав від наявності й інтенсивності жовтяниці. За допомогою методу

термографії можна було своєчасно діагностувати ускладнення вірусного гепатиту холециститом і панкреатитом, оскільки термографічні ознаки передували появі клінічної симптоматики.

Описано термографічну симптоматику гострого пієлонефриту, коли в хворих на ТГ задньої поверхні тулуба (рідше на ТГ живота) спостерігається значна термоасиметрія; гіпо- і гіпертермічні реакції реєструються приблизно з однаковою частотою.

Термографічне обстеження проведено 78 хворим на лептоспіроз, з них у 50 був тяжкий перебіг хвороби, у 28 – середньої тяжкості. У 76 пацієнтів діагноз підтверджено лабораторно (у 61 збудниками були лептоспіри серогрупи *Icterohaemorrhagiae*, в 11 – *Grippytyphosa*, у 4 – *Hebdomadis*), у 2 хворих діагноз лептоспірозу ґрунтувався лише на клініко-епідеміологічних даних.

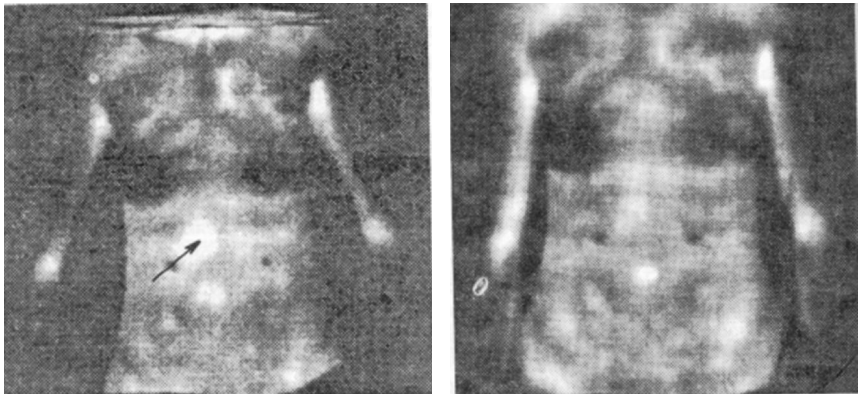
У здорової людини термографічний малюнок живота складається із розпливчастих асиметричних плям різних розмірів і форми, які відрізняються за яскравістю, що свідчить про різну радіаційну температуру. Перепад температур у симетричних точках не перевищує 0,5 °С. У молодих людей малюнок більш монотонний, ніж в осіб похилого віку.

Термографічне обстеження хворих на лептоспіроз [37] виявило значні порушення теплового малюнка шкіри живота і кінцівок (часто асиметричні), які більш виражені при тяжкому перебігу хвороби. У гострому періоді захворювання у 82,6 % хворих з тяжким перебігом виявляли розігрів в епігастрії і правому підребер'ї, іноді – симетрично в обох підребер'ях з різницею температур 0,7–2,4 °С, як правило, у вигляді чітких вогнищ (одного чи двох) середньої і слабкої інтенсивності – незалежно від наявності жовтяниці й ступеня гіпербілірубінемії. У деяких хворих інтенсивність інфрачервоного випромінювання в епігастрії була вищою, ніж у підребер'ях. При середньотяжкому перебігу лептоспірозу в гострий період у 77,8 % хворих виявлено вогнища гіпертермії різної інтенсивності в правому підребер'ї (коливання  $\Delta T$  від 0,6 до 2,2 °С). Ці

термографічні ознаки відповідали I–III типам змін теплового малюнка шкіри живота [265] і свідчили про запальний процес у печінці і, можливо, про реактивний холецистит і панкреатит, які часто виявляються при УЗД у таких хворих (рис. 10).

У період ранньої реконвалесценції при повторному обстеженні (на 20-й і 38-й дні хвороби) ці «теплі» вогнища в проекції правої частки печінки у 25 % хворих ще зберігались, але інтенсивність їх зменшувалась ( $\Delta T$  1,5 °C); у 3 пацієнтів із тяжким перебігом недуги виявлено свіжі вогнища розігріву з перепадом температур 0,8–1,7 °C; при середньотяжкому перебігу в одного хворого вогнище гіпертермії в період реконвалесценції (на 14-й день хвороби) збереглося, але інтенсивність його зменшилась ( $\Delta T$  0,5 °C), у двох – виявлено вперше в період реконвалесценції до 3 міс. ( $\Delta T$  0,8–1,5 °C). У гострому періоді хвороби  $\Delta T$  не залежав від тяжкості перебігу лептоспірозу, у реконвалесценції – наближався до нормального майже у всіх хворих із середньотяжким перебігом.

Відзначено тенденцію до зменшення температурного градієнта з  $(0,81 \pm 0,07)$  до  $(0,62 \pm 0,10)$  °C ( $p > 0,05$ ) і зниження частоти



а

б

Рис. 10. Термограма живота хворої В., 63 роки: а – період розпалу лептоспірозу (у проекції лівої частки печінки чітке вогнище гіпертермії середньої інтенсивності,  $\Delta T$  1,8 °C); б – реконвалесценція (35-й день хвороби – тепловий малюнок шкіри передньої черевної стінки нормалізувався).

патологічних знахідок (до 47,6 % при тяжкому і 33,3 % – при середньотяжкому перебігу), хоча в ряді випадків свіжі вогнища гіпертермії виявлено саме в цей період. При середньотяжкому перебігу хвороби термографічні зміни виявлялися рідше і були слабші ( $\Delta T$  0,7–1,5 °C), однак іноді вперше з'являлися саме в період ранньої реконвалесценції.

Запальний процес у печінці у більшості хворих на лептоспіроз підтвердили також інші дослідники у пізніших публікаціях [156], проте протягом двох тижнів майже в усіх пацієнтів ними відзначена позитивна динаміка.

Наші спостереження підтверджують думку деяких авторів, які розглядають лептоспіроз як захворювання з пролонгованим ускладненим перебігом [92, 266]. Вони спостерігали формування хронічного гепатиту не менше ніж у третини хворих протягом року після перенесеного лептоспірозу і вважають, що останній сприяє активації ендогенних вогнищ інфекції з розвитком і/або загостренням захворювань жовчовивідних шляхів і підшлункової залози.

Незважаючи на те, що при лептоспірозі провідну роль відіграє ураження нирок, тепловий малюнок спини, незалежно від тяжкості і періоду хвороби, не змінювався, тобто термографічно патологічний процес у нирках не виявлявся («німа» зона), хоча клінічно він був практично у всіх хворих. На термограмах спини у хворих зрідка визначалися вогнища гіпертермії в проекції нирок, але перепад температур не перевищував фізіологічну норму. Мабуть, це можна пояснити тим, що при лептоспірозі в нирках переважають не запальні, а альтеративні процеси – дистрофія і некроз каналців [267].

Симетричні ділянки верхніх і нижніх кінцівок у здорових осіб на термограмі мають однакову температуру, світлий рівномірний фон з чіткими контурами, що переходить на кисть, стопу і пальці, без помітних змін його інтенсивності. Оскільки проксимальні відділи кінцівок краще постачаються кров'ю, на термограмі вони виглядають «теплішими», порівняно з пальцями. У той же час «холодніші» зони – кисть, стопа і пальці, як правило, контуруються повністю.



Порушення теплового малюнка шкіри кінцівок при лептоспірозі описані вперше. Термографічне обстеження хворих виявило серйозні порушення теплового малюнка шкіри кінцівок (табл. 11).

*Таблиця 11*

**Частота різних теплових малюнків шкіри кінцівок хворих на лептоспіроз, %**

Характер термографічних змін	Перебіг хвороби			
	тяжкий		середньої тяжкості	
	розпал хвороби	реконвалесценція	розпал хвороби	реконвалесценція
Верхні кінцівки без змін	40,0	—	—	10,0
термоасиметрія	—	7,7	—	10,0
термоампутація:				
фаланг	20,0	7,7	—	20,0
пальців	20,0	46,1	100,0	60,0
кисті	—	30,8	—	—
передпліччя	20,0	7,7	—	—
Нижні кінцівки без змін	33,3	15,6	8,7	21,4
термоасиметрія	28,5	3,1	12,5	7,1
термоампутація:				
пальців	19,0	18,7	25,0	14,3
ступнів	14,3	28,1	31,2	35,8
нижньої третини гомілки	4,9	34,5	6,3	21,4
середньої третини гомілки	—	—	6,3	—

Зміни стосувалися як верхніх, так і нижніх кінцівок і були більш виражені при тяжкому перебігу лептоспірозу. Термографічні зміни проявлялися зниженням випромінювання тепла в дистальних відділах, термоасиметрією і навіть термоампутацією на різних рівнях – окремих фаланг або пальців, кистей, стоп і навіть передпліччя чи гомілки (нижня, середня третина). Температурний градієнт верхня третина гомілки – стопа в гострому періоді хвороби становив при тяжкому перебігу ( $2,86 \pm 0,54$ ) °С, при середньотяжкому – ( $3,40 \pm 0,68$ ) °С.

У здорових осіб цей показник, за даними різних авторів, коливається у межах 2–4 °С [268, 269]. За нашими даними, термоампутація на рівні пальців стоп реєструвалась навіть при  $\Delta T$  1,4–1,7 °С.

При тяжкому перебігу лептоспірозу вже в гострий період у 60 % пацієнтів виявлено термоампутацію не лише окремих фаланг або пальців рук, а й передпліччя (до рівня ліктя). Нормальний тепловий малюнок нижніх кінцівок зберігався в цей час у третини хворих. У 28,5 % пацієнтів реєструвалася термоасиметрія, що свідчило про зниження кровонаповнення однієї з гомілок, в інших – термоампутація на різних рівнях – пальців, стоп, нижньої третини гомілок. У період реконвалесценції відзначалось подальше погіршення термографічної картини – при тяжкому перебігу вже у 81,3 % хворих мала місце термоампутація стоп і нижньої третини гомілок проти 38,2 % – у гострий період ( $p < 0,001$ ), при середньотяжкому – залишилось на попередньому рівні;  $\Delta T$  збільшився до  $(3,66 \pm 0,52)$  °С, перепад температур більше 2 °С зареєстровано у 72,2 % хворих проти 46,6 % у гострому періоді ( $p < 0,05$ ). У половини хворих, за даними повторного термографічного обстеження, яке проводилося не тільки перед виписуванням із стаціонару, а й через 7–10 міс., вказані зміни не лише не зникали, але й посилювались. Ці хворі скаржились на біль в ногах, який посилювався при тривалому стоянні й ходьбі. Такі зміни свідчать про поглиблення порушень мікроциркуляції і потребують подальшого спостереження за реконвалесцентами та корекції виявлених порушень.

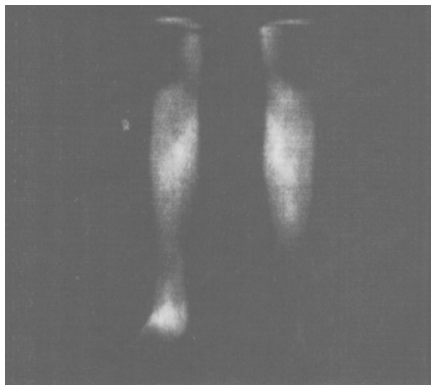
Привертає увагу асиметрія порушень теплового малюнка шкіри кінцівок у хворих на лептоспіроз, тоді як у здорових симетричні ділянки мають однакову температуру [268]. Недостатність кровонаповнення кінцевих відділів артеріальної системи кінцівок (порушення мікроциркуляції), наприклад, при діабетичній мікроангіопатії, проявляється на ТГ симетричним обривом свічення на рівні пальців стоп і вище [268, 269]. Ці термографічні зміни, ймовірно, зумовлені розладами периферичного кровообігу і виявляються як у розпал хвороби, так і в період реконвалесценції, іноді протягом кількох місяців.

При середньотяжкому перебігу лептоспірозу в гострому періоді зміни на ТГ проявлялися зниженням випромінювання тепла в дистальних відділах верхніх кінцівок і термоампутацією окремих пальців. У період реконвалесценції зміни були більш вираженими: нормальний тепловий малюнок рук виявлено лише у 10 % пацієнтів, зниження кровонаповнення кисті – у 10 %, у решти – термоампутацію як окремих дистальних і середніх фаланг, так і всіх пальців (80 %).

За даними ТГ, кровопостачання нижніх кінцівок у гострому періоді лептоспірозу залишалось нормальним у 18,7 % хворих, в інших – відзначалася термоасиметрія або, частіше, термоампутація пальців, ступнів і навіть нижньої і середньої третини гомілок. У період реконвалесценції вказані зміни відзначались частіше – уже у половини хворих мала місце термоампутація ступнів і нижньої третини гомілок (57,2 проти 43,8 % в гострому періоді).

Різниця температур між верхньою третиною гомілки і стопою у гострому періоді лептоспірозу при тяжкому перебігу складала  $(2,86 \pm 0,54) ^\circ\text{C}$  (з коливаннями від 0,3 до 6,5  $^\circ\text{C}$ ), при середньотяжкому перебігу вона була ще більшою –  $(3,40 \pm 0,68) ^\circ\text{C}$  (від 0,1 до 7,9  $^\circ\text{C}$ ), при цьому термоампутація на рівні пальців стоп рееструвалася навіть при  $\Delta T$  1,4–1,7  $^\circ\text{C}$ .  $\Delta T$  перевищував 2  $^\circ\text{C}$  у 53,5 % тяжкохворих і 60 % – при середньотяжкому перебігу. У періоді реконвалесценції середній  $\Delta T$  виявився ще вищим –  $(3,66 \pm 0,52)$  і  $(3,66 \pm 0,76) ^\circ\text{C}$ ; частота  $\Delta T > 2 ^\circ\text{C}$  при тяжкому перебігу хвороби зросла до 72,2 % ( $p < 0,05$ ), при середньотяжкому – дещо знизилась (50 %), що підтверджувало погіршення термографічної картини. Виражена асиметрія порушень кровотоку в нижніх кінцівках у хворих на лептоспіроз (рис. 11).

Серйозні порушення кровообігу в нижніх кінцівках мали місце і при середньотяжкому перебігу лептоспірозу. Наприклад, у хворого з безжовтяничною формою хвороби (РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* 1:800) через 4 міс. реконвалесценції у зв'язку з болями в ногах при термографічному обстеженні виявлено термоампутацію нижніх третин обох гомілок.



*Рис. 11.* Термограма нижніх кінцівок хворого Б., 30 років (лептоспіроз, Icterohaemorrhagiae, жовтянична форма, тяжкий перебіг, ускладнений гострою нирковою недостатністю і лівобічною тотальною пневмонією); період реконвалесценції, 43-й день хвороби – термоампутація стопи зліва і нижньої третини гомілки справа.

Виявлені на ТГ зміни у вигляді термоампутацій окремих пальців рук і ніг і навіть передпліч та гомілок відзначалися у хворих незалежно від їх віку, статі, а також серовару збудника, що спричинив лептоспіроз.

### Гемореологічні розлади

Серед внутрішньосудинних патологічних порушень мікроциркуляції на одне з перших місць слід поставити гемореологічні розлади.

З реологічних позицій, кровотік – це не тільки рух крові відносно судинної стінки, але й складне переміщення різних шарів крові, а також окремих її клітин, при якому один шар внаслідок зчеплення молекул спричинює опір другому. Експериментально показано, що саме ці два процеси визначають рідинно-динамічні властивості крові та її суспензійну стабільність.

Важлива роль при цьому належить еритроцитам – їх еластичності, здатності до деформації, агрегаційній активності, що пов'язано зі станом і хімічним складом мембрани, осмотичною резистентністю і т. ін. Здатність еритроцитів до зміни форми дозволяє їм проходити через вузькі капіляри. Негативний заряд еритроцитів, який визначається наявністю карбоксильних груп сіалової кислоти, відштовхує їх одного від іншого на відстань 20 нм із силою  $0,01 \text{ Н/м}^2$ . Для його подолання достат-

ньо створити швидкість зсуву крові  $1 \text{ с}^{-1}$ . Отож, процесу агрегації еритроцитів передують їх зближення на відстань менше 25 нм під впливом гідродинамічних сил, з наступною адсорбцією на їх поверхні фібриногену та інших високомолекулярних білків і формуванням міжклітинних містків. Об'єктивний критерій міцності агрегатів еритроцитів – показник швидкості зсуву крові; у нормі для підтримки суспензійної стабільності крові потрібна його величина всього  $1,5 \text{ дин/см}^2$ , при диспротеїнеміях і мембранних порушеннях в еритроцитах – більша на 2–3 порядки. Мають значення плазмовий фактор – концентрація в плазмі речовин, які здатні посилювати агрегаційну функцію клітин крові (фібриноген і продукти його деградації, IgM,  $\alpha$ -макроглобулін та ін.), а також ендотеліально-судинний фактор, що характеризує геометрію судинного ложа і функціональну здатність ендотелію [270].

Зміни реологічних властивостей крові корелюють з порушеннями в системі мікроциркуляції, особливо у внутрішньосудинній ланці, і зі станом системи гомеостазу [271].

Внутрішньовенне введення високомолекулярних речовин (токсинів, серотоніну) супроводжується розвитком сладжу. Із збільшенням числа та розмірів агрегатів росте швидкість їх осідання у крові та сповільнення кровообігу в дрібних судинах; при цьому виникає закупорка термінальних артеріол та капілярів і в них припиняється кровоплин [272, 273].

Токсини ущільнюють стінку еритроцитів, що є причиною зниження їхньої здатності деформуватись. Оскільки ця властивість еритроцитів має вирішальний вплив на в'язкість крові, то при бактерійному токсикозі остання суттєво зростає. На деформованість, агрегацію і прилипання клітин крові впливають також цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) і бактерійні токсини (LPS, стафілококовий ентеротоксин B) [274]. Деформованість еритроцитів також може бути модульована активністю нітриту оксиду синтази, однак оксидативний стрес може ефективно пригнічувати продукцію оксиду азоту [275]. Проте не всі дослідники виявили кореляції між оксидативним стресом і деформованістю чи агрегацією еритроцитів [276]. Найгірший

вплив на реологічні характеристики крові справляє ступінь гіпоксії [277]. Мікрovasкулярний кровотік детермінований локальною судинною резистентністю і гемореологічними факторами – в'язкістю крові, здатністю еритроцитів деформуватися, їх агрегацією [278].

Встановлено кореляцію гемореологічних розладів при ряді інфекцій з тяжкістю стану хворого, що, ймовірно, пов'язано з інтоксикацією, ступенем ексикозу (кишкові інфекції, кліщовий висипний тиф). Реологічні властивості крові при лептоспірозі раніше не досліджувались.

Нами [37] обстежено 42 хворих на лептоспіроз, серед них чоловіків було 23, жінок – 19. Тяжкий перебіг хвороби був у 22 осіб, середньотяжкий – у 20. Обстеження проводилося двічі – у перші 2–3 дні після госпіталізації і в період ранньої реконвалесценції (перед виписуванням зі стаціонару).

У гострому періоді лептоспірозу суттєво знижувався індекс деформованості еритроцитів – до  $0,18 \pm 0,02$  при тяжкому перебігу і  $0,27 \pm 0,06$  – при середньотяжкому (у здорових –  $0,46 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05 - 0,001$ ) (табл. 12).

Зростання жорсткості оболонки і пов'язане з цим зменшення здатності еритроцитів до деформації затрудняють їх переміщення по судинах. У той же час, незважаючи на зменшення середніх розмірів агрегатів, відмічено зростання агрегації еритроцитів, про що свідчать тенденція до збільшення показника агрегації (до  $1,83 \pm 0,19$  при  $1,41 \pm 0,32$  в контролі у здорових;  $p > 0,05$ ) і зменшення відсотка неагрегованих еритроцитів (відповідно за тяжкістю  $26,6 \pm 3,6$  і  $25,0 \pm 2,9$ ; у здорових –  $43,4 \pm 6,5$ ;  $p < 0,05 - 0,01$ ). Підвищення агрегації також сприяє сповільненню кровотоку і створює умови для порушення кровопостачання органів і тканин. При середньотяжкому перебігу в розпал хвороби гемореологічні зміни були аналогічними, хоча і менш вираженими.

У період ранньої реконвалесценції при тяжкому перебігу хвороби всі гемореологічні показники ще погіршувались, при середньотяжкому – вони суттєво не відрізнялись від контрольних (у здорових).

Таблиця 12

**Гемореологічні показники у хворих на лептоспіроз (M±m)**

Перебіг хвороби	Індекс деформованості еритроцитів	Динамічний показник в'язкості плазми, мПа×с	Агрегація еритроцитів		
			показник	середній розмір агрегату	% неагерованих еритроцитів
Тяжкий (n=22) при госпіталізації перед виписуванням	0,18±0,02* 0,11±0,06*	2,45±0,09 2,42±0,11	1,83±0,19 2,28±0,21*	1,9±0,3* 3,2±0,5**	26,6±3,6* 16,1±2,4*,**
Середньої тяжкості (n=20) при госпіталізації перед виписуванням	0,27±0,06* 0,23±0,06*	2,53±0,16 2,15±0,09	1,83±0,18 1,94±0,38	1,7±0,3* 1,7±0,3*	25,0±2,9* 29,5±4,2
Контроль (здорові, n=30)	0,46±0,06	2,32±0,30	1,41±0,32	4,0±1,0	43,4±6,5

**Примітки:** \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими особами; \*\* – порівняно з даними при госпіталізації.

Жовтяниця є додатковим фактором, який порушує реологічні властивості крові, – еритроцити легко піддаються гемолізу, хоча їх форма і осмотична резистентність не змінюються; знижується механічна резистентність еритроцитів, є тенденція до підвищення ригідності клітин, посилення їх агрегаційної активності. Має значення підвищення кількості лейкоцитів, оскільки вони можуть «захаращувати» капіляри і спричинювати блок відповідної ланки мікроциркуляторного русла. Агрегаційна здатність еритроцитів посилюється під впливом підвищення концентрації білірубину, накопичення холестерину в їх мембранах, що порушує здатність клітин до деформації, редукції негативного заряду на поверхні еритроцитів, тобто порушення функції печінки і всіх видів обмінних процесів, з якими тісно пов'язані зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів і в'язкості крові [279].

Проте в наших дослідженнях у хворих на жовтяничні та безжовтяничні форми лептоспірозу гемореологічні показники

суттєво не відрізнялись, не виявлено залежності деформованості еритроцитів і їх агрегаційної здатності від наявності та інтенсивності жовтяниці.

Динамічний коефіцієнт в'язкості плазми крові суттєво не змінювався і не залежав від тяжкості хвороби – у гострому періоді 2,45–2,53 мПа $\times$ с, у період реконвалесценції – 2,15–2,42 мПа $\times$ с при нормі (2,32 $\pm$ 0,30) мПа $\times$ с.

Таким чином, при лептоспірозі виявлено суттєві гемореологічні порушення, більші при тяжкому перебігу хвороби. Вони проявляються зниженням індексу деформованості еритроцитів, зменшенням відсотка неагрегованих еритроцитів, тенденцією до збільшення показника агрегації. У реконвалесценції при середньотяжкому перебігу тільки відсоток неагрегованих еритроцитів наближається до нормального, інші показники, як і при тяжкому перебігу, – індекс деформованості, показник агрегації – ще погіршуються порівняно з гострим періодом хвороби.

### Реографічні зміни

Серед методів вивчення кровонаповнення органів, які застосовуються в наш час, значне місце займає реографія (електроплетизмографія). Метод запропонований в 1941 р. А. А. Кедровим і полягає в реєстрації змін електричної опірності тканин організму струму високої частоти.

При проходженні через тканини високочастотного струму, який утворюється реографом, реєструються величини електричної опірності тканин і коливання опірності, що синхронні з пульсом. При цьому величина опірності залежить від маси тканини, що знаходиться між електродами реографа, а величина коливання опірності пов'язана зі змінами об'єму крові, яка плине по судинах у досліджуваній ділянці [280].

Електрична опірність крові значно менша за опірність усіх інших тканин; відтак, при збільшенні кількості крові в органі його електрична опірність падає. Відмічена також залежність опірності органа від швидкості кровоплину (зменшення опірності органа при зростанні швидкості кровотоку в ньому) [280].



Реографія дозволяє отримати уявлення про кількісну сторону гемодинаміки. На можливість визначення кровотоку в печінці за допомогою реографії вказує багато авторів, хоча виникають великі труднощі при оцінці результатів застосування реографії для дослідження кровообігу в окремих внутрішніх органах, які розміщені у глибині тіла. На думку А. А. Кедрова [280], не можна розглядати жодну ділянку тіла як цілком однорідний провідник електричного струму, по якому останній розповсюджується дифузно. Струм прямує шляхами найменшого опору, тому що різні тканини мають різну електропровідність. Якщо, наприклад, розташувати електроди на шкірі над ділянкою печінки, то електричне поле повинно розподілятися між мускулатурою черевної стінки, сполучнотканинними оболонками печінки, самою печінковою тканиною і судинами. Тому не зовсім зрозуміло, що саме реєструється при так званій реогепаатографії. Автор вважає використання реографії в практиці клінічного дослідження кровотоку у внутрішніх органах, розташованих у порожнинах тіла, помилковим, але рекомендує метод для дослідження кровотоку в кінцівках. Методика реографії перспективна для вивчення кровообігу, в тому числі й у внутрішніх органах і навіть в окремих судинах, тільки в експерименті на тваринах в умовах прямого контакту електродів з тканиною ділянки тіла, що досліджується [280].

Зміни гемодинаміки в печінці насамперед відображаються у формі реографічної кривої, систолічному і діастолічному індексах, а також у відношенні амплітуди систолічної хвилі до діастолічної. Менше значення для оцінки печінкового кровотоку мають тривалість підйому систолічної хвилі, інтервали QX, QY, тривалість систолічної і діастолічної хвиль. При цирозі печінки реогепаатограма (РГГ) віддзеркалює стан компенсації блока портального кровообігу і не залежить від функціональної недостатності печінки.

Вивчення стану мікроциркуляції у хворих на лептоспіроз [281] показало підвищення проникності судинної стінки, що призводить, зокрема, до набряку тканин, крововиливів, порушення функцій систем і органів. Відмічено збільшення числа

петехій і тривалості їх існування, збільшення фактора Віллебранда (тобто порушення функціонального захисту епітелію судин), сповільнення кровотоку або стаз крові (за даними біомікроскопії кон'юнктив). Аналогічні порушення виявлені й при інших дифузних захворюваннях печінки.

При лептоспірозі також встановлено зниження інтенсивності кровотоку в печінці, що проявлялось різкими змінами РГГ – зникненням інцизури, платоподібними кривими, зниженням реографічного індексу, зміною форми діастолічної частини реографічної кривої, збільшенням амплітуди діастолічної хвилі до систолічної [282], а також зниженням величини пульсового кровонаповнення, сповільненням швидкості наповнення середніх і дрібних артерій в печінці, зниженням венозного відтоку, більш вираженими при жовтяничній формі хвороби [281]. Ці зміни також не є специфічними, вони свідчать, по-перше, про порушення внутрішньопечінкового кровотоку і зниження тону судин і, по-друге, про серцево-судинну недостатність (застійні явища в печінці). Лікування хворих із застосуванням гемосорбції приводило до покращення даних РГГ, які свідчили про збільшення артеріального притоку і зменшення застою у венах печінки [283].

Деякі автори [284] вважають причиною злоякісного перебігу лептоспірозу розвитку паренхіматозно-судинної недостатності на рівні мікроциркуляції, внаслідок чого виникає незворотний функціональний блок печінки, нирок, надниркових залоз.

Стан мікроциркуляції при лептоспірозі вивчали, в основному, за допомогою методу біомікроскопії кон'юнктив [281] і реогепатографії [281, 282, 284]; при цьому встановлено підвищення проникності судинної стінки, набряк тканин, сповільнення кровотоку або навіть стаз крові. Відомі окремі дослідження з вивчення кровотоку в кінцівках (за допомогою реовазографії) [281].

Реографічні дослідження проведено нами 36 хворим на лептоспіроз, віком від 22 до 69 років; серед них чоловіків було 22, жінок – 14. Тяжкий перебіг хвороби відзначено у 20 осіб, середньотяжкий – у 16. Обстеження проводили двічі – у гострому періоді і в ранній реконвалесценції (перед виписуванням

із стаціонару). Контрольну групу склали 30 здорових людей віком від 19 до 57 років. Проведене нами реографічне обстеження виявило значні порушення кровотоку в кінцівках [37].

У здорових осіб на реограмах (РГ) хвилі були регулярними, симетричними, мали крутий підйом, вершини їх на РГ рук були помірно загостреними, на РГ нижніх кінцівок (гомілок) – помірно заокругленими, на низхідній частині кривої у більшості випадків спостерігались одна, рідше дві додаткові хвилі. Час поширення хвилі РГ на руках – 0,16 с, на ногах – 0,26 с.

У хворих на лептоспіроз реографічна крива була сплющеною, з 2–3 додатковими хвилями. При статистичній обробці даних реограм відзначено зміни ряду показників, які відображають стан периферичного кровообігу.

При тяжкому перебігу хвороби (табл. 13) в гострий період у більшості пацієнтів рееструвалося суттєве зменшення кровопостачання, про що свідчили значне зниження реографічного індексу (РІ) на верхніх і нижніх кінцівках (в окремих хворих до 0,015 Ом) ( $p < 0,05$ – $0,01$ ); амплітудно-частотного показника (АЧП) ( $p < 0,01$ ) і відносного об'ємного пульсу (Pr) (мінімальний показник 0,01 %) ( $p < 0,001$ ). Відзначено сповільнення кровотоку – максимальної швидкості швидкого кровонаповнення  $V_{\max}$ , мінімальний показник – 0,090 Ом/с ( $p < 0,01$ ); середньої швидкості повільного кровонаповнення  $V_{\text{сер}}$ , найменший – 0,025 Ом/с ( $p > 0,05$ ), що свідчить про порушення кровотоку як у великих судинах ( $V_{\max}$ ), так і в середніх і дрібних артеріях (порушення мікроциркуляції) і венозний застій.

У половини хворих (50 %) відзначено сповільнення швидкого ( $\alpha_1$ ) і зростання повільного ( $\alpha_2$ ) кровонаповнення, що свідчило про підвищення тонуусу і зниження еластичності стінки судин, тобто про розвиток недостатності кровообігу ( $\alpha_1 < \alpha_2$ ). Аналогічне значення надається й зростанню показника  $\alpha/T$ , який був підвищений ( $> 16$  %) у 30 % хворих, у тому числі в 1/2 – з нормальним співвідношенням  $\alpha_1/\alpha_2$ . У цілому, порушення судинного тонуусу виявлено у 65 % хворих. У 60 % пацієнтів зміни кровопостачання і швидкості кровообігу в шкірі були більш виражені на нижніх кінцівках, у 20 % – більше страждали су-

Таблиця 13  
Динаміка реографічних показників кінцівок у хворих на лептоспіроз (M±m)

Показник	Контроль (здорові)	Кінцівки	Тяжкий перебіг (n=20)				Перебіг середньої тяжкості (n=16)			
			госпіталізація	p	реконвалесценція	p	госпіталізація	p	реконвалесценція	p
R1, Ом	0,055±0,010	а	0,028±0,005	<0,05	0,027±0,003	<0,05	0,031±0,002	<0,05	0,036±0,007	>0,05
			0,022±0,004	<0,01	0,027±0,003	<0,05	0,031±0,002	<0,05	0,035±0,004	>0,05
α, с	0,100±0,020	а	0,100±0,005	>0,05	0,087±0,004	>0,05	0,098±0,005	>0,05	0,088±0,007	>0,05
			0,106±0,010	>0,05	0,107±0,010	>0,05	0,123±0,003	<0,001	0,120±0,001	>0,05
α/Т, %	13,00±1,50	а	11,90±0,76	>0,05	11,95±0,72	>0,05	10,74±0,55	>0,05	10,90±0,97	>0,05
			11,22±0,64	>0,05	11,54±0,80	>0,05	12,90±0,47	>0,05	13,30±0,87	>0,05
АЧП, Ом/с	0,070±0,011	а	0,031±0,004	<0,01	0,035±0,003	<0,05	0,036±0,003	<0,05	0,053±0,008	>0,05
			0,025±0,004	<0,01	0,030±0,002	<0,01	0,034±0,004	<0,05	0,050±0,004	>0,05
Rr, %	0,061±0,010	а	0,023±0,004	<0,001	0,028±0,007	<0,01	0,026±0,003	<0,01	0,036±0,005	>0,05
			0,018±0,003	<0,001	0,018±0,003	<0,001	0,022±0,002	<0,001	0,028±0,003	>0,05
Vmax, Ом/с	0,853±0,130	а	0,466±0,061	<0,01	0,490±0,039	<0,01	0,534±0,052	<0,05	0,750±0,141	>0,05
			0,375±0,062	<0,01	0,441±0,043	<0,01	0,400±0,041	<0,001	0,570±0,065	>0,05
Vсер, Ом/с	0,254±0,042	а	0,184±0,036	>0,05	0,190±0,039	>0,05	0,200±0,037	>0,05	0,260±0,066	>0,05
			0,158±0,027	>0,05	0,150±0,025	<0,05	0,133±0,016	<0,01	0,175±0,014	>0,05

**Примітки:** р – показник достовірності порівняно із здоровими, р<sub>1</sub> – з гострим періодом; а – верхні кінцівки, б – нижні кінцівки.

дини шкіри верхніх кінцівок, ще у 20 % – картина була мозаїчною. У всіх хворих були зміни тих чи інших показників реограми, однак залежності від наявності жовтяниці не виявлено.

У період реконвалесценції відзначалось деяке покращення ( $p > 0,05$ ) кровопостачання (дещо зріс реографічний індекс у судинах шкіри нижніх кінцівок; збільшився об'ємний кровотік на верхніх кінцівках, дещо підвищився амплітудно-частотний показник – на верхніх і нижніх кінцівках) і частково відновилася швидкість кровотоку ( $V_{max}$  трохи підвищилася на верхніх кінцівках і більш суттєво – на нижніх кінцівках). Покращувались показники тонусу та еластичності судин (співвідношення  $\alpha_1/\alpha_2$ ,  $\alpha/T$ ). У 2 хворих  $\alpha/T$  у період реконвалесценції нормалізувався, в 1 – збільшився з 8,0 до 18,2 % з паралельним погіршенням співвідношення  $\alpha_1/\alpha_2$  (0,04/0,12). Як правило, реографічні показники на верхніх і нижніх кінцівках до цього часу вирівнювались. У 2 реконвалесцентів порушення мікроциркуляції вже не реєструвались (нормалізація  $V_{сер}$ ), у 2 пацієнтів динаміки показників РГ не виявлено, ще в одного відзначено подальше погіршення Рг і АЧП. Проте і в період реконвалесценції в жодного хворого з тяжким перебігом лептоспірозу не було цілком нормальних реограм.

При середньотяжкому перебігу хвороби зміни реографічних показників були схожими, хоча й менш виразними. Інтенсивність кровопостачання і швидкість кровотоку були значно знижені в гострому періоді хвороби. Зокрема, відзначено зниження реографічного індексу ( $p < 0,05$ ) і відносного об'ємного пульсу ( $p < 0,01-0,001$ ), а також максимальної швидкості швидкого кровонаповнення на верхніх і нижніх кінцівках ( $p < 0,05$ ).

У динаміці відбулось суттєве покращення амплітудно-частотного показника, а також  $V_{max}$  і  $V_{сер}$  ( $p < 0,05-0,01$ ) – у періоді реконвалесценції вони істотно не відрізнялись від показників у здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Це свідчить про повну нормалізацію циркуляції крові в середніх артеріях і артеріолах шкіри верхніх кінцівок і значне покращення мікроциркуляції в шкірі нижніх кінцівок. Як правило, тонус та еластичність су-

дин залишались нормальними протягом всієї хвороби ( $\alpha/T$  – у всіх,  $\alpha_1/\alpha_2$  – у 84,6 %), що суттєво відрізнялось від тяжкого перебігу лептоспірозу ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, за даними реографії, у гострий період хвороби встановлено суттєве зниження реографічного індексу, амплітудно-частотного показника і відносного об'ємного пульсу, що свідчить про значне порушення артеріального кровонаповнення, сповільнення кровообігу та венозний застій у судинах шкіри кінцівок, особливо нижніх. При тяжкому перебігу хвороби відзначено також підвищення тонуусу і зниження еластичності судин. У період реконвалесценції кровообіг на верхніх кінцівках дещо покращується. Розлади гемодинаміки в кінцівках, особливо нижніх, іноді утримувались довго. Реографічні показники певною мірою залежали від тяжкості хвороби і були більш виражені при тяжкому перебігу лептоспірозу.

Кореляції між реологічними і реографічними показниками в наших дослідженнях виявити не вдалось, як не встановлено й впливу жовтяниці на ці показники.

Наводимо приклад.

Хвора Б., 52 роки, лікувалася стаціонарно в клініці інфекційних хвороб з приводу лептоспірозу, безжовтяничної форми, середньої тяжкості. Госпіталізована на 12-й день хвороби. Відзначалися хвилеподібна гарячка до 39 °С, нудота, одноразове блювання, міалгії, *herpes labialis*, ін'єкція судин склер; печінка була на 3 см нижче реберної дуги, симптом Пастернацького – слабопозитивний з обох боків. Жовтяниці, дизуричних явищ не було. Динаміка лабораторних показників: білірубін сироватки крові 22,60–18,17–13,59 мкмоль/л, креатинін 0,070–0,044–0,068 ммоль/л, сечовина 6,7–8,3–5,2 ммоль/л. Лейкоцити  $9,4 \times 10^9$ /л, ШОЕ 6 мм/год, ЛПІ 0,76, ГПІ 0,91. В аналізі сечі: сліди білка, лейкоцити 7–8 у полі зору, еритроцити 3–4 у полі зору.

Діагноз підтверджено в РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* – титр антитіл 1:800, сероконверсія з 15-го дня хвороби.

Наводимо реограми (рис. 12) і результати обчислення показників РГ (табл. 14): обстеження проведено двічі – у розпал хвороби і перед виписуванням із стаціонару.

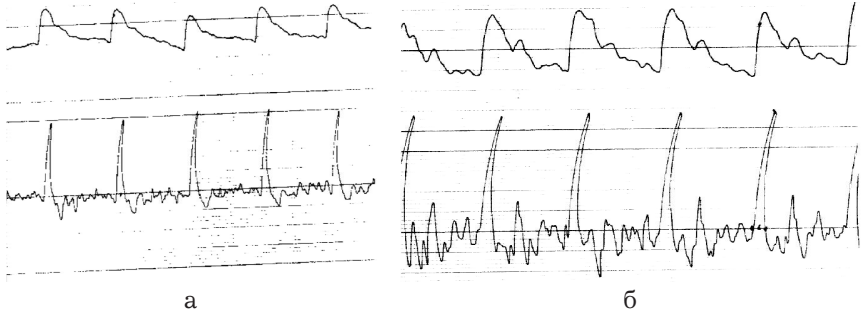


Рис. 12. Реограма верхніх кінцівок хворої Б., 52 роки: а – гострий період; б – реконвалесценція.

Таблиця 14

Дані реографічного обстеження хворої Б., 52 р.

Показник	26.11		15.12		Контроль (здорові)
	рука	нога	рука	нога	
РІ, Ом	0,040	0,045	0,075	0,045	0,055±0,010
а, с	0,08	0,12	0,08	0,12	0,10±0,02
а <sub>1</sub> , с	0,04	0,06	0,04	0,06	
а <sub>2</sub> , с	0,04	0,06	0,04	0,06	
а/Т, %	8,7	13,0	9,1	13,6	13,0±1,5
АЧП, Ом/с	0,043	0,049	0,085	0,051	0,070±0,011
Pr, %	0,030	0,030	0,060	0,030	0,061±0,010
Vmax, Ом/с	0,930	0,670	1,370	0,650	0,853±0,130
Vсер, Ом/с	0,125	0,080	0,500	0,120	0,254±0,042

У гострий період хвороби відзначено зниження реографічного індексу, відносного об'ємного пульсу, амплітудно-частотного показника, що свідчило про суттєве зменшення кровопостачання як верхніх, так і нижніх кінцівок. Виявлено також сповільнення кровотоку в середніх і дрібних артеріях, тобто порушення мікроциркуляції. Показники реограми

нижніх кінцівок були гіршими. У ранній реконвалесценції практично всі реографічні показники на верхніх кінцівках нормалізувались, на нижніх – була тенденція до зменшення розладів мікроциркуляції (підвищення  $V_{сер}$  з 0,08 до 0,12 Ом/с).

### Дані ультрасонографічного дослідження

Регіонарний кровообіг у внутрішніх органах може бути вичений за допомогою методу ультрасонографії, тобто із застосуванням ультразвукових хвиль, що дозволяє вимірювати безпосередньо швидкість кровотоку в судинах [285, 286], а також скласти уявлення про морфологічні зміни досліджуваних органів [287]. Про результати ультразвукового дослідження (УЗД) внутрішніх органів у хворих на лептоспіроз у доступній літературі є лише поодинокі повідомлення.

При лептоспірозі основними органами-мішенями є нирки і печінка. Тому нас особливо цікавив стан регіонарного кровообігу саме в цих органах. Згідно з даними літератури [287], основними ультрасонографічними ознаками гепатиту при інфекційних хворобах і, зокрема, при лептоспірозі вважають деяке зниження (іноді нерівномірне підвищення) ехогенності та помірно виражену неоднорідність структури паренхіми із збільшенням розмірів печінки.

Методом УЗД обстежено 131 хворого на лептоспіроз. Вік їх був від 17 до 75 років; чоловіків – 88, жінок – 43. Перебіг хвороби середньої тяжкості зареєстровано у 48, тяжкий – у 83 пацієнтів (з них 6 померли). У 101 хворого (87,1 %) була жовтянична форма лептоспірозу, у решти 30 (22,9 %) – безжовтянична. Захворювання були спричинені переважно лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* – 77,9 %, у 10,7 % хворих збудником виявилася *Grippotyphosa*, у 2,2 % – комбінація обох збудників, по 1,4 і 0,8 % – *Hebdomadis* і *Pomona* відповідно. Результати ультрасонографії наведено в таблиці 15.



Таблиця 15

**Результати ультразвукографічного обстеження хворих  
на лептоспіроз**

Патологічні зміни в органах	Перебіг хвороби							
	тяжкий				середньої тяжкості			
	гострий період (n=40)		реконвалесценція (n=48)		гострий період (n=15)		реконвалесценція (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Печінка								
збільшення	36	90,0	36	75,0	12	80,0	29	85,3
зміни ехогенності								
підвищена	11	27,5	5	10,4	4	26,6	11	32,3
знижена	7	17,5	6	12,5	1	6,7	—	—
набряк	3	7,5	—	—	—	—	—	—
Жовчний міхур								
потовщення стінки	11	27,5	10	20,8	8	53,3	8	23,5
набряк	7	17,5	—	—	—	—	1	2,9
Явища холангіту	1	2,5	—	—	—	—	—	—
Підшлункова залоза								
збільшення	17	42,5	16	33,3	8	53,3	17	50,0
набряк	3	7,5	5	10,4	1	6,7	—	—
ущільнення	8	20,0	8	16,7	5	33,3	—	—
Нирки								
збільшення	7	17,5	1	2,1	1	6,7	—	—
набряк паренхіми	19	47,5	1	2,1	2	13,3	—	—
гідронефроз	2	5,0	—	—	—	—	—	—
Селезінка								
збільшення	13	32,5	8	16,7	3	20,0	8	23,5

У більшості хворих (у 75 % – із середньотяжким перебігом лептоспірозу і 90 % – з тяжким), незалежно від наявності жовтяниці, протягом усієї хвороби виявлялись ті чи інші ознаки гепатиту – зміни ехогенності паренхіми (частіше її підвищення), збільшення розмірів печінки, заокруглення її кутів (часті-

ше лівого), іноді набряк. Як правило, паренхіма була гомогенною, у 10,8 % випадків – щільною, у 8,4 % – структура її була дрібнозернистою. Ехогенність печінки у кожного другого залишалася нормальною, у решти – частіше була підвищеною, рідше – зниженою. У 3 хворих були ознаки фіброзу. Одна із знахідок УЗД – гемангіоми в проекції воріт печінки в однієї хворої. У динаміці УЗ-обстеження виявило у 2 хворих нормалізацію ехоструктури печінки і зменшення її розмірів.

У кожного третього хворого (а при середньотяжкому перебігу лептоспірозу – навіть у кожного другого) виявляли патологію жовчного міхура – потовщення його стінки до 3–10 мм, набряк, деформацію, наявність осаду чи конкрементів, у більшості пацієнтів – за відсутності анамнестичних і клінічних даних щодо цієї патології. В однієї хворої відзначались ознаки холангіту; причетність саме лептоспірозу до цього підтверджувалась збігом за часом явищ холангіту з рецидивом хвороби (документованим виявленням лептоспір), а також позитивною динамікою ультрасонографічних даних у реконвалесценції. В одного пацієнта в динаміці хвороби зникло потовщення стінки жовчного міхура, яке спостерігалось у гострому періоді.

Майже в кожного другого пацієнта відзначено збільшення, ущільнення і набряк підшлункової залози (діаметр головки більше 30 мм, навіть 56 мм). У динаміці у двох хворих спостерігалось зменшення розмірів головки підшлункової залози, що, ймовірно, можна пояснити зменшенням її набряку. Проте в більшості хворих патологія підшлункової залози, мабуть, не пов'язана з лептоспірозом, а є супутньою, на тлі якої розвинулось теперішнє захворювання.

За даними літератури [93], у ранній реконвалесценції лептоспірозу домінувала УЗ-картина дискінезій жовчних шляхів, холецистити (10,8 %), панкреатиту (11,1 %), через 6–12 міс. виявлялись ознаки хронічного гепатиту (26,5 %). Враховуючи виражені патологічні зміни в розпал лептоспірозу з боку печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, переважання їх при тяжкому перебігу хвороби, зменшення частоти та ін-

тенсивності в реконвалесценції, слід вважати, що вони зумовлені саме лептоспірозом. Найдовше тривають зміни печінки і підшлункової залози, що співзвучно з даними літератури [92, 93].

У 60 % хворих з тяжким перебігом лептоспірозу (у т. ч. в усіх померлих) і в 20 % із середньотяжким – у розпал хвороби виявлено зміни з боку нирок: набряк паренхіми нирок, потовщення та інфільтрацію кіркової речовини обох нирок, набряк пірамід, рідше – збільшення розмірів нирок, зрідка – розширення чашково-мискового комплексу або гідронефроз I–II ступенів. За наявності олігоанурії УЗ-картина нирок залишалась нормальною у 20,8 %, водночас у 37,5 % хворих без олігурії при ультрасонографії виявлені зміни, характерні для запального процесу в нирках. У 4 хворих відзначено асиметрію ураження нирок (за розмірами, структурою, ступенем набряку).

Клінічно ниркова патологія тією чи іншою мірою була у всіх хворих; недостатнє її виявлення при УЗД, мабуть, може бути пояснене тим, що при лептоспірозі в нирках переважають не запальні, а альтеративні процеси – дистрофія і аж до некрозу епітелію ниркових каналців [267].

У 20 % хворих із середньотяжким і 32,5 % – з тяжким перебігом лептоспірозу в гострому періоді виявлено збільшення селезінки (частіше розширення її в поперечнику), хоча клінічно воно визначалось тільки в 13,2 % випадків. В одного хворого був збільшений діаметр *v. lienalis* до 14 мм, у 5 – збільшений діаметр ворітної вени до 13–16 мм без ознак порталльної гіпертензії.

Таким чином, у хворих на лептоспіроз при ультрасонографії органів черевної порожнини виявлено комбіноване ураження печінки, селезінки, нирок, що може допомогти в диференційній діагностиці із захворюваннями, які перебігають з жовтяницею або тривалою гарячкою. УЗД також опосередковано відображає стан регіонарного кровообігу в печінці та нирках, проте точніші дані можна отримати за допомогою доплерографії.

## Дані доплерографічного дослідження

Проведене нами термографічне обстеження хворих на лептоспіроз, яке також посередньо відображає кровопостачання, не виявило будь-яких змін теплового малюнка шкіри в ділянці нирок.

У доступній літературі дані про нирковий кровобіг у здорових людей суперечливі [288, 289] і немає жодних – про стан кровобігу в нирках при лептоспірозі. Нечисленні дослідження проводились при гломерулонефриті, різного походження нефропатіях, гострій нирковій недостатності [289–291].

Вважають, що навіть комбінація імпедансної плетизмографії (реографії) з ультразвуковою графією дає менш точні відомості про стан кровобігу в органах, ніж метод доплерографії. Ефект Доплера ґрунтується на вимірюванні різниці УЗ-хвиль, які випромінюються і відбиваються; при відбитті від клітин крові, що рухаються, частота УЗ-сигналу змінюється, і на цій основі визначається швидкість руху кровоплину [285, 286]. Доплерографія використовується для характеристики нормальної гемодинаміки і виявлення порушень умов циркуляції.

Є достатньо досліджень, які стосуються різноманітної патології нирок і печінки. Доплерівська крива нормального кровоплину в нирках у здорових має вузький діапазон частотних зсувів внаслідок відносно однакового профілю швидкостей клітин крові (наявність «чистого вікна» під систолічним піком). Для низькорезистентної судинної системи характерні швидкий підйом у систолу і поступове зниження в діастолу [290, 292].

Морфологічні зміни нирок при нефропатіях досить різноманітні й стосуються всіх структурних компонентів, впливаючи на кровобіг у нирках. При захворюваннях нирок часто розвивається мікроангіопатія, яка включає набряк ендотелію, внутрішньосудинне утворення тромбів, склероз внутрішньониркових судин. Різноманітні процеси в периваскулярних тканинах можуть бути причиною екстравазального впливу на судинну стінку, спричиняючи розвиток гемодинамічних по-

рушень, схожих з такими за наявності патологічних утворів у просвіті судини.

Доплерографічні зміни при стенозі ниркової артерії (>50 % редукції просвіту артерії) дуже показові – на боці ураження пік швидкості кровоплину перевищує 100 см/с (у здорових 50–100 см/с [289]); відсутній кровотік під час діастолі; розширений спектр доплерівських частот [293]. При обструкції сечового тракту (природжені обструкції, конкременти), а також при гострозастійній нирці виявлено на боці ураження підвищення індексів судинної резистентності – PI, RI, систоло-діастолічного співвідношення і зменшення мінімальної (діастолічної) швидкості [294]. При дифузних процесах, як правило, зміни в нирках симетричні [290, 295], різниця RI для обох нирок одного пацієнта незначна, в середньому 3,5–4,3 % [296]. Дослідження ниркового кровотоку при ГНН різного генезу виявило різке підвищення резистентного індексу; при нефросклерозі він був підвищений помірно, зменшена швидкість кровотоку [291].

Підвищення індексів судинної резистентності спостерігається при стенооклюзивній патології або вазоспастичних реакціях, зниження – внаслідок артеріовенозного шунтування чи вираженої периферичної вазодилатації [297].

Особливого значення дослідники надають не швидкісним характеристикам, оскільки їх точність дуже залежить від корекції кута, під яким знаходиться датчик при проведенні обстеження, а більш стабільним показникам судинної резистентності [289]. Так, описані зміни індексу резистентності, які характеризують гостре відторгнення трансплантата (RI>0,9 % при нормі 0,65–0,72 %), підвищення його у судинах нирок при цирозі печінки внаслідок вазоконстрикції ниркових судин (можливо, у відповідь на зниження об'єму циркулюючої крові у нирках); RI, імовірно, є предиктором кардіоваскулярного ризику у хворих на системний червоний вовчак [298].

Поєднане застосування RI і рівня креатиніну дозволило при системному червоному вовчаку виділити групу хворих з несприятливим прогнозом; встановлено кореляцію RI і реального об'єму з гломерулярною фільтрацією у хворих на

цукровий діабет. Є окремі повідомлення про стан ренального кровотоку при деяких інфекційних захворюваннях – гемолітико-уремічному синдромі і хворобі, найближчій до лептоспірозу за клінікою і патогенезом ниркових уражень, – геморагічній гарячці з нирковим синдромом. Виявлені різке зниження діастолічної швидкості кровоплину і підвищення RI.

В останні роки інтенсивно вивчається стан печінкового кровообігу. Кольорова доплерографія показує напрям кровотоку в режимі реального часу і дозволяє виявити судини, які можуть бути «загублені» при використанні для дослідження сірої шкали.

Описано нормальну картину васкуляризації печінки [299]. У здорових осіб лінійна швидкість печінкового кровотоку складає 18–23 см/с, різко зростаючи після споживання їжі (на 100–200 %) і при затримці дихання у фазі вдиху (на 50–70 %). Ефективніше визначення об'ємної швидкості кровотоку (нормальний показник  $845 \pm 20$ ) і до 1500 мл/хв [287]). У досить широких межах коливаються резистентний індекс (RI) і час систолічного прискорення (TSA), а також індекс доплерівської перфузії (артеріальна частина від загального печінкового кровотоку).

Зменшення індексу резистентності нижче 0,55 свідчить про дисфункцію печінки. Його виявлено також при тромбозі портальної вени і стенозі печінкової артерії [296]. RI суттєво корелює з тяжкістю цирозу печінки. При тяжкій печінковій патології відсутнє підвищення RI після їди.

Встановлено підвищення артеріального кровотоку при гострому вірусному гепатиті, збільшення об'ємного кровотоку і пульсаційного індексу при застійних явищах у печінці, підвищення індексу доплерівської перфузії при хронічному гепатиті С (хоча і без кореляції з гістологічними змінами в печінці) [300, 301]. Показано, що венозний кровотік у печінці залежить як від діяльності серця (сповільнення кровотоку по нижній порожнистій вені при ішемічній хворобі серця; печінковий кровотік на 20–30 % визначає приплив до серця по порожнистих венах), так і від гістологічної структури печінки [302].

Описано варіабельність доплерівської картини печінкових вен і портальної системи у здорових суб'єктів та її кореляції з ЕКГ. Нормальна структура кровотоку в правій печінковій вені трифазна [303, 304] і відповідає змінам центрального венозного тиску. Під час передсердної і шлуночкової діастоли фаза I і фаза II доплерівського сигналу відображають гепатофугальний кровотік до серця, фаза III (під час скорочення передсердь) – короткий інтервал зворотної течії.

Найбільш вивчені доплерографічні зміни при цирозі печінки. Основними ознаками портальної гіпертензії є: збільшення діаметра порожнистої вени (більше за 12–14 мм); сповільнення швидкості кровоплину по порожнистій вені (менше за 15–20 см/с) і в усіх внутрішньопечінкових гілках, що свідчить про підвищений опір у зв'язку з ураженням печінкової паренхіми; наявність порто-кавальних колатералей; збільшення діаметра судин, які створюють порожнисту вену, та їх гілок; збільшення лінійних розмірів селезінки; зростання кількості вільної рідини в черевній порожнині [287]. Встановлено також збільшення об'ємного кровотоку по порожнистій, селезінковій і печінкових венах, черевному стовбуру, зниження тонуусу селезінкової артерії і печінкових вен [300].

Виділяють кілька типів доплерівських кривих: крім нормальної (трифазної) HV0, ще HV1 – з нижчими осциляціями без реверсивної фази і HV2 – зовсім пласка лінія [303]. Описано навіть 6 типів кривих у хворих з портальною гіпертензією, при останньому, 6-му типі, крива відсутня. Встановлена кореляція типу кривих з гістологічними змінами в печінці (жирові депозити, фіброзні зміни), а також її функціональним станом [304]. Резистентний індекс був високим (0,77–0,85) [303]. Зменшення ознак портальної гіпертензії проявляється зменшенням діаметра порожнистої і селезінкової вен та об'ємного кровотоку [300].

За допомогою методу доплерографії обстежено групу здорових людей віком від 19 до 60 років – 6 чоловіків і 3 жінок. Швидкісні характеристики ниркового кровотоку контрольної групи здорових осіб перебували у межах, що наведені в літе-

ратурі, ближче до максимальних значень (табл. 16) [37]. Даних про об'ємний кровотік у доступній літературі ми не знайшли.

Таблиця 16

**Доплерографічні показники ниркового кровотоку в здорових осіб**

Показник	Значення	Автор
Лінійна швидкість кровотоку, см/с: максимальна	50–100	[289]
	86,45±4,19	Власна контрольна група
	31±8	[305]
мінімальна	34,87±1,88	Власна контрольна група
середня	51,50±2,42	Власна контрольна група
Об'ємний кровотік, мл/хв	785,20±26,94	Власна контрольна група
Індекс пульсаційний  резистентний	125±6,13 %	[305]
	1,25–1,32	[289]
	1,003±0,047	[Власна контрольна група
	<0,7	[296]
	0,65–0,72	[289]
	72±2 %	[305]
0,600±0,013	Власна контрольна група	
Систоло-діастолічний показник (Vmax/Vmin)	2,5–3,5	[289]
	354±21 %	[305]
	2,41±0,08	Власна контрольна група

Дослідження нирок за допомогою доплерографії проведено 18 хворим на лептоспіроз, серед них було 11 чоловіків і 7 жінок. Вік пацієнтів був від 17 до 69 років. У всіх лептоспіроз перебігав тяжко. Обстеження проводили в період ранньої реконвалесценції або перед виписуванням зі стаціонару. Результати доплерографічного дослідження нирок у хворих на лептоспіроз наведені в таблиці 17.

Лінійні розміри нирок практично в усіх хворих були в межах норми, тільки у двох – дещо збільшеними – до 126 і 137 мм довжиною. Розміри органа в одного і того ж хворого були однакові – різниця не перевищувала 10 %, в середньому (3,9±1,9) %. Паренхіма нирок була однорідною, зі збереженою структурою, товщиною від 13 до 27 мм (при нормі 12–20 мм



у середньому сегменті і 20–25 мм – у ділянці полюсів нирки). При кольоровій доплерографії у жодному випадку не виявлено порушення архітекτονіки судин.

Доплерографічне обстеження показало зменшення максимальної систолічної швидкості кровотоку в 72,2 % хворих.  $V_{\max}$  ниркового кровотоку коливалась від 35,2 до 146,1 см/с, у середньому склала  $(82,44 \pm 4,73)$  см/с. Її значення ( $p > 0,05$  до контролю) з 18 обстежених хворих у трьох було в межах норми в обох нирках і ще в двох – тільки в одній нирці, у 3 хворих – підвищене ( $> 100$  см/с) (що вважають характерним для гломерулонефриту [290] і може вказувати на стеноз або принаймні на спазм ниркових артерій); в інших 10 пацієнтів цей показник був нижчим за норму (до 35,2 см/с).

Відзначено зменшення мінімальної діастолічної швидкості у 88,8 % хворих, у деяких з них – надзвичайно низьке. Коливання  $V_{\min}$  – від 7,7 до 51,1 см/с, середнє її значення –  $(29,78 \pm 1,58)$  см/с – не відрізнялось від показника здорових, що наведений у літературі, але було суттєво нижчим, ніж у нашій контрольній групі здорових осіб –  $(34,87 \pm 1,88)$  см/с;  $p < 0,05$  (табл. 17).

Зменшену середню швидкість кровотоку мали 61,1 % хворих, коливання  $V_{\text{сер}}$  – від 18,2 до 78,0 см/с, середній показник  $(47,70 \pm 2,58)$  см/с. Порушення систоло-діастолічного співвідношення швидкостей констатовано у 54,5 %, найчастіше в бік його зменшення (до 1,78 при нормі 2,5–3,5).

У 76,5 % пацієнтів відзначено значне зниження об'ємного кровотоку в нирках – коливання від 199 до 1404 мл/хв, середній показник  $(652,6 \pm 52,3)$  проти  $(785,2 \pm 26,9)$  мл/хв у здорових;  $p < 0,001$ .

Таким чином, доплерографічне обстеження виявило у більшості хворих на лептоспіроз зменшення максимальної систолічної швидкості кровотоку, мінімальної діастолічної швидкості, середньої швидкості, зменшення об'ємного кровотоку. Середні значення цих показників, крім  $V_{\max}$ , суттєво відрізнялись від контрольних ( $p < 0,05$ ), що свідчить про недостатнє кровопостачання нирок.

Таблиця 17

**Результати доплерографічного дослідження нирок у хворих на лептоспіроз**

Показник	Контроль (здорові, n=9)	Хворі (n=18)	
		M±m	межі коливань
Лінійна швидкість кровотоку, см/с максимальна мінімальна середня	86,45±4,19	82,44±4,73	35,2–146,1
	34,87±1,88	29,78±1,58*	7,7–51,1
	51,50±2,42	47,70±2,58	18,2–78,0
Об'ємний кровотік, мл/хв	785,2±26,9	652,6±52,3*	199–1404
Індекс пульсаційний резистентний	1,003±0,047	1,082±0,042	0,57–1,56
	0,600±0,013	0,639±0,012*	0,44–0,78
Vmax/Vmin	2,41±0,08	2,92±0,12*	1,78–4,57

**Примітка.\*** – показники суттєво ( $p < 0,05$ ) відрізняються від контрольних.

Аналіз стану резистентності ниркових артерій також виявив деякі порушення. Пульсаційний індекс коливався від 0,57 до 1,56, його незначне зменшення відзначено у 72,7 % хворих (до 0,8–0,57; середнє значення залишалось у межах норми (1,082±0,042,  $p > 0,05$ ). У 72,7 % хворих був суттєво підвищений індекс резистентності (до 0,70–0,78 при середньому значенні 0,639±0,012 проти 0,600±0,013 у здорових;  $p < 0,05$ ), що свідчило про вазоспастичні реакції, підвищення судинного периферичного опору. Підвищення цього індексу реєструвалося не лише у хворих із супутньою гіпертонічною хворобою (таких було 2 пацієнти), але і без неї. Паралельні зміни обох індексів мали місце тільки в 3 хворих.

Встановлено пряму кореляцію середнього ступеня ( $r=0,51$ ) між максимальною систолічною швидкістю кровотоку в нирках і пульсаційним індексом. Між максимальною систолічною швидкістю і резистентним індексом кореляція була слабка ( $r=0,22$ ). І навпаки, виявлено кореляцію середнього ступеня,

але зворотну – ( $r = -0,61$ ) між  $V_{\min}$  в нирках і резистентним індексом та між  $V_{\min}$  і пульсаційним індексом ( $r = -0,48$ ).

Привертає увагу виражена асиметрія кровотоку в нирках в одного і того ж хворого: різниця  $V_{\max}$  – від 4,6 до 36 %, коливання  $V_{\min}$  ще більші – від 15 до 62 %, об'ємного кровотоку – від 5 до 57 %, PI – 7–46 %, RI – 3–30 %. Симетричні показники в обох нирках виявлено лише в одного пацієнта. В цьому плані доплерографічні дані збігаються з результатами термографічного обстеження відносно асиметрії ураження кінцівок.

У хворого, який був обстежений через 9 міс. після перенесеного захворювання, відзначено позитивну динаміку відновлення ниркового кровотоку – покращилися швидкісні характеристики і об'ємний кровотік, зменшився резистентний індекс з 0,62 до 0,59.

Зміни, характерні для гломерулонефриту, – підвищення  $V_{\max}$  і пульсаційного індексу, розширення спектра частотних зсувів (зменшення розмірів «чистого вікна» під систолічним піком) і крутий діастолічний спуск [290] – виявлені лише в одного хворого.

Зменшення пульсаційного індексу свідчить про периферичну вазодилатацію [297]; підвищення резистентних характеристик артеріального кровотоку розцінюють як прояв набряку та інфільтрації судинної стінки і периваскулярного простору, підвищення судинного периферичного опору.

Таким чином, результати доплерографічного обстеження нирок у хворих на лептоспіроз свідчать про зниження кровопостачання нирок і підвищення периферичного судинного опору, що, очевидно, сприяє виникненню дистрофічних змін і розвитку гострої ниркової недостатності.

Результати доплерографічного дослідження печінки хворих на лептоспіроз наведено в таблиці 18. Показники, отримані у власній контрольній групі, не відрізнялись від наведених у літературі (середня швидкість кровотоку у порталній вені ( $15,0 \pm 2,7$ ) см/с, величина об'ємного кровотоку – від ( $725 \pm 241$ ) [306] до ( $1029,1 \pm 228,9$ ) мл/хв [307]).

Таблиця 18

**Результати доплерографії портальної вени в хворих на  
лептоспіроз**

Показник	Контроль (здорові, n=9)	Хворі (n=18)	
		M±m	межі коливань
Лінійна швидкість кровотоку, см/с			
	максимальна	17,79±1,75	29,60±4,37*
	мінімальна	9,59±1,39	15,50±1,78*
середня	13,64±1,36	17,56±1,92	14,9-30,8
Об'ємний кровотік, мл/хв	960,0±107,1	902,0±114,3	235,0-1190,0
Індекс пульсаційний резистентний	0,573±0,046	0,756±0,190	0,28-1,88
	0,441±0,023	0,428±0,064	0,24-0,76
Vmax/Vmin	1,85±0,09	2,13±0,36	1,33-4,23

**Примітка.** \* – показники суттєво ( $p < 0,05$ ) відрізняються від контрольних.

В обстежених хворих на лептоспіроз діаметр ворітної вени коливався від 5 до 14 мм, ознак портальної гіпертензії не було. Майже в усіх пацієнтів відзначено підвищення швидкості кровотоку в печінці – як максимальної систолічної, так і мінімальної діастолічної. Об'ємний кровотік, систоло-діастолічний показник залишались у межах норми. Резистентний індекс навіть мав тенденцію до зниження, що свідчило про зменшення периферичного опору або венозну дистонію (табл. 18).

Отримані нами доплерографічні дані про кровотік у печінці хворих на лептоспіроз не зовсім узгоджуються з результатами реогепаатографії, якими встановлено зниження пульсового кровонаповнення, сповільнення швидкості наповнення середніх і дрібних артерій у печінці, зниження венозного відтоку [281, 282]. Безпосереднє вимірювання швидкості кровотоку в портальній вені показало, навпаки, підвищення як максимальної систолічної – (29,60±4,37) проти (17,79±1,75) см/с у здорових, так і мінімальної діастолічної швидкостей – (15,50±1,78) проти (9,59±12,39) см/с ( $p < 0,05$ ); об'ємний кровотік і показник Vmax/Vmin, що характеризують кровопостачання органа,

залишались у межах норми. Виявлена тенденція до зниження тонуусу судин (зниження резистентного індексу до  $0,428 \pm 0,064$  проти  $0,441 \pm 0,023$  у здорових,  $p > 0,05$ ), що швидше свідчить про схильність до серцево-судинної недостатності.

Підвищення швидкості порталного кровотоку при нирковій недостатності [306] відображає потребу організму в печінковому метаболізмі. В експерименті показано, що на початкових етапах хронічної ниркової недостатності спостерігається зниження пасивного розтягнення порталної вени і збільшення її скоротливої активності, які, можливо, спричинені метаболічною кальцифікацією [308], що призводить до зменшення венозної ємності і збільшення венозного повернення по порталній вені. Ці зміни можуть бути причиною збільшення швидкості порталного кровотоку в початковій і термінальній стадіях хронічної ниркової недостатності [306]. При близькій до лептоспірозу патології – геморагічній гарячці з нирковим синдромом – змін швидкості кровотоку у ворітній вені не виявлено, а у печінкових і селезінковій венах спостерігалась тенденція до її сповільнення зі збільшенням діаметру цих вен, що, імовірно, було зумовлено розвитком синдрому минущої порталної гіпертензії і порушенням судинного тонуусу [309].

Доплерографія магістральних судин нижніх кінцівок, вперше застосована при лептоспірозі, підтвердила результати, одержані іншими методами, зокрема термографією і реографією, щодо порушень периферичного кровообігу.

Отримані при доплерографії стегнової артерії показники у здорових суттєво не відрізнялись від наведених у літературі (середня швидкість кровотоку 21 см/с [310]). У хворих на лептоспіроз (табл. 19) середні показники також не відрізнялися від нормальних.

Зміни периферичного кровообігу реєструвались в обох, рідше – в одній із кінцівок. Встановлено сповільнення кровотоку (зниження у 87,5 % хворих максимальної систолічної швидкості); зменшення об'ємного кровотоку також у 87,5 % пацієнтів; підвищення резистентного індексу у 75 % хворих ( $p < 0,05$ ), що свідчить про підвищення периферичного опору. Суттєва різ-

ниця ( $p < 0,05$ ) відзначена за показниками середньої швидкості кровотоку (зниження) та резистентним індексом (підвищення).

Таблиця 19

**Результати доплерографії стегнової артерії у хворих на лептоспіроз**

Показник	Контроль (здорові, n=9)	Хворі (n=18)		
		M±m	межі коливань	
Лнійна швидкість кровотоку, см/с				
	максимальна	79,45±7,61	61,40±6,38	29,5–124,1
	мінімальна	15,64±1,87	11,93±1,36	3,1–24,7
середня	28,32±2,09	17,85±2,70*	12,0–39,1	
Об'ємний кровотік, мл/хв	772,3±132,7	555,0±102,7	49,0–1465,0	
Індекс пульсаційний резистентний				
		6,48±0,74	8,30±1,17	4,16–18,40
		1,23±0,05	1,38±0,04*	1,1–1,77
Vmax/Vmin	2,90±0,29	2,84±0,26	1,29–5,02	

**Примітка.** \* – показники суттєво ( $p < 0,05$ ) відрізняються від контрольних.

Результати доплерографічних і реографічних досліджень периферичного кровотоку в хворих на лептоспіроз збігаються.

Для ілюстрації сказаного наводимо клінічні приклади.

*Хворий Ш., 17 років, лікувався в клініці інфекційних хвороб. Захворів гостро, з гарячки до 40 °С, вираженої інтоксикації, сильного болю у литкових і стегнових м'язах. Були нудота, блювання, значно знизився апетит. У день госпіталізації (4-й день хвороби) температура тіла була 38,3 °С, затримка сечовипускання в останні 3–4 год, печінка і селезінка збільшені. З анамнезу з'ясовано, що протягом місяця до захворювання майже щодня купався в ставку, ловив рибу, порізав руку. В аналізі крові лейкоцитоз сягав  $12,0 \times 10^9$  /л, паличкоядерні лейкоцити 39 %, ШОЕ 36 мм/год. У сечі: білок 0,091 г/л, лейкоцити 40–50 у п/з, еритроцити свіжі і*

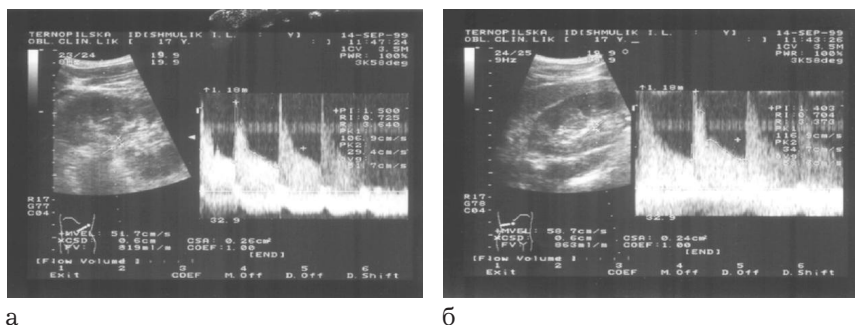
вилужені до 10 у п/з. Жовтяниці не було, у сироватці крові рівень загального білірубіну 19,63 мкмоль/л, креатиніну 0,41 ммоль/л, сечовини 9,71 ммоль/л. РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* 1:800 (з 10-го дня хвороби). Клінічний діагноз: лептоспіроз, безжовтянична форма, ренальний синдром, тяжкий перебіг. Ускладнення – гостра ниркова недостатність у стадії олігурії.

Ультразвукове і доплерографічне дослідження проведено на 14-й день хвороби. Печінка дещо збільшена за рахунок лівої частки: передньо-задній розмір правої частки 111 мм, лівої – 69 мм. Судинний малюнок і жовчні ходи не розширені. Діаметр порталної вени 14 мм. Жовчний міхур овальної форми, звичайних розмірів, товщина стінки 2 мм. Підшлункова залоза не збільшена, середньої ехогенності. Паренхіма нирок однорідна, збережена, товщиною 17 і 20 мм, чашково-мисковий комплекс не розширений. На кольоровій доплерограмі архітектоніка судин нирок не порушена. Артеріальний кровотік достатній, симетричний. Тонус і еластичність судин збережені. Венозний відтік без особливостей.

На кривих доплерограм (рис. 13) в обох нирках визначалися крутий діастолічний спуск, розширення спектра частотних зсувів (відсутність «чистого вікна» під систолічним піком). Максимальна систолічна швидкість в обох нирках підвищена (відповідно в лівій – 116 см/с і правій – 106 см/с), пульсаційний індекс відповідно 1,4 та 1,5, резистентний індекс – 0,70 і 0,72), мінімальна діастолічна швидкість знижена – 34,7 і 29,4 см/с, співвідношення швидкостей підвищене – 3,34 і 3,60.

Підвищення  $V_{\max}$  і  $PI$  свідчили про спазм судин, а збільшення  $RI$  – про посилення периферичного судинного опору (можливо, стискання їх ззовні), що, у поєднанні зі змінами форми доплерівської кривої, характерно для гломерулонефриту [290].

Хвора П., 69 років, лікувалась у клініці інфекційних хвороб. Захворіла гостро, з гіпертонічного кризу (артеріальний тиск 230 і 120 мм рт. ст.). Наступного дня у хворої підви-



а б  
Рис. 13. Доплерограми хворого Ш.: а – ліва нирка; б – права нирка.

цилася температура тіла до 38,8 °С, діагностовано пневмонію, ще через день вона була госпіталізована в соматичний стаціонар, де температура досягла 40,5 °С; відзначено олігурію, у день переводу в інфекційне відділення (6-й день хвороби) з'явилась жовтяниця.

З анамнезу з'ясовано, що хвора мешкає в селі, має господарку, де є щури.

У стаціонарі гемодинаміка стабільна: АТ 105–120 і 80 мм рт. ст., пульс 66 уд./хв. Пневмонія лівобічна нижньочасткова клінічно і рентгенологічно. Незначні кров'янисті виділення з носа. Край печінки на 2–2,5 см нижче реберної дуги. З 2.03 по 8.03 відзначалась повторна гарячкова хвиля. Медикаментозна свербляча висипка 23–29.02 (на антибіотики). Діурез відновився відразу ж після прийняття в стаціонар.

Загальний аналіз крові 18.02: лейкоцити  $14,7 \times 10^9$  /л, еоз. 1 %, мієлоцити 1 %, п/я 11 %, с. 68 %, лімф. 8 %, м. 10 %, плазматичні клітини 1 %. ШОЕ 40 мм/год. У сечі: білок 1,27 г/л, лейкоцити 30–40 у полі зору, еритроцити 6–10 у п/з, циліндри гіалінові 1–3, зернисті поодинокі у п/з, клітини ниркового епітелію 3–5 у п/з. Максимальні показники загального білірубину 356,36 мкмоль/л, сечовини 50,8 ммоль/л, креатиніну 0,205 ммоль/л. РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* від 18.02 і 24.02 – від'ємна, 1.03 – титр 1:800, 15.03 – 1:1600 (сероконверсія на 19-й день хвороби).



*Клінічний діагноз – лептоспіроз (Icterohaemorrhagiae 1:1600), гепаторенальний синдром, тяжкий перебіг. Ускладнення – лівобічна нижньочасткова пневмонія. Супутні – гіпертонічна хвороба II ст., медикаментозна хвороба.*

*На УЗД від 24.02 – печінка виступає з-під краю реберної дуги, гомогенна. Жовчний міхур конкрементів не містить. Підшлункова залоза щільна, гомогенна. Нирки, селезінка без особливостей.*

*Доплерографічне обстеження ниркових артерій, портальної вени, стегнових артерій проведено 16.03 (на 34-й день хвороби) (табл. 20).*

Таблиця 20

**Результати доплерографії судин нирок, печінки, нижніх кінцівок хворої П.**

Судина	D, мм	Vmax, см/с	Vmin, см/с	Vсер, см/с	Об'ємний кровотік, мл/хв	$\frac{V_{max}}{V_{min}}$	PI	RI
a. renalis права	5	41,9	9,5	22,4	304	4,41	1,44	0,77
ліва	5	35,2	7,7	18,2	199	4,57	1,51	0,78
v. portae	11	19,8	12,5	15,8	970	1,58	0,46	0,37
a. femoralis права	8,2	32,4	25,0	3,1	100	1,29	18,40	1,77
ліва	9	36,3	20,1	4,4	173	1,81	12,83	1,55

*На доплерограмі лівої нирки (рис. 14, а) – доплерівська крива з пологим діастолічним спуском, відзначається «чисте вікно» під систолічним піком; значне зменшення всіх швидкісних характеристик (максимальної систолічної і мінімальної діастолічної, а також середньої швидкостей) і об'ємного кровотоку, різке збільшення резистентного індексу.*

*На доплерограмі печінки (рис. 14, б) виявлено тенденцію до підвищення Vmax, Vmin; об'ємний кровотік у межах норми; відзначається деяке зниження резистентних характеристик.*

На доплерограмі правої нижньої кінцівки (рис. 14, в) реєструється зниження максимальної систолічної швидкості і об'ємного кровотоку, систоло-діастолічного співвідношення, значне підвищення резистентного і пульсаційного індексів.

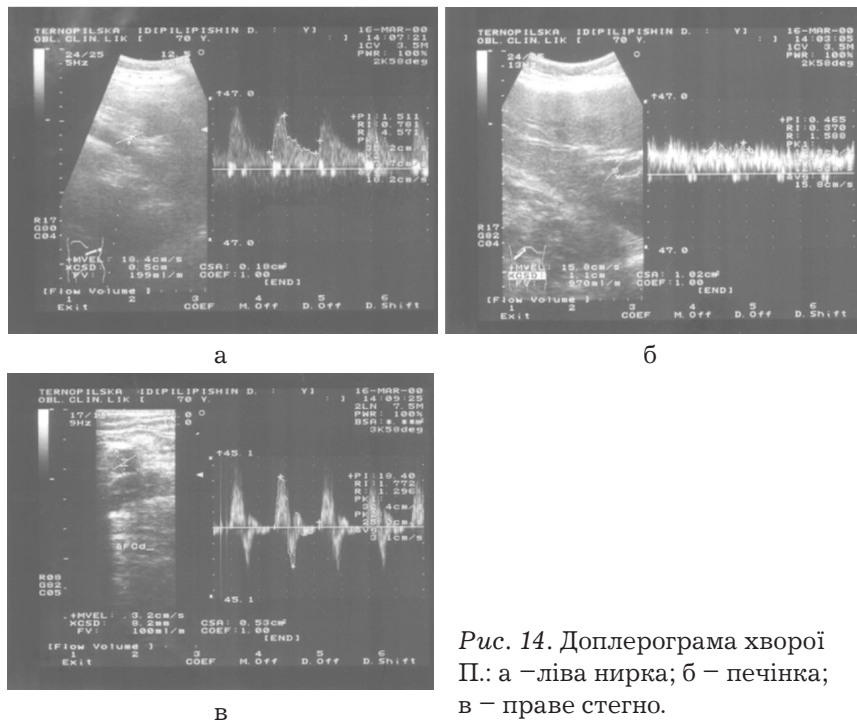


Рис. 14. Доплерограма хворої П.: а – ліва нирка; б – печінка; в – праве стегно.

Таким чином, доплерографічне обстеження виявило серйозні порушення кровопостачання нирок і нижніх кінцівок; водночас показники печінкового кровообігу були без суттєвих змін.

Проведені дослідження виявили порушення кровообігу у хворих на лептоспіроз. Одним з факторів, що сприяли цьому, були гемореологічні зміни, які характеризувалися зменшенням здатності еритроцитів до деформації, тенденцією до підвищення їх агрегації, що утруднювало переміщення крові по судинах, спричинювало сповільнення кровотоку, порушувало

кровопостачання органів і тканин. У реконвалесценції при середньотяжкому перебігу тільки відсоток неагрегованих еритроцитів наблизився до нормального, інші показники, як і при тяжкому перебігу, – індекс деформованості і показник агрегації еритроцитів – ще більше погіршувалися порівняно з гострим періодом хвороби.

Реографічні дослідження також свідчили про розлади периферичної гемодинаміки – у кінцівках, особливо нижніх, визначалося зменшення артеріального кровонаповнення, сповільнення кровотоку, венозний застій у судинах. У процесі видужання відбувалось покращення кровопостачання і відновлення швидкості кровотоку (при середньотяжкому перебігу хвороби – суттєве), поліпшувалися показники тонуусу і еластичності судин. Як правило, порушень судинного тонуусу при середньотяжкому лептоспірозі не спостерігалось, що суттєво відрізнялось від тяжкого перебігу хвороби.

Суттєві порушення мікроциркуляції у шкірі кінцівок підтверджено також методом термографії – встановлено зниження випромінювання тепла в дистальних відділах верхніх і нижніх кінцівок, термоасиметрію, навіть термоампутацію на різних рівнях. Виявлений в гострому періоді лептоспірозу розігрів передньої черевної стінки в епігастрії і правому підребер'ї свідчив про ураження печінки і жовчовивідних шляхів. У нирках методом термографії патологічний процес не виявлявся (тепловий малюнок спини не змінювався – «німа» зона), що, мабуть, можна пояснити переважанням не запальних, а альтеративних процесів – дистрофії та некрозу каналців.

За допомогою доплерографічних досліджень нирок встановлено порушення органного кровотоку, про що свідчили зниження швидкості кровотоку і порушення резистентності судин, що в кінцевому результаті призводило до зменшення кровопостачання органів. Суттєвих змін у системі портального кровотоку не виявлено. Підтверджено розлади гемодинаміки у нижніх кінцівках – сповільнення кровотоку в магістральних судинах (суттєве зниження усіх швидкісних характеристик і

зменшення об'ємного кровотоку), підвищення периферичного судинного опору (зростання резистентного індексу).

Таким чином, при лептоспірозі встановлено порушення кровобігу на різних рівнях – від змін реологічних властивостей крові до розладів мікроциркуляції, периферичного та органного кровобігу. Зміни були більші при тяжкому перебігу хвороби, часто асиметричні, довготривалі.

## КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ

Лептоспірозу властивий широкий спектр клінічних проявів, які варіюють від інапарантної інфекції до фульмінантної [311]. Під час спалаху в Нікарагуа до 70 % лабораторно (серологічно) підтверджених захворювань перебігали безсимптомно [312]. Однак 5–10 % можуть бути причиною ренального тубулярного і мікроваскулярного пошкодження, гострої ниркової недостатності, інтерстиційного нефриту [313]. За такої патології у 65 % пацієнтів констатовано гостру ниркову недостатність, а 48 % потребували замісної терапії (гемодіалізу та його комбінації з гемоперфузією).

Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, X перегляду, яку було прийнято 43-ю Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я, у рубриці «Деякі бактерійні зоонози (A20–A28)» виділяють: лептоспіроз жовтянично-геморагічний – A27.0, інші форми лептоспірозу – A27.8, лептоспіроз неуточнений – A27.9.

Проте ця класифікація дуже стисла і не відображує особливостей клінічного перебігу хвороби.

Сучасна класифікація лептоспірозу [314] передбачає такий розподіл:

за збудником: *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Hebdomadis*, *Canicola* та ін., неуточнений;

клінічні форми: жовтянична, безжовтянична;

провідний синдром: інтоксикаційний, ренальний, гепаторенальний, геморагічний, менінгеальний, легеневий, серцево-судинний, абдомінальний;

перебіг: гострий, затяжний, без рецидивів, з рецидивом (ами);

ступінь тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий;

особливості перебігу: без ускладнень, з ускладненнями (гостра ниркова недостатність, гостра печінкова недостатність, гостра нирково-печінкова недостатність, гостра серцево-су-

динна недостатність, поліорганна недостатність, інфекційно-токсичний шок, ДВЗ-синдром, набряк мозку, міокардит, ендокардит, пієлонефрит, неспецифічні пневмонії, увеїт, іридоцикліт, гепатит, панкреатит, поліневрит, реакція Яриша–Герксгеймера, гіпоталамо-гіпофізарна недостатність із вторинним гіпогонадизмом, ішемія товстої кишки, пансерозит, спонтанний розрив селезінки, ксантопсія та ін.).

У разі розвитку нирково-печінкової, гострої серцево-судинної або поліорганної недостатності, профузної кровотечі можливий летальний наслідок.

Серед спостережуваних нами 390 хворих на лептоспіроз віком від 16 до 75 років, госпіталізованих у 1989–2000 рр. в клініку інфекційних хвороб Тернопільського державного медичного університету, тяжкий перебіг хвороби мав місце у 71,3 % пацієнтів, середньотяжкий – у 23,3 %, легкий – лише в 5,4 % хворих. Померли 62 пацієнти, летальність склала 15,8 %. У той же час загальна летальність від лептоспірозу в області становила 8,5 % з коливаннями від 5,4 до 12,8 % за рік. Така висока частка тяжкого перебігу лептоспірозу може бути пов'язана з тим, що в клініку переводили з районів переважно тяжкохворих.

Інкубаційний період тривав від 1 до 20 діб, частіше складав 7–14 діб.

Клінічні прояви лептоспірозу в більшості хворих були класичними. Основні ознаки наведено в таблиці 21.

Початок захворювання зазвичай був гострий, часто рапто-вий (хворі могли вказати навіть годину), з трясучого ознобу, гарячки (підвищення температури тіла до 39–40 °С і вище, навіть при легкому перебігу), виражених симптомів інтоксикації – загальної слабості, сильного болю у голові, запаморочення, нудоти, блювання, можливих збуджень, марення, непритомного стану.

У період розпалу хвороби явища інтоксикації посилювались. Гарячка є дуже важливим і постійним симптомом лептоспірозу, тривалість її може бути різною. Гарячка була ремітуючою або постійною з короткочасними ремісіями, тривала 5–10 діб і знижувалася критично або коротким лізисом. У по-

Таблиця 21

## Основні клінічні прояви у хворих на лептоспіроз

Ознака	Перебіг хвороби						Разом (n=390)	
	тяжкий (n=278)		середньої тяжкості (n=91)		легкий (n=21)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура тіла субфебрильна фебрильна гіперпірексична	65	23,4	18	19,8	6	28,6	89	22,8
	82	29,5	35	38,5	9	42,8	126	32,3
	131	47,1	38	41,7	6	28,6	175	44,9
Озноб	58	20,9	22	24,2	6	28,6	86	22,0
Катаральні явища	19	6,8	8	8,8	3	14,3	30	7,7
Склерит, кон'юнктивіт	62	22,3	25	27,5	5	23,8	92	23,6
Герпетичні висипання	44	15,8	16	17,6	–	–	60	15,4
Міалгії	247	88,8	78	85,7	15	71,4	340	87,2
Біль у животі	16	5,7	5	5,5	3	14,3	24	6,1
Біль у попереку	23	8,3	4	4,4	4	19,0	31	7,9
Артралгії	42	15,1	15	16,5	1	4,7	58	14,9
Нудота	113	40,6	37	40,6	3	14,3	153	39,2
Блювання	123	44,2	28	30,8	2	9,5	153	39,2
Пронос	20	7,2	5	5,5	1	4,7	26	6,6
Геморагічний синдром	163	58,6	12	13,2	1	4,7	176	45,1
Менінгеальний синдром	25	8,9	2	2,2	1	4,7	28	7,2
Жовтяниця	258	92,8	48	52,7	2	9,5	308	78,9
Гепатомегалія	266	95,7	73	80,2	16	76,2	355	91,0
Спленомегалія	71	25,5	10	10,9	–	–	81	20,7
Нирковий синдром	231	83,1	44	48,3	3	14,3	278	71,3
Тахікардія	157	56,5	41	45,1	4	19,0	202	51,8
Гіпотонія (<80 мм рт. ст.)	53	19,1	3	3,3	–	–	56	14,3
Свербіння шкіри	34	12,2	1	1,1	–	–	35	8,9
Енцефалопатія	45	16,2	–	–	–	–	45	11,5
Набряки, асцит, анасарка	7	2,5	–	–	–	–	7	1,8
Алергійні прояви	20	7,2	2	2,2	–	–	22	5,6

над 30 % хворих спостерігалось повторне підвищення температури тіла (після 2–10 днів апірексії), іноді неодноразове (рецидиви); друга хвиля гарячки була зазвичай коротша за першу. За тяжкого або ускладненого перебігу в 5 % пацієнтів спостерігався тривалий субфебрилітет.

Катаральні явища (біль у горлі, сухий кашель, нежить) турбували рідко (7,7 %), склерит і кон'юнктивіт спостерігались у межах 22,3–27,5 % залежно від тяжкості хвороби.

Менінгеальний синдром (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського) виявлено у 2,2–8,9 % пацієнтів з різною тяжкістю хвороби. Як один з проявів інтоксикації у 4,7–7,2 % хворих відзначався пронос (патогенних бактерій з випорожнень не було виділено).

При огляді хворих привертала увагу гіперемія й одутлість обличчя, почервонілі очі («кролячі»), ін'єкція судин склер, гіперемія кон'юнктив, герпетичні висипання на губах, крилах носа. Досить часто (від 12,6 % [13] до 20–70 % [205]) виявлялися катар верхніх дихальних шляхів і бронхіт. Шкіра на дотик була волога, виражена пітливість. Частина хворих мала збільшені регіонарні лімфатичні вузли.

Для лептоспірозу дуже характерні міалгії, які тривають 8–10 діб. Зазвичай вони проявляються болями в литкових м'язах, які бувають настільки вираженими, що людина не може ходити. М'язовий біль досягає такої інтенсивності, якої не спостерігається при жодній іншій хворобі [194]. У деяких хворих навіть невеликі рухи або пальпація литкових м'язів супроводжується нестерпним болем, тому є достатня підстава розглядати його як патогномонічну ознаку лептоспірозу. Часто відзначається також біль в стегнових м'язах, поперек, дещо рідше у м'язах спини, грудей, живота. Описано початок лептоспірозу з болю у м'язах тулуба [315]. Зрідка міалгій немає. У частини хворих одночасно з'являються й артралгії.

Клінічно міалгічний синдром зазвичай проявляється на другому тижні хвороби. Іноді виражені міалгії можуть симулювати клініку гострого живота, що в ряді випадків спонукало до проведення діагностичної лапаротомії [128, 197, 316].



Описано тривалий перебіг поліміозиту у хворого на лептоспіроз у поєднанні з хронічним опісторхозом [317].

На 3–6-й день від початку хвороби на кінцівках і тулубі може з'явитися поліморфна, розеольозно-папульозна, еритематозна або уртикарна висипка, іноді свербляча. Екзантема утримується декілька днів, залишаючи після себе пігментацію, часом лущення. Описано випадок, коли висипку на тулубі та кінцівках було спочатку трактовано як прояв іхтіозу [318]. За нашими спостереженнями [37] і даними інших авторів [233], висипання мали місце майже у 25 % хворих, частіше короподібні. Останнім часом вони реєструються рідше – ми відзначали переважно герпетичні висипання на губах і крилах носа (15,8–17,6 % при різній тяжкості хвороби) і лише в одному випадку – рожеву плямисту висипку на тулубі. У 7,2 % пацієнтів висипання на обличчі, тулубі, кінцівках були чітко пов'язані з лікуванням, частіше після застосування антибіотиків, а також гетерогенного протилептоспірозного імуноглобуліну; у половини з них висипка супроводжувалася значним свербінням і розцінювалася нами як прояв медикаментозної алергії.

Ураження печінки є одним з провідних симптомів лептоспірозу і супроводжується її збільшенням (у 95,7–76,2 % пацієнтів) (табл. 21). Помірне збільшення розмірів печінки (до 2–3 см нижче від реберної дуги), щільна консистенція, деяка болючість спостерігаються як при жовтяничній, так і при безжовтяничній формі хвороби. Печінка залишається збільшеною протягом усього гарячкового періоду, а функція її порушеною ще довше – й у віддалену реконвалесценцію. Навіть у термінальній стадії з проявами гепатаргії печінка, як правило, не скорочується у розмірах. Частота виникнення жовтяниці при легкому перебігу хвороби склала 9,5 %, середньотяжкому – 52,7 %, тяжкому – 92,8 %. Інтенсивність жовтяниці збільшувалась із зростанням тяжкості хвороби і коливалася від жовтявого до яскравого червоно-шафранового забарвлення склер і шкіри. Середні показники загального білірубіну дорівнювали відповідно (24,0±5,48), (69,50±6,54) і (494,40±20,08) мкмоль/л, з коливаннями від 9,06 до 1600,8. Жовтяниця супроводжувалася

свербінням, яке, ймовірно, слід розцінювати як один із симптомів холестазу (у 8,9 %). Майже у кожного четвертого хворого (23,4 %) вона зберігалася декілька тижнів – до 1,5 міс., а у 3 хворих – навіть до 3 міс.

Про порушення функції печінки свідчать підвищення рівня вільного і зв'язаного білірубіну в сироватці крові, диспротеїнемія з відносним збільшенням вмісту глобулінових фракцій, позитивні осадкові проби, зниження рівня протромбіну. Активність АлАТ і АсАТ у межах норми або незначно підвищена. При холестазі (у 2,2 % хворих, в основному при тяжкому перебігу лептоспірозу) значно збільшуються активність лужної фосфатази і рівень холестерину.

Виявлено певний зв'язок рівня білірубіну крові з летальністю (рис. 15): остання при його концентрації до 200 мкмоль/л не реєструвалась, при 201–400 мкмоль/л – дорівнювала 9,1 %, 401–600 мкмоль/л – 22,8 %, більше 600 мкмоль/л – 37,0 % ( $p < 0,001$ ).

За рахунок уробіліну сеча набуває цегляного кольору, внаслідок появи в ній вільного білірубіну може бути коричневою. Залежно від виразності жовтяниці кал звичайного кольору чи знебарвлюється.

У 30–50 % хворих збільшена селезінка.

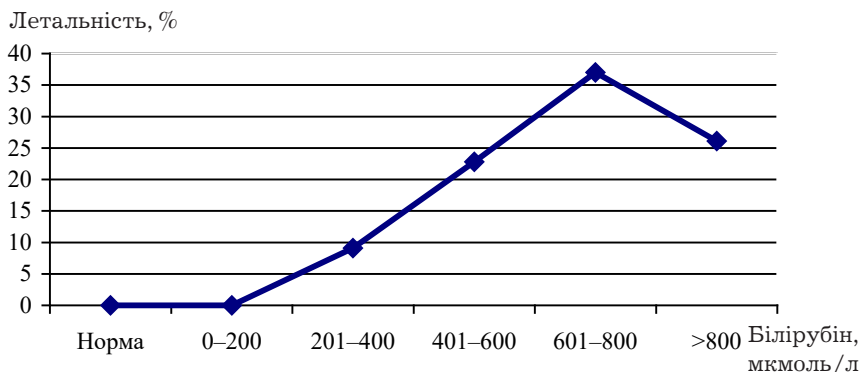


Рис. 15. Залежність летальності від концентрації сироваткового білірубіну у хворих на тяжкий лептоспіроз.

Нирки при лептоспірозі уражені завжди. Клінічно це проявляється болем у попереку, симптомом Пастернацького. У тяжких випадках, при розвитку гострої ниркової недостатності, зменшується добова кількість сечі аж до анурії [197]. Спектр ниркових проявів включає зміни сечового осаду, гіпокаліємію, тубулярну дисфункцію, зниження відповіді на водне навантаження і гостру ренальну недостатність [170].

За нашими спостереженнями, при легкому перебігу лептоспірозу у 14,3 % осіб відмічено короткочасну олігурію і патологічні зміни в сечі; при середньотяжкому перебігу захворювання частота ниркового синдрому збільшилася до 48,3 %, при тяжкому – до 83,1 % (у тому числі виражені порушення функції нирок аж до анурії встановлено у 16,2 % осіб). Рівень креатиніну дорівнював відповідно  $(0,089 \pm 0,010)$ ,  $(0,104 \pm 0,005)$  і  $(0,314 \pm 0,014)$  ммоль/л, сечовини –  $(9,25 \pm 1,18)$ ,  $(10,45 \pm 0,58)$  і  $(22,80 \pm 0,78)$  ммоль/л. Серед хворих з тяжким перебігом лептоспірозу лише 47 (16,9 %) не мали клінічних проявів порушень функції нирок, у тому числі 5 з тих, що померли.

Олігоанурія тривала 1–10 днів –  $(1,89 \pm 0,12)$  доби з розрахунку на одного пацієнта, у тому числі в стаціонарі – 1–9 днів –  $(1,73 \pm 0,11)$  дня на одну людину. У 102 (36,7 %) хворих на час госпіталізації діурез вже нормалізувався.

Особливістю лептоспірозої нефропатії є часта поліурія з гіпокаліємією, але без набряків і гіпертонії. Артеріальна гіпертонія ниркового генезу формується лише у 19,8 % реконвалесцентів [93].

За сприятливих умов на 2-му тижні хвороби олігурія змінюється на поліурію. У динаміці спостереження у 65 (23,4 %) хворих у відновному періоді гострої ниркової недостатності виникла поліурія – від 2,3 до 8,0 л за добу, причому в 42 осіб – після попередньої олігоанурії, у 23 – без неї.

За результатами лабораторних досліджень виявляють зниження відносної густини сечі протягом 3–4 тижнів і більше, альбумінурію (від слідів до 1 г/л і більше), циліндрурію (гіалінові, зернисті, навіть воскоподібні циліндри), клітини ниркового епітелію, рідше еритроцити і лейкоцити; підвищення рівня се-

човини та креатиніну крові [9]. Має місце низький рівень ниркового кліренсу: клубочкова фільтрація уповільнюється до 30–40 мл/хв за ендogenousним креатиніном (при нормі 120–130 мл/хв). Це призводить до уремії, яка може мати летальний кінець.

Привертає увагу те, що, навіть за відсутності клінічних і анамнестичних даних про порушення діурезу (47 із числа спостережуваних хворих на тяжкий лептоспіроз, 16,9 %), у 72,3 % з них були патологічно змінені лабораторні показники, іноді до дуже високих значень: креатиніну – до 1,14 ммоль/л, сечовини – до 45,76 ммоль/л. У динаміці в 10 (21,3 %) хворих виявлено подальше погіршення цих показників, у 24 (51,1 %) – їх зменшення і у 13 (27,6 %) осіб вони залишилися без змін, у тому числі в 1 – на підвищеному рівні.

Незважаючи на досить швидке настання відновної стадії гострої ниркової недостатності (частіше явища олігоанурії тривали в стаціонарі до 3 діб і лише у 2 пацієнтів – 7 діб), майже у половини пацієнтів (47,7 %) відзначено подальше погіршення ниркових показників. При розвитку поліурії (65 хворих) подальше підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігалось у 31 (47,7 %) хворого, показники залишались на тому ж підвищеному рівні у 5 (7,7 %); у 5 (7,7 %) хворих вони коливались у межах норми, у 24 (36,9 %) мали тенденцію до покращення, але нормалізація настала лише у 10 (15,4 %).

Встановлена певна залежність летальності хворих від концентрації креатиніну. Так, всі хворі з нормальними показниками креатиніну (рис. 16) при будь-яких величинах білірубіну (навіть більше за 1000 мкмоль/л) вижили, при показниках до 0,2 ммоль/л летальність склала 10,7 %, 0,21–0,40 ммоль/л – 16,8 %, 0,41–0,60 ммоль/л – 36,4 % ( $p < 0,05$ ).

Повне та стійке відновлення функції нирок відбувається протягом 6 міс. після гострої ниркової недостатності, за винятком здатності до концентрації сечі [95]. Тайванські автори звертають увагу на ризик розвитку хронічної хвороби нирок після перенесеного лептоспірозу [319].

Один із провідних синдромів при лептоспірозі – геморагічний. Клінічно навіть при легкому перебігу хвороби з'явля-

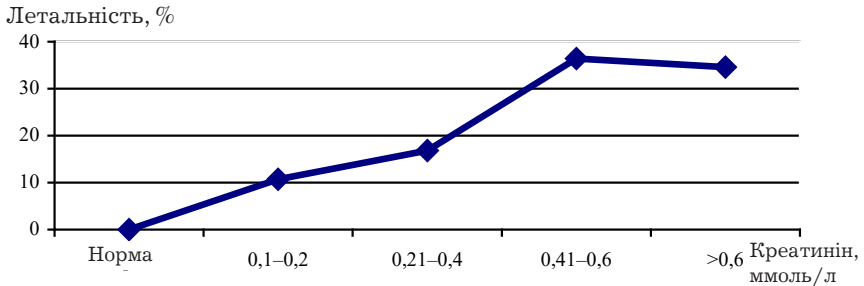


Рис. 16. Залежність летальності від рівня креатиніну в сироватці крові хворих на тяжкий лептоспіроз.

ються петехії на грудях, крововиливи в кон'юнктиву, місця ін'єкцій, носові, а при тяжчому – легеневі, маткові, кишкові кровотечі, крововиливи у життєво важливі органи, що може зумовити летальний наслідок. Лабораторно визначаються анемія, тромбоцитопенія, відповідні зміни коагулограми, часу згортання крові, тривалості кровотечі. Вже при середньотяжких формах лептоспірозу є тенденція до гіперкоагуляції, при тяжких формах розвивається II, потім III стадія ДВЗ-синдрому з коагулопатією споживання. Кровотечі та крововиливи у внутрішні органи, шкіру, слизові оболонки вважають характерними ускладненнями лептоспірозу [128]. Частота геморагічного синдрому при летальних випадках лептоспірозу сягає 92 % [140].

При лептоспірозі нерідко виявляють тромбоцитопенію. Так, зменшення числа кров'яних пластинок спостерігалось у 87,8 % хворих на лептоспіроз, при цьому геморагічні епізоди мали місце лише в кожного четвертого з них; 6 пацієнтів померли від кровотеч; виявлено статистично достовірну кореляцію між числом тромбоцитів, рівнями печінкових ферментів і білірубіну, а також зв'язок тромбоцитопенії з гострою нирковою (часто поліорганною) недостатністю і фульмінантним перебігом лептоспірозу [320]. Водночас факторами ризику розвитку тромбоцитопенії вважають не лише фульмінантний, а й пролонгований перебіг захворювання у поєднанні з гострою нирковою недостатністю, причому не встановлено статистич-

но достовірної асоціації з летальністю [321]. Описано тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру [229]. Часто розвивається анемія [231].

Значні зміни виявляються з боку серцево-судинної системи: уповільнення пульсу (найчастіше в осіб молодого віку) [322], розширення меж серця, приглушення або глухість тонів, поява систолічного і діастолічного шумів, аритмії [5, 118]. На лептоспірозний міокардит вказують зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу ЕКГ, зміщення донизу і деформація сегмента S–T, сплюснення та інверсія зубця T (у грудних відведеннях – високий) [93], порушення провідності [5, 323], подовження інтервалу P–R, порушення реполяризації і фібриляція передсердь [237]. Часто, особливо при вираженому токсикозі, помітно знижується артеріальний тиск крові. Колаптоїдний стан може виникнути у будь-який період хвороби [5]. Деякі автори розглядають лептоспіроз як незалежний фактор ризику гострого коронарного синдрому [324].

На противагу змінам ЕКГ, клінічні ознаки серцевої недостатності при лептоспірозі з'являються рідше – у 9–39 % випадків [235, 236], однак можливі тяжкі форми серцевої недостатності з кардіогенним шоком, інфарктоподібні стани. Описано випадок кардіогенного шоку з повною атріовентрикулярною блокадою та міокардитом, постмортально був діагностований іктерогеморагічний лептоспіроз [325]. Перикардит виникає при лептоспірозі винятково рідко, супроводжується фібриляцією передсердь і шумом тертя перикарда [192, 235, 237, 238]. Ураження міокарда при лептоспірозі переважно вогнищеве, у половини перехворілих триває понад 12 міс. реконвалесценції, у 42,1 % – без позитивної ЕКГ-динаміки. Описано незвичайно ранній випадок міокардиту, який розвинувся на другий день хвороби (пацієнт помер на 5-ту добу від поліорганної недостатності, лептоспіроз підтверджений лабораторно) [326].

У літературі неодноразово описано при лептоспірозі респіраторний дистрес-синдром дорослих – ARDS як форму некардіогенного набряку легень, що проявляється легеневою гіпертензією і гострою дихальною недостатністю, резистентною

до оксигенотерапії [202–204]. У клінічній картині при ARDS домінували скарги – непродуктивний кашель, біль у грудях, кровохаркання [206].

Ураження дихальної системи виявляються у 10–15 % [118], за іншими даними, у 20–70 % хворих на лептоспіроз [205, 327] – у вигляді трахеїту та бронхіту, у тяжких випадках – вогнищевої геморагічної пневмонії. Для легеневої форми лептоспірозу характерні рання (у перші 2–3 дні хвороби) поява болю в грудях, непродуктивного кашлю і кровохаркання; харкотиння мізерне, з нього можна виділити збудника [118, 210, 216]; можливий також ексудат у плеврі [328]. Синдром дихальної недостатності, за даними пульсоксиметрії та спірометрії, проявляється за рестриктивним, рідше – за обструктивним типом. Функціональні респіраторні розлади асоційовані з тяжчим клінічним перебігом лептоспірозу і більшою частотою рентгенологічних змін [329]. Частота уражень дихальної системи різна – спостерігали пневмонію у 3 з 5 хворих на лептоспіроз [330], у 8 із 157 пацієнтів у вигляді набряку легень на тлі гострої ниркової або серцевої недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому [331]. Факторами, асоційованими з легеневиими ускладненнями, були зволікання з антибіотикотерапією та тромбоцитопенія (менше  $100 \times 10^9$  /л). Один з пацієнтів помер від респіраторної недостатності (acute respiratory failure, ARF). За іншими даними, летальність при ARF склала 51 %. Померлі були старшими за віком, мали вищі показники органних дисфункцій, в основному ренальну, кардіоваскулярну і неврологічну недостатність, а також вищий рівень ацидозу [332]. Пацієнти з нормальною функцією нирок не мали легневих ускладнень [333]. Іноді тяжке ураження легень з легеневою кровотечею, спричинене лептоспірами, можливе без жовтяниці та ниркової недостатності [334]. Судячи з даних літератури [335], для регіонів з високою ендемічністю лептоспірозу характерною є гіподіагностика як самого захворювання, так і тяжкості легневих його ускладнень; з 7 пацієнтів із серйозними легеневиими проявами 5 померли (4 – від легневих кровотеч, 1 – від ГРДС).

Ураження легень, як правило, помірне, малопомітне [336], але в 1995 р., під час спалаху лептоспірозу в Нікарагуа, щонайменше 40 осіб померли від гострих легеневих кровотеч і дихальної недостатності [176, 211, 212]. Деякі автори [179] виявили пневмонію у всіх померлих від лептоспірозу. Ураження легень вважають одним з 4-х важливих критеріїв прогнозу захворювання.

Рентгенологічно зміни виявлено у 5–10 % хворих з респіраторними симптомами, інфільтрати – у 82 % хворих з кровохарканням [206]. Як правило, це дрібні вогнища, які розташовані по периферії легеневих полів, та великі зливні вогнища без чіткої картини сегментарного або часткового ураження легень, набряк міжчасткової проміжної тканини, на тлі якого паренхіматозна тканина легень емфізематозно розширена [216]. При цьому виявляються повнокров'я кровоносних судин, застійні явища в лімфатичних протоках і деяке збільшення бронхопультмональних лімфовузлів. Порушення моно- або білатеральні, нелобарні, з вираженою тенденцією до периферичного переважаювання [207, 337]. Деякі автори [176, 206] визначають такі основні рентгенологічні ознаки ураження легень при лептоспірозі: мала нодулярна щільність; великі зливні поля консолідації; матова щільність, що погано визначається. Альвеолярні інфільтрати можуть нагадувати пластівці снігу [206]. Описана рентгенівська картина дуже нагадує відповідні зміни при ARDS [204]. У IV стадії синдрому, на тлі вираженої щільності легеневої тканини або «снігової бурі», дуже складно виявити пневмонію і абсцедування легень. Вогнищевий ателектаз може імітувати вогнища запалення, що помилково рентгенологічно оцінюються як пневмонія [157].

За даними комп'ютерної томографії 16 пацієнтів з легеневим лептоспірозом з дифузною альвеолярною геморагією, патологічні зміни виявлено в усіх; вони були симетричні, у вигляді склоподібного затемнення, бронхопультмональних вузлів (таких саме склоподібних), консолідацій [338].

Повне розсмоктування інфільтратів настає, як правило, між 6-м і 10-м днями хвороби [206]. Зрідка рентгенологічна



картина нагадує інфільтративний і міліарний туберкульоз [339], майже в половини хворих – вірусні ураження. Часто бувають легеневі кровотечі [213, 214]. Іноді спостерігається ізольоване ураження легень у вигляді альвеолярної геморагії та ARDS [340].

ARDS розглядають як складову частину реакції Яриша–Герксгеймера (JHR) [205]. Вона виникає через 4–5 год, іноді [40] – через 30 хв після першого введення пеніциліну і проявляється наростаючим болем у животі, болем голови, підвищенням температури тіла, нестримним блюванням, пониженням артеріального тиску [10, 218]. Зазначена реакція відзначена у 70 із 84 хворих на легку форму лептоспірозу, які лікувалися пеніциліном [221], інші автори вказують на значно меншу його частоту – в 1 із 32 хворих [40].

Для лептоспірозу характерні зміни з боку центральної нервової системи – інтоксикація, синдром менінгізму або менінгіту (частіше при захворюваннях, які спричинені збудниками серогруп *Grippytyphosa* і *Pomona*) [246, 247], описано навіть гострий менінгоенцефаліт [341]. Основні синдроми ураження нервової системи – загальноомозковий (80 %), менінгеальний (45 %), енцефалітний (7 %) на фоні менінгеального [157]. У лікворі визначається в основному лімфоцитарний плеоцитоз, нерідко з геморагічним компонентом.

Периферичні нейропатії не є звичайними для даної хвороби, проте описані випадки мононевриту *multiplex* [248, 249] з перебігом більше як 5 міс.; білатерального фаціального паралічу [342, 343]. Деякі автори [344] вважають периферичні нервові паралічі потенційною клінічною особливістю лептоспірозу, описуючи випадок хронічного аксонального ушкодження правого фібулярного нерва з ознаками його реіннервації і повним клінічним одужанням через 7 міс. лікування. Повідомлено також про поперековий мієліт [345], гострий дисемінований енцефаломієліт [346], менінгомієлоенцефалополіневрит [347], інтрацеребральну гематому з розвитком геміпарезу, коми і летальним завершенням у хворого з підтвердженим діагнозом лептоспірозу, а також про субарахноїдальний крововилив

[250], церебральний венозний тромбоз [348], розвиток манії та психозу [349]. Як рідкісне ускладнення описано синдром кавернозного синус-тромбозу з ураженням стовбура мозку і високим ризиком смерті [350]. Повідомлялося про розвиток в'ялого паралічу в пацієнта з неолігуричною ренальною недостатністю з гіпокаліємією при лептоспірозі, який у подальшому був корегований калієм і консервативними заходами [351].

Описано рідкісний випадок поєднання гострого міокардиту, панкреатиту, поліартриту, мононевриту multiplex і тяжкого васкуліту з розвитком симетричної периферичної гангренни нижніх кінцівок [352].

Характерним для лептоспірозу вважають ураження очей (майже у 20 % хворих) у вигляді увеїту, іридоцикліту, хоріоретиніту [9, 353]. Клінічно при цьому відзначали гіперемію кон'юнктив (85,7 %), розширення вен сітківки (57,1 %), блідість диска очного нерва (57,1 %) та його набряк, субкон'юнктивальні геморагії (19 %), ретинальний васкуліт, значну ексудацію і папіліт. Серйозні очні зміни були характерні для гострої фази лептоспірозу і мали сприятливі наслідки [354]. У північно-західній Греції очні ускладнення розвинулись в усіх 8 хворих, що спостерігались [255]. Описано епідемію увеїту серед пацієнтів з лептоспірозом у південній Індії і запропоновано критерії для диференціації їх з іншими увеїтами [355, 356].

Уявлення про переважно легкий перебіг безжовтяничного лептоспірозу є помилковим. Серед 105 спостережуваних нами пацієнтів з безжовтяничною формою хвороби її легкий перебіг мали лише 21,9 %, середньої тяжкості – 43,8 % і тяжкий – 34,3 %, з яких 2/3 потребували невідкладної допомоги в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У той же час хворі з легким перебігом (23 людини) становили 90,4 % від усіх випадків з аналогічним перебігом хвороби, середньотяжким (46) – 52,9 % відповідно, тяжким (36) – лише 10,0 % [357].

Зіставлення основних клінічних проявів тяжкого лептоспірозу при його жовтяничних і безжовтяничних формах (табл. 22) свідчить про відсутність суттєвої різниці між більшістю ознак.

Таблиця 22

**Частота клінічних проявів жовтяничної і безжовтяничної форм  
лептоспірозу з тяжким перебігом**

Ознака	Клінічна форма			
	жовтянична (n=254)		безжовтянична (n=36)	
	абс.	%	абс.	%
Температура тіла субфебрильна фебрильна гіперпіректична	63	24,8	2	5,5*
	79	31,1	6	16,7*
	112	44,1	28	77,8*
Озноб	53	20,8	8	22,2
Склерит, кон'юнктивіт	55	21,6	7	19,4
Герпетичні висипання	42	16,5	4	11,1
Артралгії	37	14,5	5	13,9
Нудота	103	40,5	15	41,7
Блювання	114	44,9	13	36,1
Пронос	15	5,9	5	13,9
Геморагічний синдром	155	61,0	12	33,3*
Менінгеальний синдром	23	9,0	2	5,5
Гепатомегалія	246	96,8	29	80,6
Спленомегалія	66	25,9	5	13,9
Нирковий синдром	209	82,3	33	91,6
Гіпотонія (АТ<80 мм рт. ст.)	50	19,7	7	19,4
Алергійні прояви	16	6,3	4	11,1

**Примітка.** \* – суттєва ( $p < 0,05 - 0,001$ ) різниця між показниками при жовтяничній і безжовтяничній формах лептоспірозу.

Тяжкість стану хворих при безжовтяничній формі була зумовлена більш вираженою гарячковою реакцією та ураженням нирок. Так, гіперпірексія (39–41 °С) визначалась у 77,8 % цих хворих проти 44,1 % – при жовтяничній формі ( $p < 0,001$ ). Часто (50,0 %) розвивалася гостра ниркова недостатність (від анурії до різко вираженої поліурії – до 8 л за добу). У літературі також наводяться дані про ураження нирок при безжовтяничному лептоспірозі [358–362], причо-

му в деяких випадках навіть виникала необхідність у проведеному гемодіалізу [363]. Інші прояви інтоксикації – озноб, нудота, блювання – реєструвалися з однаковою частотою. Геморагічний синдром, іноді дуже тяжкий, спостерігався у хворих на безжовтяничну форму лептоспірозу майже вдвічі рідше (33,3 проти 61,0 %,  $p < 0,05$ ), в окремих хворих (7 пацієнтів, 19,4 %) розвинувся колаптоїдний стан. У 7 (19,4 %) пацієнтів як ускладнення виникла пневмонія (в одного з них – хворого К., 25 років – дуже тяжка, з рентгенологічною картиною, яка нагадувала дисемінований туберкульоз легень; під впливом масивної антибіотикотерапії – ампіокс, цефазолін – через 18 днів відзначено майже повне розсмоктування інфільтратів у легеневій тканині). За даними літератури [364], безжовтяничний лептоспіроз нерідко ускладнюється тяжким пульмональним геморагічним синдромом, який потребує інтенсивної терапії. В однієї хворої діагностовано інфекційно-токсичний міокардит, в іншій – гострий перикардит [365].

У всіх хворих були суттєво змінені основні лабораторні показники, які залежали від тяжкості хвороби (табл. 23). Аналіз крові показав нейтрофільний гіперлейкоцитоз із зсувом формули вліво, анемію, значно підвищену ШОЕ. Кількість лейкоцитів периферичної крові коливалася від  $4,2 \times 10^9$  до  $92,0 \times 10^9$  /л, сягаючи у середньому відповідно до тяжкості захворювання ( $10,57 \pm 1,60$ ), ( $11,16 \pm 0,55$ ) і ( $16,80 \pm 0,79$ )  $\times 10^9$  /л. Найбільший лейкоцитоз був при тяжкому перебігу хвороби ( $p < 0,001$ ). Нормальні числа лейкоцитів мала половина (52,9 %) хворих з легким перебігом хвороби, чверть (25,6 %) – із середньотяжким і лише 4,2 % – з тяжким.

Відзначено різкий зсув лейкоцитарної формули вліво до метамієлоцитів і мієлоцитів; кількість паличкоядерних нейтрофілів у середньому дорівнювала 12–14 %, досягаючи в окремих хворих 54–58 %. ШОЕ коливалася від 2 до 90 мм/год, середні показники відповідно до тяжкості перебігу – ( $19,70 \pm 2,77$ ), ( $26,00 \pm 1,80$ ) і ( $37,50 \pm 1,21$ ) мм/год. Такі ж зміни периферичної крові описані в літературі [13, 118]. Різке збільшення цих по-

Таблиця 23

Основні лабораторні показники у хворих на лептоспіроз ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди	Перебіг хвороби		
		тяжкий (n=278)	середньої тяжкості (n=91)	легкий (n=21)
Лейкоцити, $\times 10^9 / \text{л}$ $M \pm m$ Коливання	5,0–8,0	16,80 $\pm$ 0,79*,** 4,9–92,0	11,16 $\pm$ 0,55 4,2–31,6	10,57 $\pm$ 1,60 4,3–38,3
ШОЕ, мм/год $M \pm m$ Коливання	4–10	37,50 $\pm$ 1,21*,** 2–90	26,00 $\pm$ 1,80 2–74	19,70 $\pm$ 2,77 3–40
Паличко-ядерні нейтрофіли, % $M \pm m$ Коливання	до 5	14,20 $\pm$ 0,62** 1–58	12,00 $\pm$ 0,75*** 1–54	4,84 $\pm$ 0,85 2–22
Загальний білірубін, мкмоль/л $M \pm m$ Коливання	8,55–20,52	494,4 $\pm$ 20,1*,** 9,06–1600,8	69,5 $\pm$ 6,5*** 13,59–236,98	24,0 $\pm$ 5,5 13,59–99,66
Креатинін, ммоль/л $M \pm m$ Коливання	0,044–0,101	0,314 $\pm$ 0,014*,** 0,07–1,14	0,104 $\pm$ 0,005 0,052–0,290	0,089 $\pm$ 0,010 0,061–0,250
Сечовина, ммоль/л $M \pm m$ Коливання	3,33–8,32	22,80 $\pm$ 0,78*,** 4,15–64,6	10,45 $\pm$ 0,58 4,15–31,12	9,25 $\pm$ 1,18 3,69–23,74

**Примітки:** \* – достовірна ( $p < 0,001$ ) різниця між показниками при тяжкому і середньотяжкому перебігу; \*\* – тяжкому і легкому перебігу; \*\*\* – середньотяжкому і легкому перебігу.

казників периферичної крові служило важливою диференційно-діагностичною ознакою і допомагало ранній діагностиці лептоспірозу. Водночас в літературі є повідомлення, що наявність атипових лімфоцитів асоційована з частковою протекцією під час перебігу хвороби [366].

Патологічні зміни в сечі характеризувалися появою білка (від слідів до 11,7 г/л), лейкоцитів та еритроцитів (від поодиноких клітин до вкриття всього поля зору), циліндрів (гіалінових до 20, зернистих – до 8–10 в полі зору), клітин ниркового епітелію. Аналізи сечі залишалися нормальними у 41,7 % хворих з легким перебігом хвороби, у 25,3 % – із середньотяжким і лише у 3,9 % – з тяжким перебігом.

У крові збільшується вміст метаболітів азоту (сечовини, креатиніну), а при жовтяничній формі – ще й білірубину за рахунок як зв'язаного, так і вільного, незначно підвищується активність АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази, знижується протромбіновий індекс. Біохімічні показники крові – концентрацію білірубину, креатиніну, сечовини – оцінювали як критерії тяжкості лептоспірозу і показники функціонального стану органів-мішеней (печінки, нирок). Середні показники білірубину, відповідно до тяжкості хвороби, дорівнювали (24,0±5,48), (69,50±6,54) і (494,40±20,08) мкмоль/л з коливаннями від 9,06 до 1600,8 мкмоль/л, креатиніну – (0,089±0,010), (0,104±0,005) і (0,314±0,014) ммоль/л (коливання від 0,061 до 1,140 ммоль/л).

У лікворі часто відзначаються ознаки серозного запалення мозкових оболонок.

Тяжкість перебігу оцінювали за запропонованими нами критеріями, комплексно: за вираженням інтоксикації, синдромів ураження нирок і печінки, у тому числі жовтяниці, геморагічних проявів.

При легкому перебігу хвороби інтоксикація була незначною, температура тіла, як правило, субфебрильна, тривала недовго. У  $\frac{3}{4}$  хворих відзначалися міалгії, найчастіше в литкових м'язах, рідше – у попереку. У 76,2 % пацієнтів була збільшена печінка, у деяких спостерігалась короткочасна олігурія. Лише в одного хворого була петехіальна висипка на шкірі, в 1 – ригідність м'язів потилиці. У 90,4 % пацієнтів лептоспіроз перебігав без жовтяниці, в інших жовтяниця була помірною (рівень білірубину сироватки крові підвищений до 100 мкмоль/л); клінічно порушень функції нирок не було (не-

значні зміни в сечі, вміст креатиніну сироватки крові підвищений до 0,15 ммоль/л, сечовини – до 10 ммоль/л).

При середньотяжкому перебігу інтоксикація була більш вираженою: температура тіла досягала 39 °С, у всіх відзначалися біль голови, загальна слабкість, зниження апетиту, рідше нудота (40,6 %), блювання (30,8 %). З'являлися герпетичні висипання, частішали міалгії, розвивався геморагічний синдром, що проявлявся носовими кровотечами, петехіальною висипкою на шкірі, в деяких хворих – великими крововиливами в місця ін'єкцій, у склери, носовими кровотечами. Поряд із гепатомегалією (80,2 %) виявляли збільшення селезінки (10,9 %); у кожного третього хворого розвивалася короткочасна олігурія, яка іноді в процесі лікування змінювалася на поліурію. Клінічно нирковий синдром відзначено в 48,3 % хворих проти 14,3 % при легкому перебігу хвороби ( $p < 0,05$ ). Концентрація білірубіну сироватки крові була в межах 100–170 мкмоль/л, креатиніну – 0,2–0,3 ммоль/л, сечовини – 15–20 ммоль/л. Частка осіб з безжовтяничною формою скоротилася до 52,9 %.

Тяжкий перебіг лептоспірозу характеризувався вираженою інтоксикацією (нудота, блювання, сильний біль голови), різко знижувався артеріальний тиск крові – до колапсу і розвитку інфекційно-токсичного шоку; гарячка була тривалою, температура тіла досягала 40 °С і вище; відзначалися збудження або, навпаки, адинамія, сильні міалгії (хворі не могли ходити); серйозні порушення функції нирок (у 83,1 %, у тому числі в 16,2 % хворих – анурія) і печінки (частота безжовтяничних форм склала лише 10,0 %; гепатомегалія – майже у всіх, у кожного четвертого – спленомегалія); виражений геморагічний синдром (носові, кишкові, маткові, легеневі кровотечі, ДВЗ-синдром), енцефалопатія. У 16,2 % хворих з тяжким лептоспірозом розвинулася токсична енцефалопатія, нерідко із збудженням, маренням, втратою свідомості, судомами, в 1,7 % – набряково-асцитичний синдром (асцит, анасарка). Перебіг хвороби ускладнився у 22,3 % пацієнтів гострою нирковою недостатністю, у 25,2 % – гострою нирково-печінковою недостатністю, у 5,8 % – ДВЗ-синдромом і у 3,6 % – інфекційно-токсич-

ним шоком. Деякі автори відмічають у хворих на лептоспіроз частіший розвиток токсичної енцефалопатії (до 73 % у тяжкохворих), інфекційно-токсичного шоку (36,3 %) [92], гострої нирково-печінкової недостатності – практично у всіх [187]. У 6,1 % хворих була гикавка. Рівень білірубіну сироватки крові перевищував 200 мкмоль/л, креатиніну – 0,4 ммоль/л, сечовини – 20 ммоль/л.

Слід зауважити, що гостра печінкова недостатність з енцефалопатією іноді супроводжувалася збереженням функції нирок (4,4 %), а дуже тяжкий перебіг хвороби з розвитком гострої ниркової недостатності міг бути і при безжовтяничній формі лептоспірозу. У той же час суттєвих змін концентрації загального білка і альбумінів не встановлено. Помірне зниження протромбінового індексу (80–60 %) виявлено у 33,0 % хворих з тяжким перебігом лептоспірозу, які вижили, і у 42,8 %, які згодом померли, значне зниження (<60 %) – у 5,3 і 14,3 % відповідно; середні показники склали  $(80,0 \pm 1,4)$  і  $(73,8 \pm 2,9)$  %.

Індекс функціональної недостатності печінки за Child–Pugh, навіть при дуже вираженій жовтяниці й наявності печінкової енцефалопатії та асцити, коливався в межах 5–7 балів і лише в окремих хворих досягав 9 балів (компенсація і субкомпенсація).

Летальність при тяжкій жовтяничній формі досягла 30 %, при тяжкій безжовтяничній формі – 0,6–1,0 %.

Наводимо клінічні спостереження перебігу лептоспірозу різного ступеня тяжкості.

*Хворий Т., 29 років, лікувався стаціонарно з 5.09 по 27.10. Захворів раптово, з'явилися гарячка, біль у голові й литкових м'язах; через 2 дні виникла жовтяниця. Хворого госпіталізовано – спочатку в ЦРЛ (4-й день хвороби), однак, у зв'язку з тяжкістю стану, у той же день переведено в клініку інфекційних хвороб медичного університету. Живе в селі. Працює виконробом на будівництві. За тиждень до хвороби купався в ставку.*

*При огляді – рум'янець щік, ін'єкція судин склер, різко виражена жовтяниця шкіри, слизових оболонок, склер. Крово-*



виливи у склери, рясна носова кровотеча, здуття живота і його болючість при пальпації. Печінка пальпувалась на 2 см нижче реберної дуги. Діурез знижений.

У наступні 3 дні жовтяниця дуже narосла (максимальний рівень білірубіну 1026,8 мкмоль/л), з'явилась нудота, хворий став загальмованим. У загальному аналізі крові: ШОЕ 64 мм/год (7.09), кількість лейкоцитів  $22,5 \times 10^9$  /л, еоз. 0 %, п. 18 %, с. 70 %, лімф. 12 %, м. 0 % (10.09). Помірна анемія: ер.  $2,8 \times 10^{12}$  /л, Hb 80 г/л. ЛПІ 8,83, ГПІ 51,92 (при нормі  $0,62 \pm 0,09$  для обох останніх показників). Концентрація креатиніну 0,44 ммоль/л, сечовини – 29,86 ммоль/л. В аналізі сечі: білок 1,47 г/л, еритроцити покривали 1/3 поля зору, лейкоцити – 8–10 у полі зору, поодинокі клітини ниркового епітелію та гіалінові циліндри.

Діагностовано лептоспіроз, жовтяничну форму, гепаторенальний, геморагічний синдроми, тяжкий перебіг. Ускладнення – гостра печінкова недостатність, токсична енцефалопатія. Діагноз підтверджено лабораторно в РМА з *L. icterohaemorrhagiae*: титр антитіл 1:1600 (7.09) і 1:3200 (29.09).

Під впливом проведеного лікування (антибіотики пеніцилін, цефазолін, ампіокс, глюкокортикоїди, передня тампонада носа, протилептоспірозний гетерогенний імуноглобулін, ентеросорбент, плазмаферез, кріоплазма, альбумін, реополіглюкін, гемостатики, вітаміни) хворий одужав, виписаний в задовільному стані додому. У стаціонарі був 52 дні.

Дуже тяжкий перебіг лептоспірозу мав місце і при безжовтяничній формі хвороби.

Хворий Д., 30 років, захворів раптово: 2.03 підвищилася температура тіла до 39,2 °С (загальна тривалість гарячки 18 діб); з'явилися сильні міалгії, артралгії, біль у голові. 7.03 госпіталізований в ЦРЛ з підозрою на лептоспіроз. Тоді ж виникла анурія, яка через 3 дні змінилась поліурією (до 2,5 л сечі за добу). 9.03 розвинулась масивна кровотеча з шлунково-кишкового тракту (блювання «кавовою гущею», мелена), що призвело до тяжкої постгеморагічної анемії. 10.03–22.03

лікувався в реанімаційному відділенні обласної клінічної лікарні, далі – в клініці інфекційних хвороб.

Аналіз крові від 13.03: ер.  $0,98 \times 10^{12} / \text{л}$ , Нв 30 г/л, лейк.  $53,0 \times 10^9 / \text{л}$ , еоз. 0%, н. 19%, с. 72%, лімф. 6%, м. 3%, ШОЕ 90 мм/год, гематокрит 0,13, ЛПІ 12,22, ГПІ 397,88. Вміст білірубину протягом хвороби залишався в межах норми (максимальний 18,98 мкмоль/л), креатинін 0,683 ммоль/л, сечовина 43,7 ммоль/л.

Клінічний діагноз: лептоспіроз, безжовтянична форма, ренальний і геморагічний синдроми, тяжкий перебіг, ускладнений гострою нирковою недостатністю, шлунково-кишковою кровотечею. Діагноз підтверджено в РМА з *L. icterohaemorrhagiae*: 0 (8.03)–1:800 (11.03)–1:1600 (23.03).

Призначено інтенсивну терапію антибіотиками (бензилпеніцилін, цефтриаксон), повторні трансфузії еритроцитів і відмитих еритроцитів, гемостатики, форсований діурез, вітаміни.

У динаміці стан хворого покращився; біохімічні показники повністю нормалізувались, у загальному аналізі крові перед виписуванням із стаціонару ер.  $3,50 \times 10^{12} / \text{л}$ , Нв 90 г/л, лейк.  $4,5 \times 10^9 / \text{л}$ , ШОЕ 7 мм/год, ЛПІ 0,98, ГПІ 1,64. Провів у стаціонарі загалом 26 ліжко-днів.

Тяжкість хвороби в описаному спостереженні була зумовлена гострою нирковою недостатністю і масивною кровотечею.

Хворий Б., 39 років, стаціонарно лікувався з 14.09 по 10.10. Захворів гостро 9.09, коли з'явився озноб, температура тіла підвищилася до 38,6 °С, турбували міалгії, напередодні вступу в стаціонар – нудота, блювання. Рибалка, за 3 дні до хвороби був у селі, допомагав по господарству. Госпіталізований на 5-й день хвороби.

При огляді: склерит, кон'юнктивіт, herpes nasalis. Помірна жовтяниця склер і шкіри, на шкірі тулуба петехіальна висипка. Печінка збільшена у розмірах, перкуторно на 1 см виступає з-під реберної дуги. Поліурія. Загальна тривалість гарячки 7 днів, блювання продовжувалося 2 дні. У загальному аналізі крові від 15.09: лейк.  $13,0 \times 10^9 / \text{л}$ , паличкоядерні ней-

трофіли 19 %, ШОЕ 41 мм/год, ЛПІ 9,8, ГПІ 26,07. У сечі: білок 0,183 г/л, ер. незмінні 2–3, змінні – до 5 в п/з, лейкоц. 10–15 і великі скупчення в п/з, гіалінові циліндри 0–1 у препараті. Білірубін загальний 84,5 мкмоль/л, сечовина 13,8 ммоль/л, креатинін 0,19 ммоль/л. АлАТ 2,82 ммоль/(лхгод). РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* в динаміці 1:800 (15.09)–1:12 800 (7.10).

Клінічний діагноз: Лептоспіроз (спричинений *Icterohaemorrhagiae*), жовтянична форма, гепаторенальний, інтоксикаційний, геморагічний синдроми, перебіг середньої тяжкості. Лікування: бензилпеніцилін, донорський проти-лептоспірозний імуноглобулін, короткий курс глюкокортикоїдів, серцеві, вітаміни. Провів у стаціонарі 26 ліжко-днів. Виписаний з одужанням.

Хворий Ч., 29 років, стаціонарно лікувався з 1.08 по 14.08. Захворів через кілька днів після косовиці. Початок хвороби гострий, з ознобу і підвищення температури тіла до 39 °С. Турбувала лише загальна слабкість. Госпіталізований на 4-й день хвороби з діагнозом: «гарячка нез'ясованої етіології». При прийнятті відзначено субіктеричність склер. З боку внутрішніх органів змін не виявлено. У загальному аналізі крові від 2.08: ШОЕ 36 мм/год і 11 % паличкоядерних нейтрофілів. У сечі: білок 0,183 г/л, еритроцити і лейкоцити – 1–2 у п/з, поодинокі гіалінові циліндри в препараті. Біохімічні показники (білірубін, сечовина) у межах норми. При цілеспрямованому обстеженні на лептоспіроз РМА 3.08, 8.08 – від'ємна, 11.08 – позитивна з *L. grippotyphosa* в титрі 1:400.

Клінічний діагноз: Лептоспіроз (спричинений *L. grippotyphosa*), безжовтянична форма, інтоксикаційний синдром, легкий перебіг.

Призначено бензилпеніцилін, полівітаміни. Тривалість стаціонарного лікування 13 днів. Виписаний з одужанням.

Період реконвалесценції триває 2–3 тижні.

У 24 (6,2 %) хворих спостерігалися рецидиви лептоспірозу, в тому числі й при безжовтяничній формі, як правило, у вигляді 2–3 повторних хвиль гарячки, що виникали через 2–4 тижні

після основної хвилі і в більшості випадків – з поверненням жовтяниці і погіршенням функціональних проб (печінкових і ниркових). Повторні хвилі гарячки реєстрували при тяжкому перебігу лептоспірозу – у 19 (6,8 %) (у 4 з них була безжовтянична форма хвороби), при середньотяжкому – у 4 (4,3 %) і при легкому перебігу – в 1 (4,7 %) ( $p > 0,05$ ). Погіршення функції нирок клінічно і за лабораторними показниками під час рецидиву не було.

Наводимо приклад перебігу лептоспірозу з рецидивом.

*Хвора М., 51 рік, лікувалася в інфекційному відділенні з 12.04 по 27.06. Захворіла гостро: підвищилась температура тіла до 38,2 °С, з'явилися нудота, блювання, гикавка; через 3 дні поживкла. Повторні помірні носові кровотечі.*

*Хвора живе в селі, має господарку, де є гризуни.*

*Міалгій не було. Розладів сечовипускання не відмічала, але з моменту госпіталізації в стаціонар (6-й день хвороби) помірна поліурія (до 3 л за добу).*

*У загальному аналізі крові від 13.04 лейкоцитів  $27,7 \times 10^9$ /л, ШОЕ 41 мм/год, ЛП 5,12, ГП 36,9. Загальний білірубін сироватки крові 634,2 мкмоль/л з наступним зростанням за 2 дні до 724,8 мкмоль/л, креатинін 0,64 ммоль/л, сечовина 39,3 ммоль/л. Клінічний діагноз – лептоспіроз, жовтянична форма, гепаторенальний і геморагічний синдроми, тяжкий перебіг. Етіологію хвороби підтверджено серологічно: титр антитіл в РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* на 9-й день хвороби 1:800 (15.04), у динаміці – 1:1600 (23.04)–1:6400 (27.05).*

*Призначено комплексну терапію (бензилпеніцилін, глюкокортикоїди, дезінтоксикаційні засоби, донорський протилептоспірозний імуноглобулін). Через 4 дні у хворій з'явилася рясна рожева свербляча плямисто-папульозна висипка по всьому тілі, яка мала тенденцію до злиття. Висипка утримувалася 9 днів, а розчухи – майже місяць. На цьому фоні з 5.05 тривалий субфебрилітет, для з'ясування причини якого зроблено УЗД, де виявлено ознаки холангіту. З 25.05 повторна гарячкова хвиля до 38,5 °С протягом 3 днів, яка*

супроводжувалась ознобом, блюванням, метеоризмом. 27.05 методом темнопольної мікроскопії в крові виявлено лептоспіри, у той же день титр антитіл 1:6400.

Рецидив характеризувався також повторним підвищенням вмісту в сироватці крові білірубіну і креатиніну, знову збільшилося число лейкоцитів (з  $6,4 \times 10^9$  до  $20,0 \times 10^9$  /л), ШОЕ зросла децю пізніше – за тиждень, до 52 мм/год. Різко підвищилась активність лужної фосфатази (2169 од.).

У зв'язку з алергічним дерматитом бензилпеніцилін було відмінено, додатково призначено ентеросорбент (ентеросгель); рецидив купірували ципробаєм. Виписана в задовільному стані, але білірубін ще залишався на рівні 54,36 мкмоль/л при нормальних розмірах печінки. Функція нирок повністю відновилася. Тривалість стаціонарного лікування склала 76 днів. Подальший перебіг реконвалесценції без особливостей.

Таким чином, у хворої під час рецидиву лептоспірозу в крові виявлено лептоспіри паралельно з наявністю специфічних антитіл у високих титрах, що свідчить про їх недостатню захисну функцію.

Ряд авторів пов'язує причини виникнення рецидивів із вторинною інфекцією. Хвилеподібний характер гарячки також може бути зумовлений біологічними властивостями збудника, циклічністю його розмноження, як при інших спірохетозах. Доведено специфічність повторних гарячкових хвиль [118], оскільки виявлено у цей період збудника у крові хворих (за біологічною пробою) і при експериментальній інфекції у гвінейських свинок. Висловлено також думку, що рецидиви лептоспірозу можуть бути пов'язані з мутаціями збудника [193].

Повторні захворювання на лептоспіроз, які зрідка спостерігаються, за своїми клініко-епідеміологічними і лабораторними характеристиками суттєво не відрізняються від первинного захворювання і для діагностики потребують звичайного клінічного спостереження.

Прогноз при лептоспірозі визначається кількома незалежними факторами:

а) втягненням в процес легень [367–369], розвитком диспное (порушення дихання з переходом у гострий респіраторний дистрес-синдром [370]) або масивною легеневою кровотоцею [210, 214, 371, 372];

б) альвеолярною інфільтрацією, яка виявляється при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки [236];

в) олігурією з гострою нирковою недостатністю [369, 373] (летальність хворих за гострої ниркової недостатності вища, ніж при збереженому діурезі [95, 184, 374]); ГНН посилюється тяжким рабдоміолізом [191, 195, 196];

г) зменшенням кількості лейкоцитів нижче  $12\ 900\ 1/\text{мм}^3$  [375];

д) порушенням реполяризації на ЕКГ (подовження інтервалу Р–R, зміна реполяризації і фібриляція передсердь – критерії поганого прогнозу) [237, 376].

До важливих критеріїв прогнозу захворювання слід додати також вік хворого [37, 367, 377], стать (вища летальність у чоловіків [370]), кардіоваскулярний колапс [375], аритмії [378], гіпотензію [373, 374], виразність жовтяниці [376] та креатинемію і тромбопенію [371, 372], високий рівень сироваткового білірубину [373, 377, 379], калію (у групі осіб з гіперкаліємією летальність дорівнювала 47,1 %, з нормальним рівнем калію – 14,7 %, з гіпокаліємією – 11,1 %) [380], метаболічний ацидоз [95, 370, 371], наявність TNF- $\alpha$  [219].

Деякі автори [95, 381, 382] звертають увагу на диспропорційне збільшення активності АсАТ і суттєве зростання коефіцієнта АсАТ/АлАТ у пізньому періоді лептоспірозу та вважають це поганою прогностичною ознакою. До факторів високого ризику летальності належать також порушення свідомості [379] та ураження центральної нервової системи [383], хронічний алкоголізм [375].

Хоча рання антибіотикотерапія скорочує строки гарячки, ниркової недостатності, стаціонарного лікування, зниження летальності не відбулось; це наводить на думку про потенційну роль саме хвороби (зрушень, які вона спричинює, ускладнень) у наслідках її для пацієнта [236, 382]. Найгірший про-

гностичний фактор – наявність поліорганної недостатності, септицемії [384].

Аналіз літератури, опублікованої в PubMed за останні 20 років, дозволив виявити такі кореляції з підвищенням летальності: схильність – більш старший вік, алкоголізм; інфекція – лептоспіремічне навантаження; відповідь – гемодинамічні розлади, лейкоцитоз; органні дисфункції – синдром поліорганної дисфункції, втягнення легень і гостра ниркова недостатність. Подальші дослідження необхідні для ідентифікації ролі інфективних сероварів, клінічних ознак, маркерів запалення, цитокінів і доказів печінкової дисфункції як прогностичних індикаторів [385].

У хворих на лептоспіроз як ускладнення описано панкреатит з відповідною клінічною картиною та гіперамілаземією, у тому числі гострий некротичний панкреатит [242, 386–389]. Спостерігалися також випадки безбольового панкреатиту, спричиненого лептоспірами [390]. Взагалі, у 10 % хворих з так званим «гострим животом» (холецистит, апендицит, кровотечі) – з наявністю жовтяниці чи без неї – діагностовано і лабораторно підтверджено лептоспіроз; в деяких випадках через пізню діагностику не обґрунтовано проведено оперативне втручання [316].

Як рідкісне ускладнення описані повна недостатність передньої частки гіпофіза (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність) з вторинним гіпогонадізмом у чоловіка через 2 міс. після одужання від лептоспірозу [245], ішемія товстої кишки з наступною її перфорацією [391], пансерозит [392], стероїдо-резистентна імунна гемолітична анемія [393], панцитопенія [394, 395], спонтанний розрив селезінки [396], ксантопсія [397], манія та психоз [349]. В одному із спостережень лептоспіроз за клінічними проявами і навіть даними комп'ютерної томографії симулював рак товстої кишки з метастазами в печінку [398]. Спостерігали також реактивний артрит [399, 400].

Відзначено сезонні особливості перебігу хвороби – тяжчий перебіг у зимово-весняний період, що пояснюють зниженням реактивності організму в цю пору року, характером харчування, гіповітамінозом [257].

Є повідомлення про випадки лептоспірозу у ВІЛ-інфікованих людей – як з фульмінантним перебігом [401], так і зі сприятливим наслідком [402], поєднання лептоспірозу й денге [403], лептоспірозу з геморагічною гарячкою з нирковим синдромом [404].

Деякі автори вважають лептоспіроз захворюванням з пролонгованим ускладненим перебігом [92], а при певних обставинах він може існувати й як хронічна хвороба [405].

Розрахунок ряду індексів периферичної крові дозволяє комплексно оцінити загальну реакцію організму на патологічний процес і ступінь інтоксикації.

Для об'єктивної оцінки рівня інтоксикації запропоновано багато різних лабораторних показників, які ґрунтуються на безпосередньому визначенні концентрації токсичних речовин у сироватці крові та інтерстиційній рідині [144, 406], проте визначення їх потребує проведення додаткового обстеження хворих, наявності певних реагентів, апаратури. Оцінка загальної реакції організму на патологічний процес можлива за допомогою ряду індексів периферичної крові, зокрема ЛПІ і ГПІ. Останні виявилися показовими і при інших інфекційних хворобах – сальмонельозі, шигельозі, скарлатині [407].

Інтегральні показники інтоксикації, зокрема ЛПІ і ГПІ, досліджували при лептоспірозі й інші автори. Вони вказують на зростання цих показників паралельно тяжкості хвороби [281], а також на високу кореляцію ЛПІ і креатиніну [233].

За нашими даними [37], при лептоспірозі ЛПІ і ГПІ корелювали з тяжкістю хвороби, зміни їх відбувалися паралельно; середні значення і коливання наведено в таблиці 24. Показники ЛПІ в межах норми були в 38,8 % хворих з легким перебігом хвороби, у 13,6 % – із середньотяжким і лише в 1,5 % – з тяжким, ГПІ – відповідно у 44,4, 7,9 і 0,4 %.

У померлих ЛПІ в середньому дорівнював  $11,60 \pm 1,18$  проти  $7,40 \pm 0,51$  у тих, хто одужав ( $p < 0,001$ ), для ГПІ співвідношення було оберненим ( $29,75 \pm 4,66$  і  $44,80 \pm 4,46$ ;  $p < 0,05$ ).



Таблиця 24

**Показники ендогенної інтоксикації при лептоспірозі  
( $M \pm m$ , межі коливань)**

Показник	Контроль (здорові, n=30)	Перебіг хвороби		
		тяжкий (n=278)	середньої тяжкості (n=91)	легкий (n=21)
ЛП	0,62±0,09	11,2±0,4* 0,07–54,50	4,3±0,4*,** 0,31–16,12	0,8±0,1** 0,3–4,57
ГП	0,62±0,09	79,5±2,9* 1,0–457,4	8,2±0,7*,** 0,5–30,8	1,2±0,3** 0,3–29,0

**Примітки:** \* – достовірна ( $p < 0,05-0,01$ ) різниця порівняно зі здоровими, \*\* – з показниками при тяжкому перебігу.

Зміни цих показників певною мірою залежали від інтенсивності жовтяниці: поступове зростання ЛП при концентрації білірубину від 200 до 800 мкмоль/л (з  $6,35 \pm 0,72$  до  $12,20 \pm 2,16$ ) з подальшим зниженням при вищому рівні пігменту ( $>800$  мкмоль/л –  $7,50 \pm 2,03$ ). Така ж закономірність встановлена для ГП, хоча і з більшими коливаннями (від  $11,80 \pm 1,93$  до  $71,68 \pm 16,29$  і далі зниження до  $22,30 \pm 3,77$ ).

Схожа тенденція виявлена і при порушенні функції нирок: при рівні креатиніну  $0,09-0,25$  ммоль/л ЛП становив  $5,25 \pm 0,45$ , при  $0,26-0,50$  ммоль/л –  $9,30 \pm 1,44$ , при  $0,51-0,75$  ммоль/л –  $10,30 \pm 1,61$ . При подальшому наростанні креатинінемії ЛП зменшувався до  $7,05 \pm 1,98$ . Динаміка величини ГП при гіперкреатинінемії була схожою до змін ЛП; цей показник збільшувався від  $37,80 \pm 2,17$  до  $77,0 \pm 20,0$  при рівні креатиніну в крові до  $0,75$  ммоль/л, і лише при подальшому наростанні креатинінемії він знижувався до  $23,10 \pm 5,57$ . Ймовірно, що при максимальних показниках білірубину і креатиніну відбувається виснаження компенсаторних механізмів гомеостазу, тому ЛП і ГП знижуються, незважаючи на високий ступінь інтоксикації.

У хворих із середньотяжким перебігом лептоспірозу ЛП був однаковим при жовтяничній і безжовтяничній формах, а також при різних показниках ниркової недостатності. ГП не залежав від наявності у хворих жовтяниці, але виявляв тен-

денцію до зростання з підвищенням рівня креатиніну (при його концентрації менше за 0,10 ммоль/л ГПІ дорівнював  $6,30 \pm 0,76$ , більше ніж 0,10 ммоль/л –  $9,55 \pm 2,46$ ). У ряді випадків, особливо при незначних відхиленнях показників функції печінки й нирок, ЛПІ та ГПІ були більш інформативні для оцінки тяжкості хвороби.

У 30,1 % хворих, незважаючи на поліпшення самопочуття, ЛПІ і ГПІ продовжували зростати. У 62,8 % пацієнтів зміни показників інтоксикації, білірубіну і креатиніну були односпрямовані.

Отже, інтегральні показники інтоксикації ЛПІ і ГПІ можуть бути використані як додаткові критерії тяжкості лептоспірозу, однак їх краще застосовувати при середньотяжкому і тяжкому перебігу хвороби. У випадках вкрай тяжкого перебігу лептоспірозу, коли ламаються механізми компенсації гомеостазу, можливе зниження цих показників.

Є лише поодинокі роботи, присвячені вивченню різних аспектів імунітету при даному захворюванні [5, 408].

Стан клітинного і гуморального імунітету ми вивчали у 74 хворих із середньотяжким (22) і тяжким (52) перебігом лептоспірозу. У гострому періоді хвороби (табл. 25) виявлено значні зміни показників клітинного імунітету. Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-супресорів була знижена ( $p < 0,01 - 0,001$ ), неповних Т-клітин – удвічі збільшилася ( $p < 0,001$ ), зросла також субпопуляція «активних» Т-клітин ( $p < 0,001$ ). Кількість Т-хелперів залишалась у межах норми, хоча у ряді випадків їх вміст перевищував число спонтанних Т-клітин, що характерно для гіпосупресорного типу імунної відповіді. Число D-клітин не відрізнялось від такого у здорових. Імунорегуляторний індекс (ІРІ) коливався при тяжкому перебігу хвороби від 1,76 до 32,50, при середньотяжкому – від 2,50 до 19,0, дорівнюючи в середньому відповідно  $5,68 \pm 0,82$  і  $6,56 \pm 0,90$ . У період реконвалесценції підвищився вміст супресорів. Середні показники ІРІ залишились практично на тому ж рівні –  $5,48 \pm 0,53$  і  $6,00 \pm 0,89$ .

Таблиця 25

**Динаміка показників імунного статусу у хворих на лептоспіроз  
(M±m)**

Показник	Контроль (здорові, n=30)	Перебіг хвороби			
		тяжкий (n=52)		середньої тяжкості (n=22)	
		госпі- талізація	випису- вання	госпі- талізація	випису- вання
Лімфоцити, %	20,40±1,60	19,71±0,81	16,57±1,04	19,92±1,46	17,41±2,17
0	53,70±1,40	44,28±1,17*	46,97±1,17	45,38±1,85	47,16±2,19
T неповні	13,10±1,10	25,67±0,66*	24,14±0,79*	24,00±1,30*	21,33±2,27*
«активні» T	24,30±0,50	35,39±1,00*	39,52±1,32*	34,30±1,63*	39,00±1,83*
CD4	39,10±2,40	42,27±1,16	46,27±1,45*	42,53±2,04	47,08±2,50
CD8	14,60±0,80	8,96±0,55*	10,44±0,68*	10,15±1,43*	10,33±1,36*
D	2,20±0,20	2,10±0,82	2,70±0,73	1,79±0,18	1,50±0,22*
B	12,80±1,20	7,85±0,41*	10,22±0,55**	8,07±0,91*	10,33±1,21
Титр комп- лементу	0,08±0,01	0,10±0,01*	0,10±0,01*	0,12±0,01*	0,08±0,01**
IgA, г/л	1,05±0,05	0,93±0,04	0,84±0,04*	0,79±0,06*	0,82±0,07*
IgM, г/л	2,24±0,06	4,01±0,17*	4,17±0,18*	3,88±0,27*	4,24±0,27*
IgG, г/л	3,36±0,13	5,68±0,29*	5,18±0,23*	5,54±0,58*	5,54±0,44*
ЦІК, од	56,3±2,1	188,4±17,3*	157,7±13,2*	148,0±26,6*	126,4±19,8*
Лізоцим, мг/л	3,25±0,78	2,55±0,21	2,38±0,16	2,19±0,21	2,26±0,29

**Примітки:** \* – вірогідність різниці відносно показників у здорових; \*\* – до даних при госпіталізації; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

Із показників гуморальної ланки імунітету встановлено суттєве зменшення числа В-лімфоцитів; значне підвищення вмісту IgM і IgG ( $p < 0,01$ ) і титру комплементу ( $p < 0,01$ ), тенденцію до зниження концентрації лізоциму ( $p > 0,05$ ). У всіх хворих в гострому періоді виявлено циркулюючі імунні комплекси, їх концентрація була втричі більша, ніж у здорових. У періоді реконвалесценції середня концентрація їх знижувалась, проте у 48 % пацієнтів вона ще продовжувала підвищуватися. За даними літератури, ЦІК можуть тривало перебувати в крові, фіксуватися у різних органах, спричиняючи хвороби імунних комплексів. Доведена їх специфічність [92].

У період реконвалесценції кількість В-лімфоцитів нормалізувалась. Титр комплементу в сироватці крові був значно підвищеним ( $p < 0,01$ ), вміст лізоциму – помірно зниженим, однаково у всі періоди хвороби.

Суттєвої різниці показників як клітинного, так і гуморального імунітету залежно від тяжкості хвороби не було.

Подібні зміни клітинного імунітету при лептоспірозі відмічають й інші автори [409–411]. У розпал хвороби формується імунодефіцитний стан з пригніченням Т-клітинної ланки (вторинний структурний імунодефіцит) [52, 173]. Порушення клітинного імунітету розглядають як прояв автоімунних процесів, вони несприятливі щодо розвитку ускладнень хвороби [92].

Перебіг захворювання певною мірою залежав від здатності організму виробляти специфічні антитіла. Строки сероконверсії коливалися від 2 днів до 1,5 міс. від початку захворювання, причому в перші 5 днів хвороби протилептоспірознні антитіла виявлено лише в 5,5 % випадків, у 68,5 % хворих – з 6-го по 14-й день і у 26,0 % – після 15-го дня (в тому числі у 3,8 % – після 25-го дня хвороби). У половини хворих результати першого дослідження в реакції мікроаглютинації (РМА) з лептоспірами (при госпіталізації) виявилися негативними. У динаміці хвороби в більшості пацієнтів з'являлися протилептоспірознні антитіла і титр їх зростав. У 3,9 % осіб через місяць титр специфічних антитіл почав знижуватись.

Із 253 тяжкохворих з лабораторно підтвердженим діагнозом лептоспірозу на момент госпіталізації сероконверсія відбулась у 91 (35,9 %), в інших 162 пацієнтів протилептоспірознні антитіла виявлено при подальшому спостереженні. Сероконверсію у перші 10 днів хвороби (ранню) встановлено у 110 пацієнтів (43,5 %), після 10-го дня – відповідно у 143 (56,5 %) осіб.

Привертає увагу значно вища летальність серед хворих з ранньою сероконверсією – 28,1 проти 9,7 % ( $p < 0,001$ ) в осіб, у яких власні протилептоспірознні антитіла виявлено в пізніші терміни хвороби, при однакових термінах надходження у стаціонар – відповідно на  $(5,64 \pm 0,32)$  і  $(5,36 \pm 0,21)$  дні ( $p > 0,05$ ).

Не виявлено також різниці у строках госпіталізації померлих і тих, хто вижив ( $p > 0,05$ ). Проте усередині груп з різними строками сероконверсії виявлено суттєву різницю залежно від наявності специфічних антитіл на момент госпіталізації: серонегативні хворі були госпіталізовані раніше, ніж серопозитивні (відповідно при ранній сероконверсії – на  $(3,70 \pm 0,23)$  і  $(6,52 \pm 0,30)$  дні;  $p < 0,001$ ; при появі антитіл пізніше 10-го дня хвороби – на  $(4,96 \pm 0,18)$  і  $(9,68 \pm 0,88)$  дні;  $p < 0,001$ ).

Проведений аналіз дозволив зробити висновок про те, що поява антитіл у ранні строки лептоспірозу може свідчити про надмірну мобілізацію провідних адаптаційних систем організму, аж до гіперергічної реакції зі всіма несприятливими наслідками для здоров'я і життя хворого, причому за наявності антитіл до 10-го дня хвороби – прогноз несприятливий, ймовірний тяжчий перебіг хвороби, майже втричі більша летальність [412].

Про пізню появу специфічних протилептоспірозних антитіл (у половини хворих антитіла вперше виявлялись лише на 20–30-й дні хвороби) також є повідомлення в літературі. Запізнення імунної відповіді пояснюють дією токсичних речовин, які звільняються при загибелі самого збудника, що іноді призводить до тотальної інгібіції імуногенезу [64].

Титри антитіл складали від 10 до 102 400 (обернені величини). Не виявлено залежності напруженості специфічного імунітету від статі хворих, пори року, виду збудника, тяжкості перебігу хвороби. У померлих максимальні титри антитіл були значно нижчими, ніж у тих, хто одужав (320 проти 1130–1840 при різних методах лікування;  $p < 0,001$ ).

Виявлено деякі вікові особливості клінічного перебігу лептоспірозу.

Найважливішою особливістю організму, що старіє, є зменшення його адаптаційних можливостей. В осіб похилого і старечого віку змінюється обмін речовин, знижується функціональна активність органів і тканин, розвиваються відносний ендогенний гіповітаміноз, ендокринна недостатність, зниження імунологічної реактивності. При багатьох хворобах в осіб

старших вікових груп виявляються особливості, які полягають у тяжчому перебігу, деякій бідності клінічних проявів при виражених морфологічних змінах. Спостерігаються часті супутні захворювання та ускладнення, більша тривалість хвороби і летальність [413].

Частка осіб похилого і старечого віку (60 років і старші) серед спостережуваних хворих склала 22,8 % – 89 осіб. Чоловіків було 40, жінок – 49. У людей похилого віку перебіг лептоспірозу був тяжчий (74,6 % тяжких форм проти 50,6 % у хворих до 60 років;  $p < 0,001$ ), частіше розвивались ускладнення у вигляді гострої ниркової або гострої печінково-ниркової недостатності (43,1 проти 28,9 %,  $p < 0,05$ ) та кровотеч (геморагічний синдром спостерігався у 35,3 проти 23,2 % у групі порівняння). Проте рідше виникала і була менш вираженою гарячкова реакція, дещо рідше реєструвалися рецидиви (0,9 і 1,7 %). Летальність серед осіб похилого віку склала 17,5 % (проти 6,7 % у групі порівняння), тобто була в 2,5 разу більшою.

Зіставлення основних лабораторних показників свідчить про менш виражену запальну реакцію крові в осіб похилого віку: кількість лейкоцитів у них дорівнювала  $(17,80 \pm 1,78) \times 10^9$  проти  $(22,80 \pm 0,78) \times 10^9$  /л ( $p < 0,01$ ), відповідно меншими були показники ЛПІ ( $6,64 \pm 0,57$  і  $11,20 \pm 0,40$ ,  $p < 0,001$ ) та ГПІ ( $32,5 \pm 7,9$  і  $79,5 \pm 2,9$ ,  $p < 0,001$ ). Максимальні концентрації білірубину, креатиніну, сечовини, а також ШОЕ не залежали від віку хворих.

Зміни клітинної ланки імунітету в старших хворих принципово такі самі, як і в молодшому віці, але їх показники більш монотонні. Відзначено зменшення кількості Т-лімфоцитів (як CD4, так і CD8), одночасно із зростанням числа неповних Т-клітин – як в гострому періоді, так і в реконвалесценції. Кількість В-лімфоцитів у динаміці захворювання дещо зростала, хоча і не досягала нормальних значень. Вміст лізоциму зменшений, концентрація IgA у розпал хвороби практично не змінена, у реконвалесценції має тенденцію до зниження, вміст IgM і IgG суттєво збільшується (в 1,5–2 рази). У 3–3,5 разу збільшена кількість ЦІК. Специфічні протилептоспірознi антитіла виявлялись в ті самі строки, середня геометрична мак-

симального титру антитіл також не відрізнялась (1060 і 1210). Отже, захисна роль гуморальної ланки імунітету зберігається повною мірою, незалежно від віку хворих.

Особливості лептоспірозу у дітей – клінічна картина менш типова, ніж у дорослих, за винятком класичної хвороби Вейля, яка, до речі, теж трапляється рідше [139]. Діагностичні критерії – гарячка (96 %), міалгії та біль голови (24 %), гепатомегалія (72 %), жовтяниця (18 %), ренальна недостатність (1,4 %); у 9 % дітей був шок, у 7 % – менінгіт. Відмічено також більшу виразність у дітей міозиту і менінгеальних форм лептоспірозу [414, 415]. У дітей рідше виникає і менш виразна жовтяниця, відповідно і нижчі рівень білірубіну та олігурія з креатинінемією; частота тромбоцитопенії та втягнення в процес легень не відрізнялись; значно нижча була летальність (5 проти 27 %) [416, 417]. У той же час деякі спостереження свідчать, що у дітей з безжовтяничним лептоспірозом олігурична гостра ниркова недостатність була частіше, ніж неолігурична, і перебігала тяжче [361].

Описано випадок лептоспірозного менінгіту з гострою нирковою недостатністю у 19-місячної дитини [418]. Водночас клінічні прояви лептоспірозу у підлітків не відрізняються від таких у дорослих [419]. Індійські автори відзначили низький рівень захворюваності й смертності серед незахищених школярів під час епідемії лептоспірозу на Андаманських і Нікобарських островах; при цьому 90 % лептоспірозової інфекції виявлено як субклінічні чи нерозпізнані випадки при серологічному тестуванні та інтерв'юванні [420]. Зіставлення причин смерті госпіталізованих хворих на лептоспіроз показало, що летальність, яка залежала від статі, жовтяниці, виразності симптомів, показників сечовини і креатиніну, була майже в 4 рази вища у дорослих, ніж у дітей; серед дорослих збільшення віку також суттєво і незалежно асоціювалось з підвищеним ризиком смерті [380].

Зіставлення даних у хворих у теперішній час з нашими попередніми спостереженнями дозволяє відзначити деякі зміни в клініці лептоспірозу.

Тяжкий перебіг хвороби у 90-ті роки спостерігався в 3 рази частіше (60,6 проти 21,6 % в попередні 80-ті роки), летальність зросла майже в 10 разів (відповідно 11,4 %, а у літніх людей аж до 25,0 проти 1,9 %). Значно збільшилася кількість жовтяничних форм (69,7 і 22,0 %), більш виражені зміни з боку нирок, у тому числі з розвитком гострої ниркової недостатності (46,8 і 3,9 %), вдвічі почастишав геморагічний синдром (23,2 і 10,0 %). Майже в кожного третього хворого виникала необхідність в інтенсивній терапії в умовах реанімаційного відділення.

За нашими даними останніх років (2001–2007 рр.), клінічний перебіг лептоспірозу залишається тяжким, навіть з тенденцією до погіршення, незважаючи на суттєве зменшення частки *L. icterohaemorrhagiae*. У 30 із 690 пацієнтів з поліорганною недостатністю, яких спостерігали [421], як етіологічний чинник лептоспірозу встановлена *L. canicola*.

Обласний показник летальності від лептоспірозу за 1981–2012 рр. дорівнював 8,5 %, усього в області померли від лептоспірозу за цей час 127 хворих, з них з числа спостережуваних 62 особи. Загальна летальність склала 15,8 %, у групі хворих з тяжким перебігом хвороби – 22,3 %. Летальність по області в різні роки коливалася від 5,4 до 12,8 % за рік. Слід враховувати і ті обставини, що в обласну інфекційну клініку переводились із районів найбільш тяжкі хворі.

Летальні випадки більш-менш рівномірно розподілялись протягом року з невеличким підйомом у серпні (21,0 % від загальної кількості), проте аналіз інтенсивних показників (кількість померлих на 100 випадків хвороби) свідчить про значно вищу летальність у зимові місяці (16,7–19,7 у січні–березні проти 3,9–4,3 у червні–липні і 6,0 – у грудні). Це співзвучно з даними літератури про тяжкий перебіг лептоспірозу у зимо-во-весняний період [257]. У той же час, згідно з матеріалами по Санкт-Петербургу (Росія), максимальна летальність (16,3 % від річної) припадає на літні місяці при звичайній осінньо-зимовій сезонності [422].

За даними літератури, летальність при лептоспірозі висока – від 15 % [423] до 33 % [90, 96, 160, 179], при тяжких формах



хвороби, хворобі Вейля, тяжкому легеневому геморагічному синдромі – від 10 до 50 % відповідно, навіть при оптимальному лікуванні [384, 424], а за необхідності реанімаційних заходів – до 40 % і більше [140, 370], навіть 64,3 % [425], в осіб, старших за 50 років, – до 50 % [243]. За даними літератури, летальність значно вища у пацієнтів із жовтяницею – 19,1 % (при середній 2,2 %) і ренальною недостатністю – 12,1 %, а також у старших 60 років (60 %), тоді як у безжовтяничних хворих – 0 % (коливання 0–1,7 %) [426].

Як правило, більшість летальних наслідків пов'язана з серогрупою *Icterohaemorrhagiae*, проте є окремі повідомлення і про можливість фатальної інфекції, спричиненої *L. grippotyphosa* [427].

Серед спостережених нами хворих летальні випадки були пов'язані з *Icterohaemorrhagiae* (93,9 %), *L. grippotyphosa* (4,8 %) і лише 1,2 % – з *L. hebdomadis* (2004 р.) – лептоспіри виявлені в секційному матеріалі, серологічно – РМА з *L. hebdomadis* 1:200. Серед померлих було 55 (88,7 %) чоловіків, середній їх вік –  $(51,6 \pm 1,6)$  року, жінок – 7 (11,3 %) віком  $(62,1 \pm 3,9)$  року ( $p < 0,05$ ), приблизно на 10 років старші тих, хто одужав, тобто зберігався такий же віковий розподіл, як серед усіх захворілих. Показники летальності серед чоловіків, порівняно з жінками, були значно вищими: загальні – відповідно 20,37 проти 5,83 % (у 3,5 разу), при тяжкому перебігу хвороби – 27,50 і 8,97 % (у 3 рази;  $p < 0,001$ ).

Ряд авторів [140, 423, 428] також вказує на частішу летальність у чоловіків, проте є дані і протилежні – серед хворих, яких спостерігали [95], померли 16 % чоловіків і 35 % жінок при звичайному для лептоспірозу переважанні пацієнтів чоловічої статі. Летальним наслідкам сприяли пізня госпіталізація хворих, діагностичні помилки, серйозна супутня патологія.

Померлі – в основному сільські жителі (79,0 %). Майже в усіх епідемічних осередках (господарських приміщеннях, а іноді й у житлі) були гризуни, у тому числі інфіковані, у деяких господарствах були інфіковані лептоспірами свині. Часто захворюванню передували риболовля і купання в непроточ-

них водоймах, причому в пацієнтів були мікротравми на кінцівках.

У всіх померлих спостерігався тяжкий перебіг захворювання, нерідко на тлі супутньої патології.

Хворі, як правило, зверталися за медичною допомогою пізно: лише 2 з них оглянуті медпрацівниками на 3-й день від початку захворювання, ще 14 – на 4-й, усі решта – на 5–11-ту доби. В 11 (37,9 %) із 29 пацієнтів, які лікувались амбулаторно або госпіталізовані до 4–5-го дня захворювання, були помилкові діагнози: ГРВІ (1), грип (1), пневмонія (3), ВГ (4), аддісонова хвороба (1), стенокардія (1). У тих, хто прийнятий у стаціонар після 5-го дня хвороби, помилок було менше (21,2 %).

Клінічна картина хвороби в усіх випадках була типовою, початок гострий, навіть раптовий, з ознобу; гіперпірексія (39–40,1 °С), міалгії, зрідка в поєднанні з артралгіями. До моменту госпіталізації підвищена температура тіла була лише у половини хворих і, як правило, субфебрильна.

Провідним було ураження нирок, що клінічно проявлялось олігурією або (у більшості) анурією. Завдяки інтенсивній терапії, 6 хворих переведено в стадію поліурії, у решти – функцію нирок відновити так і не вдалося. Показники вмісту сечовини були від 9,14 до 63,45 ммоль/л, у середньому (40,80±1,77) ммоль/л, креатиніну – коливались у межах від 0,159 до 1,140 ммоль/л, у середньому (0,421±0,034) ммоль/л.

Всі хворі мали жовтяницю різної інтенсивності – середній показник білірубину (614,0±38,8) мкмоль/л, максимальний – 1222,2 мкмоль/л. Відзначалася гепатомегалія. Лише у 9 хворих зберігалась нормальна активність сироваткових амінотрансфераз, у всіх інших вона була підвищеною, іноді значно – до 6,07 ммоль/(л×год). Середня активність АлАТ дорівнювала (2,17±0,21) ммоль/(л×год), АсАТ – (1,92±0,22) ммоль/(л×год).

У деяких хворих, переважно в стадії відновлення діурезу, розвинулись ознаки печінкової коми (різке зростання жовтяниці, повторне блювання, психомоторне збудження, порушення свідомості, печінковий запах з рота; у 2 випадках – скорочення розмірів печінки). Проте коматозний стан при

лептоспірози зумовлений не наростаючою загибеллю тканини печінки, а загальними розладами обміну речовин, у першу чергу – водно-сольовим дисбалансом з розвитком гіпокаліємії [64]. Це збігається з експериментальними даними про загибель хворих на лептоспіроз тварин (гвінейських свинюк, золотистих хом'яків) з жовтяницею, яка викликана дискомплексцією печінкових балок і дистрофією гепатоцитів, хоча останні практично не руйнуються (за винятком окремих клітин) [154].

В експерименті і у хворих також встановлено [183, 184] наявність гіпокаліємії як при олігуричних, так і інших (без олігурії) формах гострої ниркової недостатності, що знайшло підтвердження й у наших хворих – вміст калію в крові був знижений до 2,58 ммоль/л, у середньому –  $(3,04 \pm 0,11)$  ммоль/л. Таким чином, виникає мінеральна кома, або ендогенна печінково-ниркова недостатність [13].

У всіх померлих виявлено ознаки геморагічного синдрому – від петехіальної висипки на шкірі та крововиливів у місця ін'єкцій до профузних кровотеч внаслідок холемії і розвитку ДВЗ-синдрому.

Типовими були зміни з боку крові. У всіх пацієнтів відзначався лейкоцитоз – до  $50,3 \times 10^9$  /л, у середньому –  $(19,20 \pm 1,49) \times 10^9$  /л, з паличкоядерним зсувом (до 50 %) і токсичною зернистістю нейтрофілів, значно прискороною була ШОЕ – до 77 мм/год, у середньому –  $(36,20 \pm 2,51)$  мм/год. Виражена анемія відзначалась в 1/3 пацієнтів.

Лабораторно діагноз підтверджено у 72,6 % померлих (91,1 % – лептоспіри серогрупи *Icterohaemorrhagiae*, у 2 пацієнтів – *Grippytyphosa*, ще в 2 – їх комбінація), з них у 44,4 % – тільки помертно, при дослідженні секційного матеріалу – як методом темнопольної мікроскопії (у 9 хворих лептоспіри знайдено у печінці, нирках, крові), так і серологічно. Лептоспіри виявлені навіть на 15-й день хвороби, у всіх випадках – одночасно з антитілами, хоча і в низьких титрах. У 3 епідемічних осередках лептоспірозу, який діагностовано за клінічними даними, відловлені щури, інфіковані *Icterohaemorrhagiae*.

Якщо діагноз був підтверджений лабораторно прижиттєво, титр протилептоспірознних антитіл у середньому (обернені величини) дорівнював 800, якщо посмертно – був значно нижчим – 250 ( $p < 0,001$ ). У цих групах померлих суттєво відрізнявся і термін настання смерті – відповідно ( $12,0 \pm 0,8$ ) (6–27-й день хвороби) і ( $8,5 \pm 0,5$ ) дня ( $p < 0,001$ ); ті особи, в яких діагноз лептоспірозу не вдалось підтвердити лабораторно, померли ще раніше – на ( $8,14 \pm 0,55$ ) дня (тобто в них, ймовірно, ще не встигли виробитися антитіла).

В той же час можна відзначити (табл. 26), що в хворих, які госпіталізовані ще до появи протилептоспірознних антитіл (А), показники летальності були значно менші порівняно з тими, хто госпіталізований вже за наявності власних антитіл (Б). Так, при значенні білірубину 201–400 мкмоль/л летальність у групі А склала 4,7 проти 23,1 % у групі Б, більше 800 мкмоль/л – відповідно 16,7 проти 36,4 %; при рівні креатиніну 0,21–0,40 ммоль/л – 9,2 проти 30,5 %, більше за 0,6 ммоль/л – відповідно 9,1 і 53,3 %.

Таблиця 26

**Летальність хворих на лептоспіроз залежно від максимальних показників білірубину і креатиніну та імунного статусу при госпіталізації, %**

Протилептоспірознні антитіла при госпіталізації	Білірубін, мкмоль/л						Креатинін, ммоль/л				
	норма	до 200	201–400	401–600	601–800	>800	норма	до 0,2	0,21–0,40	0,41–0,60	>0,60
Не виявлено (А)	–	–	4,7	9,6	35,3	16,7	–	6,1	9,2	37,5	9,1
Виявлено (Б)	–	–	23,1	38,4	40,0	36,4	–	17,4	30,5	33,3	53,3
Разом	–	–	9,1	22,8	37,0	26,1	–	10,7	16,8	36,4	34,6

Досвід показує, що в окремих випадках вкрай тяжкого перебігу лептоспірозу діагноз не завжди вдається підтвердити серологічно, проте це ще не дає підстав відмовитися від нього за наявності досить вагомих клініко-лабораторних даних.

Причиною смерті у 51 пацієнта (82,3 %) була гостра нирково-печінкова або печінково-ниркова недостатність, у 5 (8,1 %) – гостра ниркова недостатність; у 28 (45,2 %) – ще й різко виражений геморагічний синдром (в 12 з них клінічно діагностовано ДВЗ-синдром), у 8 (12,9 %) – інфекційно-токсичний шок.

За даними патологоанатомічного дослідження, у всіх померлих була жовтяниця. Морфологічно в 53,2 % випадків виявлена різко виражена дистрофія гепатоцитів з вогнищевою лімфоїдною інфільтрацією печінки і лише зрідка – некроз центральних зон печінкових часток або окремих гепатоцитів. У деяких випадках відмічено дисоціацію трабекул, набряк просторів Діссе, сидероз купферівських клітин, а також перипортальну, перинодулярну і периваскулярну інфільтрацію. Найбільші зміни спостерігались у нирках – набряк інтерстицію, застій у клубочках, циліндри в просвіті канальців (37,7 %), дистрофія їх епітелію, навіть некронефроз (67,7 %); у деяких хворих вогнищева інфільтрація нирок, в окремих випадках у просвіті канальців виявляли жовчні пігменти. Ураження міокарда проявлялось білково-жировою дистрофією міокардіоцитів (у 20,9 %), у 29,0 % померлих були ознаки проміжного міокардиту, в 1,6 % – уремичний перикардит. У 8,1 % виявлено коагуляційний некроз литкових м'язів. Практично у всіх померлих відмічено геморагічний синдром у вигляді точкових і дрібновогнищевих крововиливів у шкіру, склери, слизові та серозні оболонки (в тому числі в плевру, епікард, капсулу печінки), а також у внутрішні органи. У 14,5 % хворих мали місце масивні холевмічні кровотечі з шлунково-кишкового тракту. При патоморфологічному дослідженні легень пневмонія (геморагічна, гіпостатична) виявлена у 25,8 % померлих, у тому числі у 4 (6,4 %) – геморагічна, у 12 (19,4 %) – гіпостатична. У 14 хворих (22,6 %) був набряк легень. Морфологічні зміни в селезінці зустрічались не часто: у 3 (4,8 %) – виявлено її гіперплазію, у 2 (3,2 %) – гемосидероз, ще у 2 (3,3 %) – крововиливи в пульпу. У 2 хворих клінічно і під час розтину виявлено набряки в черевній і плевральних порожнинах, у 16,1 % – венозне повнокров'я внутрішніх органів або внаслідок кровотеч – неокров'я.

За даними літератури, основною причиною летальних наслідків при лептоспірозі є поліорганна недостатність з переважанням гострої нирково-печінкової недостатності і ДВЗ-синдрому [95, 144, 157, 179, 236].

Лептоспіроз у 23 померлих (37,1 %) перебігав на тлі супутньої патології – хронічний бронхіт з пневмосклерозом і емфіземою легень (5), хронічний гепатит з трансформацією в цироз печінки (6), хронічний панкреатит (3), алкоголізм (3), гіпертонічна хвороба II–III ст. (2), вогнищевий туберкульоз легень у стадії ущільнення (1) і посттуберкульозні зміни з петрифікатами в легенях, рубцями, частковою облітерацією плевральних порожнин (1); у більшості осіб, старших 60 років (90,5 %), і в деяких хворих віком 41–60 років клінічно діагностовано ішемічну хворобу серця, а за гістологічними даними – атеросклеротичний аортокоронарокардіосклероз.

Таким чином, летальність при лептоспірозі значною мірою зумовлена переважанням у його етіологічній структурі найбільш патогенних лептоспір серогрупи *Icterohaemorrhagiae*, а також пізньою діагностикою та госпіталізацією хворих, що сприяло розвитку тяжких незворотних дистрофічних змін у печінці та некротичних – у нирках.

Майже у кожного четвертого хворого (23,3 %) з усіх спостережуваних лептоспіроз перебігав на фоні інших захворювань, найчастіше це були ішемічна хвороба серця (19 випадків), хронічний гепатит, у тому числі алкогольний, і з трансформацією в цироз печінки (22), цукровий діабет (6), хронічний гепатохолецистит (5), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (5), сечокам'яна хвороба (3), гіпертонічна хвороба (4), туберкульоз легень (2), хронічний обструктивний бронхіт (3), пневмосклероз (2), ревматизм, пахово-каліткова кіла, хронічний панкреатит (2), хронічний лімфолейкоз (1), струс мозку (1), субарахноїдальний крововилив (1) та ін.

У 6 хворих одночасно з лептоспірозом були виявлені інші інфекційні хвороби – вітрянка, епідемічний паротит, аскаридоз (2) і ВГ (2).

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Запідозрити лептоспіроз можна за наявності:

- епідеміологічних даних – контакт з гризунами, догляд за хворими сільськогосподарськими і домашніми тваринами; вживання води і продуктів, забруднених виділеннями гризунів; купання в непроточних водоймах, риболовля, полювання;
- клінічних даних – ураження нирок, печінки, судин у поєднанні з вираженою гарячкою, інтоксикацією, м'язовим болем.

Однак при лептоспірозній інфекції часто клінічні прояви мінімальні або немає жодних зовнішніх ознак, тому вирішальне значення у сумнівних випадках повинно надаватися лабораторним тестам [429]. Діагноз підтверджують, як і при більшості інфекційних хвороб, виділенням збудника, виявленням його антигенів або антитіл до них.

Збудника можна виділити з крові, сечі [94, 197, 339], спинномозкової рідини, з плаценти [69, 70]. Антигени лептоспір знаходять у печінці, нирках, тканині легень [176].

Для швидкої діагностики лептоспірозу запропоновано метод прямої темнопольної мікроскопії крові (протягом усього гарячкового періоду), сечі (з другого тижня хвороби), спинномозкової рідини (за наявності ознак менінгіту), бронхоальвеолярних змивів [210]. Чутливість методу –  $10^6$  клітин в 1 мл. Концентрація збудника в крові хворих у період лептоспіремії, як правило, не більша  $2 \times 10^4$  клітин в 1 мл [430], тому вирізняюча здатність цього методу недостатня для виявлення збудника на ранніх стадіях хвороби.

Застосування прямої мікроскопії при діагностиці лептоспірозу потребує диференціації збудника від інших спірохет, ниток фібрину та інших артефактів. Сечу досліджують не пізніше двох годин після збирання [22].

Класичний метод виділення лептоспір потребує складних поживних середовищ (Уленгута, Терських та ін.) і багато часу – до 1 міс. Частота їх виділення – від 29 до 48 % [431, 432].

Антигени лептоспір можна виявити методом точкової імуноферментної детекції (ТІД) та реакцією агрегатгемаглютинації. ТІД дає змогу визначити як загальний родоспецифічний антиген (чутливість методу  $10^{-5}$  клітин/мл), так і серогрупоспецифічний (чутливість  $4,2 \times 10^{-4}$  клітин/мл) [7].

Сучасна методика полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яка ґрунтується на високій специфічності множення *in vitro* послідовностей селективної ДНК [433], виявляє лептоспір, навіть якщо кількість їх незначна. Постановка ПЛР із застосуванням довільних праймерів дозволяє також проводити диференціацію збудників на внутрішньовидовому і субсероварному рівнях [434], а також пряме генотипування лептоспір у біологічних зразках без виділення культури [435]. Чутливість реакції складає 10 пг ДНК, що відповідає вмісту 10–30 клітин в 1 мл [436, 437] і навіть 1–10 клітин в 1 мл [430, 438]. Для ідентифікації лептоспір за цією методикою потрібно 10–12 год [436].

За даними літератури [439], лептоспіри у сироватці крові методом ПЛР можна виявити значно частіше (19 проти 9 %), ніж культуру збудника, особливо в ранній термін хвороби і при застосуванні антибіотиків. Наводяться ще оптимістичніші результати – чутливість ПЛР на першому тижні хвороби сягала 86 % [440].

Методом ПЛР лептоспірурія виявлена у 90 % хворих до 8-го дня хвороби, в той же час у сироватці крові ПЛР була позитивною тільки в 2 із 7 цих пацієнтів [441]. За іншими даними, з допомогою ПЛР лептоспіри були виявлені в клінічних зразках крові й сечі у 62 % хворих на лептоспіроз, тоді як їх культуру вдалось виділити тільки у 48 %. Важливо відзначити, що ПЛР засвідчила наявність лептоспір у хворих ще до появи відповідних антитіл, а в деяких випадках – також у хворих, які залишалися серонегативними протягом усієї хвороби і за секційними даними [431].

Позитивна ПЛР у крові у 64 % випадків отримана в перші 10 днів клінічних проявів лептоспірозу [132], в окремих хворих вже в першу добу захворювання [442]. При комплексному обстеженні 28 хворих ПЛР виявилась позитивною в 27 (96,4 %



випадків), тоді як гемокультура отримана на 11–44-й день тільки у 3 із них (10 %), а сероконверсія відбулась на 7–26-й день у 8 (28,5 %) [132]. За даними того ж автора, ДНК лептоспір виявлялась у сироватці крові іноді до 56-го дня хвороби, в сечі – до 37-го дня. У хворого з менінгеальним синдромом ПЛР була позитивна в лікворі [438], при очних ускладненнях – в рідині передньої камери ока [132]. За допомогою ПЛР показана можливість більш тривалої лептоспіремії і персистенції лептоспір у лікворі після закінчення гострої фази хвороби, а також у пізній реконвалесценції [442]. Доведено, що вміст лептоспір у лікворі може бути у 5–10 разів більшим, ніж у плазмі крові, та виявлятися там навіть за відсутності лептоспіремії [443]. Водночас кількість лептоспір у сироватці крові, визначена методом ПЛР, не корелює з клінічними проявами хвороби [444].

Антиген лептоспір можна виявити в біоматеріалі методом прямого імуноферментного аналізу (ІФА). Розроблено високоактивний і родоспецифічний діагностикум – пероксидазний анти-Ratoc I кон'югат. Чутливість ІФА приблизно  $1,5 \times 10^4$  клітин/мл. Використання прямого ІФА дозволяє отримати результат за 24 год від початку дослідження і в мізерному об'ємі матеріалу (0,05 мл) [445].

Розроблено імунохроматографічний тест з anti-LipL32 (загальний протеїн патогенних лептоспір)-зв'язаними gold-наночастками для визначення антигенів лептоспір [446]. Ще один імунохроматографічний тест, Leptocheck-WB, виявився високочутливим і запропонований як цінний скринінг-тест для раннього виявлення гострої лептоспірознаї інфекції (чутливість – 95 %, специфічність – 76,4 %) [447, 448]. В експерименті також продемонстровано специфічність і чутливість рекомбінантного Lsa63 в ELISA для визначення антигенів лептоспір [449].

Діагноз лептоспірозу може бути підтверджений серологічно. У практичних лабораторіях найчастіше використовують тест мікроаглютинації (МАТ, РМА) з живими культурами лептоспір [197]. При низькому рівні антитіл у сироватці ця

модифікація МАТ малоефективна, але живі культури більш специфічні. Оброблені формаліном антигени більш чутливі та надійні для діагностики ранніх стадій інфекції [450]. Запропоновано варіант слайд-аглотинаційного тесту [451] і реакцію латекс-аглотинації [452, 453], чутливість і специфічність останньої складала відповідно 89,7 і 90,45 % [454]. У МАТ використаний також терморезистентний антиген (TR-антиген), проте він менш чутливий порівняно з пасивною гемаглотинацією (РПГА) [455]. Отримано лептоспірозна еритроцитарні антигенні моно- і полівалентні діагностикуми [456, 457]. Діагностична цінність РМА на 3-му тижні хвороби сягає 81,2 % [440].

Для визначення специфічних антитіл також використовують хімічно стабільні мікрокапсули з адсорбованими на еритроцитах барана антигенами лептоспір [458, 459]. Показники мікрокапсульного аглотинаційного тесту (МКАТ) у 5,5–8,1 разу вищі, ніж в РМА. Показано високі діагностичні можливості реакції непрямой гемаглотинації [460]. Антитіла в цих реакціях (МКАТ, РПГА) можуть бути виявлені в 1–3-й дні хвороби. Тести високоспецифічні [457].

Більш чутливий непрямий імуноферментний метод визначення не лише серогрупоспецифічних антитіл, як в РМА, але й родоспецифічних [457, 461]. Антитіла в діагностичному титрі виявляються на 5-й день хвороби (в РМА – на 8-й) [457]. У цьому тесті можна також визначити класи IgG і IgM [233]. Виготовлені тест-системи для визначення протилептоспірозна антитіл, де як фермент використані пеніциліназа (має перевагу порівняно з пероксидазою хрому) або каталаза [456].

Визначення антитіл до антигенів лептоспір у тестах родоспецифічної мікроаглотинації та Ig-специфічного імуносорбентного дослідження (ELISA) [462, 463] виявилось приблизно однаковим за результативністю, відповідь через 4–5 год після отримання матеріалу. Згідно з метааналізом опублікованої літератури, чутливість і специфічність ELISA складала 77,9 і 91,3 % відповідно [464]. ELISA децю чутливіша в більш ранні строки хвороби [432], альтернативною вважають IgM [464]. У той же час при дослідженні майже 3,5 тис. сироваток крові

від пацієнтів із 14 країн Карибського басейну, підозрілих на лептоспіроз, IgM виявлено лише у 13,1 %; інші випадки потребували подальшого спостереження, або ж пацієнти мали хронічний лептоспіроз (IgG+) [465].

Для твердофазного імуоферментного аналізу (ТІФА) можна використати й родоспецифічний антиген лептоспір – незалежно від серогрупи збудника [466].

Показано високу специфічність і чутливість антитіл IgG до рекомбінантного LipL21 – одного з важливих поверхневих ліпопротеїнів лептоспір і найбільш ефективного протективного імуногенного антигену. Ці антитіла можуть бути використані в діагностиці для визначення лептоспір чи їх протеїнів у ранню фазу інфекції [467].

Для діагностики лептоспірозу запропоновано показник ураження нейтрофілів (ПУН), у визначенні якого використано вбиту полівалентну лептоспірозну вакцину [468]. Цей показник підвищується вже з перших днів хвороби і зберігається на високому рівні протягом всього гострого періоду й ранньої реконвалесценції.

Як скринінг-тест для діагностики лептоспірозу рекомендовано line-blot, хоча цей метод дає близько 13 % хибнопозитивних результатів [469]. В цьому тесті IgM-антитіла виявляються частіше, ніж IgG-антитіла. Методика адаптована до певної географічної зони відповідно до селекції антигенів.

Для скринінгу антитіл до багатьох сероварів лептоспір використано також метод зустрічного імуоелектрофорезу (ІЕФ, СІЕ) [197, 470], результати якого у 97,9 % збігалися з МАТ з використанням антигенів живих лептоспір. Тест високочутливий ( $10^5$ – $10^7$  клітин/мл) [430], антигени його стабільні при кімнатній температурі (антиген отриманий із сероварів, що найчастіше зустрічаються, – *icterohaemorrhagiae*, *pyrogenes*, *wolffi*, *pomona*) [471].

В goldimmunoblot-аналізі використано також родоспецифічний антиген і антитіла проти IgM людини, кон'юговані колоїдним золотом. Більшість антитіл у хворих на лептоспіроз – класу IgM. Чутливість IgM-goldimmunoblot і IgM-ELISA

однакова, проте перший потребує менше часу (30 хв проти 3 год) [472].

Для виявлення антитіл до лептоспір можна використати реакцію зв'язування комплекменту (антиген-метанолові екстракти із *L. interrogans*, серовари *icterohaemorrhagiae* і *canicola*, та *L. biflexa*, серовар *patoc*). РЗК є високоспецифічною, чутливою, антитіла виявляються раніше, ніж в МАТ [473].

Останнім часом як серодіагностичний маркер лептоспірозу запропоновано визначення антитіл до *Leptospira immunoglobulin (Lig)-like* протеїну або до рекомбінантного LigA [474], особливо якщо результати виділення культур і МАТ поки негативні. Чутливість методу досягає 81 % у пацієнтів з терміном хвороби до 7 днів [475].

Антитіла при лептоспірозі з'являються досить пізно, як правило, лише на 20–30-й дні хвороби, що пов'язано з інгібуючою дією збудника [64]. У той же час проведений нами [37] аналіз дозволив зробити висновок про те, що поява антитіл у ранні строки лептоспірозу може свідчити про надмірну мобілізацію провідних адаптаційних систем організму, причому за наявності антитіл до 10-го дня хвороби – прогноз несприятливий, ймовірний тяжчий перебіг хвороби, майже втричі більша летальність [412].

Антитіла до лептоспір визначаються протягом року реконвалесценції і довше [476], в тому числі майже у 58 % хворих, в яких у гострому періоді серологічні дослідження були від'ємні, а діагноз був встановлений клінічно [266], у деяких пацієнтів – протягом 3–5 років [477, 478]; за деякими даними, більш ніж у 20 % випадків, зумовлених *L. autumnalis*, антитіла в титрі >1:800 зберігались 4 роки після гострої інфекції, а в одному випадку – навіть 11 років [432]. Максимальний титр антитіл у більшості хворих встановлено зразу ж після гострої фази інфекції, в інших – тільки через кілька місяців [477].

На думку японських дослідників [479], культуральний метод і тест мікроаглоутинації є золотим стандартом діагнозу лептоспірозу, проте вони не можуть бути використані для ранньої діагностики, бо серологічні тести мають низьку чут-

ливість у ранній фазі хвороби, а ПЛР недоступна в більшості країн, що розвиваються. Доступність визначення послідовності геному і генетичного коду лептоспир може поглибити наші уявлення про патогенез лептоспірозу і сприяти створенню більш ефективних і точніших діагностичних тестів для гострої фази лептоспірозу.

В Україні, згідно з діючою інструкцією, діагноз лептоспірозу вважають встановленим, якщо антитіла виявлено в сироватці крові в титрах 1:50 у невакцинованих та 1:100 і більше – у вакцинованих (при захворюваннях тварин – у тих же титрах і більше) [22].

## КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ЙОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ

Лептоспіроз належить до зоонозних інфекцій з тяжким перебігом і високою летальністю, яка в Україні в середньому за 1988–1994 рр. досягала 12,8 % (Полтавська область) – 14,4 % (Київська) – 16,9 % (Донецька область) [18]. За даними нашої клініки, показники летальності в Тернопільській області коливались від 5,4 до 12,8 % за рік.

**Антибіотики.** Традиційна терапія лептоспірозу починається з антибіотиків. У досліджах на тваринах і хворих людях було показано [5, 480], що найбільш вираженими бактеріостатичною та бактерицидною діями на лептоспіри володіють бензилпеніцилін, стрептоміцин і тетрацикліни. При лікуванні 264 пацієнтів з лабораторно підтвердженим лептоспірозом не знайдено суттєвої різниці за ефективністю між пеніциліном G і доксицикліном чи цефотаксимом [453]. Однак препарати тетрациклінового ряду підвищують проникність судинної стінки, можуть чинити безпосередній токсичний вплив на печінку, виникнення жовтяниці. Тому при лептоспірозі, коли завжди є ураження печінки різного ступеня і в останній час значно збільшилася частка тяжких жовтяничних форм, використання тетрациклінів недоречно.

Встановлено найкращу *in vitro* та *in vivo* антибактерійну активність проти лептоспір стрептоміцину, гентаміцину, тобраміцину й ізепаміцину, а також високу активність макролідів, цефалоспоринів, фторхінолонів [481–483]. В експерименті цефепім і норфллоксацин показали краще виживання тварин порівняно зі стандартним лікуванням доксицикліном, суттєве полегшення ураження тканин і зниження накопичення лептоспір в органах-мішенях [484].

Дослідження штамів *L. icterohaemorrhagiae*, виділених від щурів з осередків на території України, виявило найбільшу

чутливість збудників до ампіциліну, еритроміцину і цефотаксиму [485].

В експерименті на хом'яках з фатальним лептоспірозом показана активність ампіциліну, бакампіциліну, циклациліну, піперациліну, мезлоциліну, доксицикліну, хлортетрацикліну, цефотаксиму і моксалактаму проти лептоспір. Інші препарати (цефалексин, цефадроксил, цефамандол, цефоперазон) не мали ніякої активності або вона була малою. Всі 9 активних антибіотиків запобігали смерті піддослідних тварин, навіть якщо лікування починалося за 1–2,5 доби до очікуваного часу їх смерті. В нирках тварин, які вижили, лікованих доксицикліном, хлортетрацикліном, циклациліном і піперациліном, ще можна було виявити лептоспіри, при застосуванні ж ампіциліну, бакампіциліну, мезлоцилінів, а також цефотаксиму і моксалактаму їх не знаходили [486]. У той же час під впливом ампіциліну (100 мг/кг маси тіла) відбувалося очищення організму хазяїна від лептоспір за винятком нирок і серця, де вони ще виявлялись на 6-й день експериментальної інфекції у концентрації  $10^2$ /г; офлоксацин (30 мг/кг) не звільняв від бактерій кров чи нирки; доксициклін (10 мг/кг) спричинював кліренс лептоспір протягом 2 днів із усіх вивчених органів-мішеней, за винятком печінки, де для цього було потрібно 3 дні [487].

Інша група дослідників, також в експерименті на хом'яках, продемонструвала високу ефективність при лептоспірозі макролідів (азитроміцину, кларитроміцину) і телітроміцину – якщо всі неліковані контрольні тварини загинули менше ніж за 10 днів від інфекції, то серед лікованих доксицикліном залишилися живими до 21-го дня від 90 до 100 % особин, з тих, хто отримував азитроміцин і кларитроміцин – усі, а також 98 % – телітроміцин (кетолід) [488]. Визначення чутливості 26 різних сероварів лептоспір до 24 антибіотиків виявило мінімальну інгібуючу активність 90 % ізолятів для цефепіму, імipенему-циластатину, еритроміцину, кларитроміцину і телітроміцину  $\leq 0,01$  мкг/мл, для амоксициліну, азтреонаму, цефдиніру, хлорамфеніколу і пеніциліну G  $\geq 3,13$  мкг/мл [489], енрофлоксацину – 0,05–0,39 мкг/мл, тильмікозину – нижче 0,01 мкг/мл [490].

Підтверджено ефект цефотаксиму [491] і цефтриаксону [492] при лептоспірозі в клініці. Деякі автори [480] навіть вважають 3–6-денний курс цефтриаксону методом вибору при неускладнених і тяжких формах хвороби. Є дані про ефективність роцефіну при цій патології [493], а також пефлосацину при лікуванні гнійних менінгітів лептоспірознаї етіології [494]. У клініці порівняння доксицикліну з азитроміцином виявило меншу частку побічної дії азитроміцину (10,6 проти 27,6 %); ефективність останнього була не нижчою, препарат був більш толерантний, хоча й дорожчий [495].

Найчастіше з антибіотиків при лептоспірозі використовують пеніцилін. У плацебо-контрольованому дослідженні встановлено [496], що під впливом внутрішньовенного введення пеніциліну термін гарячки скорочувався вдвічі швидше, ніж у контрольній групі, швидше нормалізувався рівень креатиніну крові; також скорочувалося перебування хворих у стаціонарі й усувалася лептоспірурія. Лікувальний ефект спостерігався у пізні строки призначення пеніциліну (після 4-го дня від початку хвороби). Проте інші дослідники не змогли виявити суттєвої різниці у наслідках хвороби при пізно початому лікуванні [497], а також за наявності гострої ниркової недостатності при застосуванні пеніциліну і без нього [498]. Деякі автори [180] вважають, що внутрішньовенне введення пеніциліну має незначний вплив на клінічний перебіг жовтяничного лептоспірозу – не виявлено суттєвої різниці в строках зниження температури тіла, нормалізації основних біохімічних параметрів чи зменшенні летальності. Однак якщо у контрольній групі у 14,6 % хворих виділялись із сечею лептоспіри, у лікованих пеніциліном цього не було. В одного хворого через 3 год після початку пеніцилінотерапії виникла реакція Яриша–Герксеймера (JHR). Хоча зіставлення результатів лікування хворих на тяжкий лептоспіроз за допомогою пеніциліну і цефтриаксону (у групах відповідно по 86 і 87 людей) не виявило різниці в їх ефективності, деякі автори віддають перевагу останньому препарату у зв'язку з тим, що його достатньо вводити лише 1 раз на добу, а не кожні 6 год [499].



Як правило, пеніцилін вводять внутрішньом'язово в добовій дозі 3–12 млн ОД. При розвитку інфекційно-токсичного шоку або токсичного набряку легень перші ін'єкції роблять у половинній дозі (для запобігання JHR) з наступним її збільшенням до призначеної через 3–5 ін'єкцій [500]. Антибіотикотерапію необхідно проводити протягом всього гарячкового періоду і ще 2–3 дні при нормальній температурі.

Експериментально підтверджено потенційну роль першої генерації цефалоспоринов (цефазоліну і цефалексину) як альтернативної терапії лептоспірозу та їх перевагу порівняно з доксицикліном [501].

Рандомізоване вивчення результатів лікування 403 пацієнтів антибіотиками порівняно з плацебо і взагалі без застосування антибіотиків залишає в авторів дослідження [502] сумніви у вирішенні питання – за і проти їх використання в терапії лептоспірозу. Серед пацієнтів, які були госпіталізовані й вижили, застосування антибіотиків зменшувало тривалість клінічних проявів хвороби на 2–4 доби, хоча й без статистичної достовірності; різниці між пеніциліном, доксицикліном чи цефалоспорином щодо летальності чи тривалості гарячки не було.

**Імуноглобуліни.** При тяжкому перебігу хвороби рекомендується комбінація антибіотиків із введенням специфічного  $\gamma$ -глобуліну. Протилептоспірозний воловий  $\gamma$ -глобулін отриманий в 1962 р. під керівництвом А. А. Варфоломєєвої із гіперімунної полівалентної волової сироватки з антитілами до лептоспір серогруп *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Icterohaemorrhagiae*, *Tarassovi*, *Canicola*. Клінічні дослідження [118, 503, 504] показали терапевтичну ефективність препарату при тяжких формах лептоспірозу, що проявлялось у швидшій нормалізації температури тіла, зниженні інтоксикації організму, зменшенні числа рецидивів. За даними деяких авторів [505], використання волового  $\gamma$ -глобуліну в поєднанні з антибіотиками не має переваг перед застосуванням тільки  $\gamma$ -глобуліну, проте інші дослідження [506] свідчать про найкращий ефект саме комбінованої терапії (антибіотики +  $\gamma$ -глобулін) порівняно із застосуванням тільки антибіотиків чи симптоматичної тера-

пії. На думку ряду авторів [507, 508], введення протилептоспірозного імуноглобуліну слід розцінювати як елемент невідкладної допомоги.

Відмічено [118], що введення специфічного  $\gamma$ -глобуліну гальмує імуногенез, що проявляється в затримці продукції антитіл, низькому їх рівні, а іноді й в повній відсутності антитілоутворення. Проте у 15 % випадків тяжкого перебігу лептоспірозу відзначається тотальне пригнічення імуногенезу, яке зумовлене дією інгібуючих факторів саме лептоспір (фібринолізин, продукти метаболізму, гемолізін) на імунну систему хворого [64]. За іншими даними [509], після введення  $\gamma$ -глобуліну титр антитіл у крові хворих складав 1:40, наприкінці 4-го–початку 5-го тижня він знижувався до 1:10, що відповідає строку активного півбуття IgG у крові людини – 4 тижні.

Гетерогенний імуноглобулін застосовують за стандартною методикою. Після попередньої внутрішньошкірної проби на чутливість до чужорідного білка розведеним 1:100 препаратом і за відсутності гіперчутливості його вводять по 10 мл 3 дні поспіль внутрішньом'язово за методом Безредки, як правило, відразу ж при госпіталізації хворого або на другий день.

Воловий протилептоспірозний  $\gamma$ -глобулін у комплексі з антибіотиками не спричиняє негативного впливу на нирки і не посилює гостру ниркову недостатність. Доцільне застосування  $\gamma$ -глобуліну при ранніх і пізніх ускладненнях лептоспірозу [5].

Однак чужорідність препарату може зумовити алергічні реакції. За даними літератури, на введення гетерогенного протилептоспірозного імуноглобуліну відмічені реакції негайної гіперчутливості у 2 з 57 хворих [506] і навіть випадки смерті від анафілактичного шоку [233]. Існують вікові обмеження його застосування.

Наш власний досвід використання гетерогенного протилептоспірозного імуноглобуліну (виробництва НПО «Вирион» Мінмедбіопрому РФ, м. Томськ) (препарат застосовано у комплексній терапії 93 хворих із тяжким і середньотяжким перебігом лептоспірозу) не підтверджує більшої його клініч-

ної ефективності порівняно з традиційною терапією [37]: не відмічено скорочення гарячки порівняно з контрольною групою, рецидиви зареєстровані однаково часто – в 4,8 % випадків (лише при тяжкому перебігу); строки олігоанурії також не вдалося скоротити.

У перші дні стаціонарного лікування у 67,7 % хворих з тяжким перебігом лептоспірозу, які отримували гетерогенний Ig, продовжувала наростати жовтяниця; надалі до 10-го дня вміст білірубину знижувався, в 4,7 % – не змінився. У середньому рівень білірубину до 10-го дня лікування дещо зріс – на 4,0 %. У хворих контрольної групи динаміка білірубину в ті ж строки була така: підвищення – у 58,5 %, зменшення – у 35,4 %, без змін – у 6,1 %, у середньому – зниження порівняно з вихідним рівнем на 4,0 %. Максимальна концентрація білірубину була дещо вищою в лікованих гетерогенним Ig – ( $516,0 \pm 51,8$ ) проти ( $460,0 \pm 37,7$ ) мкмоль/л у контрольній групі;  $p > 0,05$ ). Кратність змін цього показника в обох групах однакова.

За показниками креатиніну, у перші 7–10 днів стаціонарного лікування в 37,1 % хворих, які отримували гетерогенний Ig, наростали прояви ниркової недостатності, у контрольній групі – у 29,2 %. Середня динаміка креатиніну була відповідно ( $-20,0$ ) і ( $-29,0$ ) %. Якщо у процесі лікування показники креатиніну у відсотковому відношенні змінювались в обох групах майже однаково, то при аналізі кратності змін (що правильніше) визначалося при традиційній терапії зменшення їх у ( $0,62 \pm 0,24$ ) рази, а при лікуванні гетерогенним Ig – підвищення в ( $0,16 \pm 0,34$ ) рази. Максимальні показники креатиніну були однаковими – ( $0,244 \pm 0,026$ ) проти ( $0,266 \pm 0,020$ ) ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

При середньотяжкому перебігу лептоспірозу підвищення рівня білірубину в динаміці лікування відзначалося лише в окремих хворих обох груп. Показники креатиніну в усіх лікованих гетерогенним Ig знижувались, у контрольній групі – дещо підвищувались у 17,1 % пацієнтів; перед виписуванням нормалізації не настало відповідно у 19,3 і 5,7 % хворих; середні значення – ( $0,090 \pm 0,005$ ) і ( $0,077 \pm 0,003$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), зниження показників у динаміці – на 23,5 і 14,0 %.

Відзначено тенденцію до деякого збільшення строків стаціонарного лікування у хворих, які отримували гетерогенний Ig, –  $(32,4 \pm 2,1)$  проти  $(29,2 \pm 1,7)$  ліжко-днів. Летальність у цій групі також була дещо вищою ( $30,64$  проти  $27,69\%$ ).

Таким чином, застосування гетерогенного протилептоспірозного Ig, за нашими даними, не мало суттєвих переваг порівняно з традиційною терапією за впливом на показники функціонального стану печінки й нирок.

Інтегральні гематологічні показники свідчили про повільніше зникнення інтоксикації – перед виписуванням із стаціонару ЛПІ дорівнював  $2,34 \pm 0,26$  проти  $1,01 \pm 0,14$  у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), ГПІ – відповідно  $2,76 \pm 0,33$  і  $1,44 \pm 0,16$  ( $p < 0,01$ ). Відзначено пригнічувальний вплив препарату на вироблення імунітету – титри антитіл до лептоспір були нижчими, ніж при традиційній терапії ( $1130$  проти  $1300$ ;  $p > 0,05$ ).

Чужорідність препарату визначає можливість виникнення алергічних реакцій. Одному хворому гетерогенний Ig не вводили через позитивну пробу на чутливість до чужорідного білка, у 8 – відзначалися алергічні висипання, в одного – через 10 днів після введення препарату виникла медикаментозна (сироваткова) хвороба з тяжким перебігом, що змусило призначити йому глюкокортикоїди.

Отримані дані свідчать про недоцільність використання гетерогенного імуноглобуліну при лептоспірозі.

Повідомлено про успішну спробу використання у лікуванні лептоспірозу полівалентного імуноглобуліну (людського) для внутрішньовенного введення, проте це лише поодинокі випадки [346, 510, 511].

Препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (IVIg) є ефективними і безпечними продуктами, які використовуються в усьому світі. Розрізняють препарати IVIg полівалентні і гіперімунні. Коло показань для їх використання – первинні імунодефіцити, трансплантації з ризиком розвитку CMV-інфекції, ряд автоімунних хвороб.

Кожну партію IVIg отримують за методом Cohn – етаноловим фракціонуванням при низьких температурах з людської

плазми, від 3–10 тис. донорів. Продукт очищено ензиматичним методом при низькому рН і стабілізовано глюкозою, мальтозою, гліцином, манітолом чи альбуміном. Кінцевий продукт містить більш ніж 95 % IgG, менш ніж 2,5 % IgA та незначну кількість IgM. Донорів заздалегідь ретельно обстежують на гепатити А, В, С, СНІД. Віруси імунодефіциту людини та гепатиту В інактивуються в процесі фракціонування, ефективність чого підтверджено в експерименті навмисним додаванням ВІЛ до препарату. Крім того, обробка сольвент-детергентами,  $\beta$ -пропіонлактоном або ензимами при низькому рН, пастеризація інактивують вірус гепатиту С та інші віруси [512–514]. Не відомо жодного випадку передачі ВІЛ через IVIg.

Після внутрішньовенного введення IgG у дозі 2 г/кг (звичайна доза, яка використовується) рівень IgG у сироватці крові хворого підвищується в 5 разів, потім знижується на 50 % протягом 72 год і досягає вихідного за 21–28 днів. Виникає позасудинний перерозподіл, у тому числі IgG вільно проникає у спинномозкову рідину.

Оскільки препарати IVIg є дериватами значного пулу донорів, вони містять IgG-антитіла (АТ) проти широкого спектра нормальних людських білків і антиідіотипові АТ, які спрямовані проти Fab-зв'язаних регіонів цих автоантитіл [514]. IVIg своїми антиідіотиповими АТ зв'язує і нейтралізує патогенні авто-АТ, запобігаючи їх взаємодії з автоантигенами. Цей процес на поверхні IgM або IgG В-клітин може вести до пониженої регуляції продукції автоантитіл. АТ проти молекул CD5 IVIg можуть інактивувати продукцію авто-АТ В-клітинами. Мабуть, найбільш важливо, що регуляторні Т-клітини можуть розпізнавати антиідіотипові АТ чи комплекс ідіотип–антиідіотипові АТ. Критична концентрація останніх, імовірно, потребує активації зв'язування і наступної супресії лімфоцитів з певних регуляторних Т-клітин [514, 515].

IVIg містять високоафінні нейтралізуючі АТ проти IL-1a, IL-6, TNF- $\alpha$  у кількості, достатній для пригнічення циркулюючих патогенних цитокінів чи зниження регуляції їх синтезу Т-клітинами. Інгібіція суперантигенів відповідними АТ запо-

бігає активації і клональній експансії суперантиген-зв'язаних цитотоксичних Т-клітин. Зв'язування введених молекул Ig з Fc-рецепторами на поверхні фагоцитів може запобігати Fc рецепторно-залежному фагоцитозу антиген-несучих клітин-мішеней або пригнічувати АТ-залежну клітинну цитотоксичність шляхом насичення чи руйнування афінності до Fc-рецепторів. Утворення ковалентних і нековалентних комплексів між IVIg і продуктами активації комплементу, особливо C3b і C4b, втручається у формування і відкладення мембраноатакуючого комплексу, що спричинює деструкцію тканин на клітинах-мішенях. IVIg зменшує число натуральних кілеців [514].

Механізми дії IVIg зводяться до:

а) блокади Fc-рецепторів клітин PEC і мононуклеарних фагоцитів (конкурентна взаємодія IVIg з антитромбоцитарними АТ за Fc-рецептори; модуляція експресії або афінності Fc-рецепторів);

б) дисоціації антитромбоцитарних АТ і тромбоцитів;

в) інтерференції зі зв'язуванням імунних комплексів до тромбоцитів;

г) імуномодуляції за рахунок зниження тромбоцит-зв'язаного IgG (підвищення супресорної функції Т-клітин; пряма інгібіція ефекту функції В-клітин; інгібіція ефекту взаємодії ідіотип-антиідіотип);

д) пом'якшення комплемент-залежного імунного пошкодження тканин і клітин;

е) інгібіції продукції/дії інтерлейкіну [516, 517].

Нагромаджено певний клінічний досвід застосування гіперімунних IVIg у лікуванні хворих на оперізувальний герпес і CMV-інфекцію, тяжкий коліт, спричинений *Clostridium difficile*, при деяких імунодефіцитних та аутоімунних захворюваннях – ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі, хворобі Кавасакі, гострій і хронічній демієлінізуючій поліневропатії, хронічному активному гепатиті, люпоїдному нефриті, гемолітико-уремічному синдромі, синдромі стрептококового токсичного шоку.

Хоча і рідко, але при лікуванні IVIg можуть виникнути побічні реакції (як правило, не більше ніж у 10 % хворих) [514], у тому числі серйозні, навіть загрозливі для життя. Побічні реакції IVIg поділяють на несприятливі реакції, що викликані відносною «забрудненістю» комерційних препаратів (віруси, розчинні речовини, Ig інших класів), і небажаний ефект активних компонентів самого IgG [518].

Як свідчить огляд літератури, присвячений застосуванню імуноглобулінів для внутрішньовенного введення [519], генералізовані реакції бувають під час або після введення IVIg в 1–15 % (зазвичай менше як у 5 % випадків). Більшість з них починається за 30–60 хв після закінчення інфузії і включає пірогенні реакції, а також малі системні реакції (біль голови, міалгії, гарячка, озноб, біль у спині, нудота та/або блювання). Вазомоторні та кардіоваскулярні прояви характеризуються змінами кров'яного тиску і тахікардією, задишкою і відчуттям стискання в грудях. Ці реакції розглядають як результат дії агрегованих молекул Ig, які є причиною активації системи комплементу, можливої реакції антиген–антитіло. Частіше ці реакції ліквідуються досить легко, зрідка потрібна відміна препарату. Найчастіше симптоми генералізованої реакції запізнюються на кілька днів після інфузії Ig, що наводить на думку про III тип алергічних реакцій з участю фіксованих ЦІК. Побічні реакції можуть бути опосередковані підвищеним рівнем цитокінів запалення (IL-6) і вазоактивних речовин (тромбоксану B2).

Серйозні й навіть фатальні анафілактоїдні реакції можуть траплятися під час лікування препаратом IVIg хворих з дефіцитом IgA; поява анафілактичного шоку корелює з наявністю у сироватці пацієнтів анти-IgA-антитіл ізотипів IgG або IgE. Ці реакції рідкісні, 1:1000, в основному за наявності загального варіабельного імунодефіциту. У хворих з автоімунними хворобами більш розповсюджений селективний дефіцит IgA, порівняно зі здоровими донорами, також у них частіше виявляються анти-IgA. Однак причиною побічних реакцій може бути гіперчутливість пацієнта до тимеросалу (мертіоляту),

який використовується в комерційних препаратах IVIg як захисний засіб.

У тяжкохворих із скомпрометованим серцем високий ризик кардіальних ускладнень, що проявляються підвищенням артеріального тиску та/або серцевою недостатністю. Цим небажаним вазомоторним реакціям сприяє активність калікреїну в препаратах IVIg. Крім того, такі хворі погано переносять значний об'єм рідини (700 мл на одне стандартне введення препарату), особливо при високій швидкості інфузії.

Описано випадки гострої гемолітичної анемії, яка розвинулась під час терапії IVIg і була спричинена антитілами до групових антигенів крові (ізогемаглютинінами).

Про біль голови повідомляється майже в усіх хворих, що отримували IVIg, проте цей симптом ефективно полегшується аналгетиками і/або антигістамінними препаратами. Як ускладнення описані випадки асептичного менінгіту (АМ) після високих доз IVIg. Останній зазвичай розвивався протягом 24–36 год після закінчення інфузії IVIg і проявлявся сильним болем голови, явищами менінгізму, фотофобією, гарячкою, іноді блюванням. У спинномозковій рідині (СМР) таких хворих виявляли плеоцитоз (іноді високий), в половини – за рахунок еозинофілів, підвищення вмісту білка, зокрема IgG. Збудники в СМР не знайдені. Не було жодного випадку АМ при застосуванні менших доз (0,4 г/кг протягом 5 днів). Глюкокортикоїди не захищали від цього ускладнення. Можливі рецидиви симптомів АМ при повторних інфузіях, більш тривалому лікуванні, використанні різних препаратів IVIg. Спостерігали АМ і в пізніші строки – з 9-го до 14-го дня після введення IVIg. Для запобігання розвитку АМ пропонують невелику початкову швидкість і розведені розчини (3 %). Подібних ускладнень ніколи не було у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (хронічним лімфолейкозом, множинною мієломою, парапротейнемією) і дефіцитом Ig.

Терапія IVIg підвищує в'язкість сироватки крові, а при величині її більше 2,5 ср (норма 1,2–1,8 ср) зростає ризик тромбоемболічних ускладнень. Концентрація IgG, що вводилась,



корелювала з в'язкістю плазми і цільної крові (*in vitro* і *in vivo*). Зміни в'язкості, що виникають після терапії IVIg, можуть погіршити кровотік, а у хворих з ризиком кардіоваскулярних і тромбоемболічних ускладнень призвести до розвитку інфаркта міокарда чи інсульту. Спостерігали хворого із зворотною оклюзією центральних вен сітківки внаслідок таких змін.

Описано випадки тяжкої гострої ниркової недостатності (ГНН), індукованої IVIg. Раптове підвищення рівня креатиніну сироватки крові тривало 2–4 дні при проведенні IVIg терапії, особливо у пацієнтів з олігоанурією, що підозріло на ренальну токсичність препарату. Функції нирок відновлювалися за 10–15 днів після припинення лікування. Гістологічні зміни вказували на осмотичне нефротичне пошкодження – набухання і вакуолізацію цитоплазми епітелію проксимальних канальців (типові для ушкоджень, які спричинені висококонцентрованими розчинами). У деяких хворих при біопсії нирок виявлено дифузну інфільтрацію інтерстицію мононуклеарними клітинами та атрофію канальців, без відкладень Ig – зміни серйозні, хоча і зворотні. У таких хворих, як правило, були численні фактори ризику – вік, старший 65 років, особливо у чоловіків; попереднє ниркове захворювання, наявність цукрового діабету або артеріальної гіпертензії, виснаження, швидкий темп інфузії, дози IVIg, що регулювались за масою тіла в огрядних пацієнтів, В-клітинна неоплазма, наявність активного сироваткового ревматоїдного фактора. Можливе безсимптомне транзиторне підвищення креатиніну в сироватці крові хворих на гломерулонефрит. Повіdomляють про розвиток олігуричної ренальної недостатності у хворої з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою після лікування високими дозами IVIg; оскільки ниркова функція швидко відновилаь (хоча і після гемодіалізу і плазмаферезу), ГНН була розцінена як функціональна, що пов'язана з гіперосмолярним пошкодженням нирок. Проте в іншого хворого відбулося лише часткове відновлення функції нирок: біопсія нирок під час ГНН показала фокальний проліферативний гломерулонефрит із мезангіальними депозитами IgA і C3. Дослідження підтверджують, що

високі дози IVIg можуть спричиняти короткочасні порушення функції нирок у пацієнтів з нирковими хворобами. Імунні комплекси, які формуються під час IVIg терапії, осаджуються в клубочках, спричиняючи пошкодження нирок. Імовірно, IVIg індукує проксимальну тубулярну дисфункцію зі зниженням секреції креатиніну і надмірне просочування в сечу ензиму щіткової облямівки аланінамінотранспептидази; тим самим, побічні реакції розвиваються переважно у хворих із серйозними тубулоінтерстиціальними пошкодженнями та/або прогресуючою нирковою недостатністю.

Серед ускладнень IVIg-терапії описано ліхеноїдний дерматит – при біопсії ураженої шкіри виявлено надмірну кількість Т-лімфоцитів, що дозволило припустити наявність альтернативного клітинно-залежного імунного механізму (IV типу), за допомогою якого можуть здійснюватись алергічні реакції на IVIg. Шкірні реакції на IVIg включають також кропив'янку, свербіж долонь, петехії, алопецію, лейкоцитокластичний васкуліт, гіпергідроз, гіперемію, екзему.

Серйозною проблемою терапії IVIg є можливість переносу вірусних інфекцій. Це може бути пов'язано з дефектами в технології виробництва препаратів або з недостатнім рівнем специфічної нейтралізації антитіл у вихідній плазмі за наявності надмірної кількості вірусу. Італійські дослідники, які обстежували всіх лікованих пацієнтів на маркери гепатитів А, В, С і НІV, вважають, що препарати IVIg безпечні. Проте неодноразово повідомлялось про спалахи гепатиту С серед пацієнтів, які отримали контамінований IVIg, підданий скринінгу на анти-НСV-антитіла (Gammagard), – у Великобританії, США, Швеції, Шотландії, Норвегії, Іспанії. При перевірці 50 зразків IVIg від різних фірм-виробників у 52 % випадків виявлено НCV-антитіла. Дослідники вважають, що навіть мала кількість анти-НСV-позитивної плазми може зумовити позитивність партії препарату IVIg, приготованої із пулу тисяч донорів. В пул могла бути включена плазма від донорів, в яких ще не відбулася сероконверсія. Ті самі автори у 2 зразках IVIg методом ПЛР виявили НCV-RNA. У хворих з імунодефіцитами,

які заразились гепатитом С після лікування контамінованим IVIg, анти-HCV не виявлялися, незважаючи на присутність HCV-RNA. Клінічно перебіг гострої інфекції був звичайний, але в подальшому печінкова недостатність розвинулась лише у хворих з імунodefіцитом. Імунodefіцит значно погіршував перебіг IVIg-спричиненої HCV-інфекції і міг сприяти розвитку хронічної інфекції. Водночас повідомлено про незвичайно м'який клінічний перебіг HCV-інфекції у хворих з X-зв'язаною агаммаглобулінемією – без хронізації процесу, з очищенням від вірусу.

Отже, встановлено позитивний ефект використання IVIg при деяких імунodefіцитних і автоімунних хворобах. Частота побічних реакцій, як правило, не перевищувала 10 %. Вони були зумовлені, в основному, високими дозами препарату і надшвидкісним його введенням. Деяким реакціям з розвитком гострої ниркової недостатності можна запобігти, здійснюючи моніторинг ниркових проб і в'язкості крові. Щоб не допустити передачу патогенних вірусів з препаратом IVIg, потрібно попередньо ретельно обстежувати донорів, дотримуватись технології виробництва та контролю готової продукції.

Донорський протилептоспірозний імуноглобулін нами застосований у лікуванні лептоспірозу вперше [520].

Ще 1983 р. висунуто ідею про перспективність створення і отримання протилептоспірозного  $\gamma$ -глобуліну із сироватки крові людей, що перехворіли на лептоспіроз, передусім іктерогеморагічний, за 1–2 роки до того і мають титри антитіл не нижчі 1:400 [64]. Однак інші автори [521] дійшли висновку про те, що імунний статус населення ендемічних щодо лептоспірозу районів не може забезпечити сироваткової сировини з високим вмістом антитіл для виготовлення протилептоспірозного Ig, оскільки імунний прошарок серед здорового населення відсутній (АТ знайдені лише в 0,15–0,46 % обстежених), а отримати сироватку від реконвалесцентів (хоча АТ в них виявлені у 81 %, в тому числі до лептоспір серогрупи *Icterohaemorrhagiae* – у 65 %, у титрах 1:100–1:6400) у кількості, достатній для виготовлення Ig, практично неможливо.

В той же час у 39,4 % донорів, які були перевірені в РПГА з лептоспірозним полівалентним еритроцитарним діагностикоумом, виявлено антитіла в титрах 1:20–1:320, з них у діагностичних титрах – у 5,2 %. Тоді ж було запропоновано використовувати РПГА як скринінг-тест при відборі сироваток крові з високим рівнем протилептоспірознних антитіл [522, 523]. Експериментально доведено більшу ефективність аlogenної плазми порівняно з гетерогенним препаратом тієї ж специфічності при лептоспірози у тварин [524].

Нами [37, 520, 525, 526] розроблено й апробовано в клініці нормальний людський імуноглобулін з підвищеним вмістом протилептоспірознних антитіл (специфічний протилептоспірозний донорський Ig). Препарат вперше, з нашої ініціативи, виготовлений Тернопільською обласною станцією переливання крові.

Тернопільська область є ендемічною щодо лептоспірозу. Перебіг хвороби, крім тяжкого, який найчастіше реєструється, може бути й легким і стертим, тому такі форми захворювання не завжди розпізнаються. Це зумовлює наявність значного прошарку осіб, які перехворіли на лептоспіроз, у тому числі й серед донорів крові, чим вирішили скористатися для виготовлення людського протилептоспірозного імуноглобуліну.

Донорів відбирали так само, як і для одержання антилептоспірознаї плазми. Донорську плазму досліджували на наявність протилептоспірознних антитіл у реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) з використанням полівалентного антигенного еритроцитарного діагностикоуму (який містить антигени лептоспір серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Romona* і *Canicola*), отриманого із Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України [457].

З досліджених 3062 сироваток крові відібрано 300 (9,8 %) з титром протилептоспірознних антитіл 1:80 і вище. Титр 1:160 визначений в 97 донорів, максимальний титр 1:320 – у 3. У різні роки (1995–2000 рр.) частка донорів з високим титром протилептоспірознних антитіл коливалась від 6,12 % (в 1996 р.) до 15,33 % (в 1995 р.). У жодного з донорів при опитуванні даних

за перенесений раніше лептоспіроз виявити не вдалось, що свідчить про ендемічність території області щодо лептоспірозу і наявність достатньої кількості сировини для виготовлення препарату.

За один сеанс плазмаферезу від одного донора отримували 400 мл плазми; на виготовлення однієї партії імуноглобуліну в 100 доз потрібно близько 20 л плазми, тобто приблизно 50 донорів. Є також можливість забору плазми від кадрових донорів методом подвійного плазмаферезу.

Специфічний імуноглобулін виготовляли із сироваток крові з титром антитіл 1:80 і більше (титри антитіл серійних препаратів визначали у бактеріологічній лабораторії Київського НДІ гематології і переливання крові (завідувач лабораторії – докт. мед. наук О. О. Федоровська). Донорів, як завжди, заздалегідь перевіряли на наявність маркерів ВІЛ, гепатитів В і С; у випадку позитивних результатів таку кров бракували, як це передбачено нормативними офіційними документами. Титр антитіл у готовому препараті дорівнював 1:160 (1-ша серія, 1995 р.) і 1:320 (2-га серія, 1996 р.). За 1 дозу приймали 5 мл препарату з титром протилептоспірозних антитіл 1:80–1:160 або 3 мл – з титром 1:320 і більше.

Аналогів цьому препарату за специфічною протилептоспірозною дією в Україні і за кордоном на сьогодні немає. За біологічними властивостями препарат нічим не відрізняється від інших специфічних і неспецифічних людських імуноглобулінів.

З кінця 1995 р. як специфічний препарат хворі отримували протилептоспірозну плазму з титром антитіл 1:80–1:160 у кількості 100–300 мл внутрішньовенно 1–3 рази на курс, у 1996–1998 рр. – протилептоспірозний імуноглобулін з титром антитіл 1:160 і 1:320 від 1 до 6 доз внутрішньом'язово. Одна доза імуноглобуліну (3 мл) приблизно відповідала 200 мл плазми. Суттєвої різниці між клінічним ефектом від застосування вказаних препаратів не виявлено.

Донорський протилептоспірозний імуноглобулін [37] використано в комплексній терапії 60 хворих віком від 24 до 74 ро-

ків з тяжким (47) і середньотяжким (13) перебігом лептоспірозу. Клінічно ефект від введення донорського імуноглобуліну проявлявся покращенням самопочуття хворого, скороченням тривалості гарячки, зменшенням проявів інтоксикації, швидшим відновленням діурезу. Рецидив спостерігався лише в одного хворого (2,1 проти 7,7 % при традиційній терапії,  $p > 0,05$ ). Порушення функції нирок у вигляді олігоанурії тривало в стаціонарі у 27,6 % хворих (проти 20,9 у контролі і 50,0 % – при застосуванні гетерогенного імуноглобуліну).

При тяжкому перебігу хвороби, незважаючи на інтенсивне лікування, подальше зростання жовтяниці спостерігалось у 51,1 % хворих, які отримували донорський Ig (у контрольній групі – у 58,5 %, серед тих, хто лікувався гетерогенним Ig, – у 67,7 %). Вже протягом 10 днів позитивна динаміка відзначалась у 55,3 % хворих, котрі отримували донорський Ig (проти 44,6 % при традиційній терапії і 48,3 % – у лікованих гетерогенним Ig), в середньому – зниження на 13,0 % порівняно з вихідним рівнем (у контрольній групі – також зниження, але на 4,0 %, у лікованих гетерогенним Ig – навіть підвищення рівня білірубіну на 4,0 %) ( $p > 0,05$ ).

Максимальна концентрація білірубіну в сироватці крові в групі хворих, лікованих донорським протилептоспірозним Ig, була дещо вища, ніж при традиційній терапії, і не відрізнялась від такої при застосуванні гетерогенного протилептоспірозного Ig. До 10-го дня лікування вони вирівнялись і виявились дещо меншими, ніж у тих, хто отримав гетерогенний Ig (табл. 27); перед виписуванням зі стаціонару – були практично однаковими в усіх.

Аналогічною була динаміка ниркових показників. Якщо максимальні величини креатиніну були найбільшими у хворих, які отримували донорський Ig, то до 10-го дня лікування вміст креатиніну вирівнявся порівняно з контрольною групою і став меншим порівняно з тими, хто отримував гетерогенний препарат. Перед виписуванням показники функції нирок у лікованих донорським Ig були кращими, ніж в інших групах ( $p < 0,05$ ). Динаміка і межі коливань показників сечовини були

Таблиця 27  
**Основні біохімічні показники та їх динаміка у хворих на легтоспіроз при застосуванні специфічної терапії імуноглобулінами (M±m)**

Показник	Традиційна терапія		Традиційна терапія + гетерогенний Ig				Традиційна терапія + донорський Ig	
	тяжкий (n=65)	середньої тяжкості (n=37)	тяжкий (n=62)	перебіг хвороби		тяжкий (n=47)	середньої тяжкості (n=13)	
				середньої тяжкості (n=31)	тяжкий (n=47)			
Білорубін загальний, мкмоль/л при прийнятті максимальний до 10-го дня при виписуванні динаміка, %	340,0±30,7 460,0±37,7 190,0±23,2 36,4±3,7 -4,0	59,5±9,8 62,0±9,7 32,6±3,1 28,0±4,8 -27,5	302,0±39,6 516,0±51,8 234,0±30,2 31,8±2,7 +4,0	87,5±14,4 87,5±13,6 38,4±5,3 24,6±2,6 -54,5	500,0±41,6* 508,0±42,4 190,0±24,4 34,8±3,5 -13,0	79,0±17,1 79,0±17,1 51,5±9,0 23,4±5,4 -40,5		
Креатинін, ммоль/л при прийнятті максимальний до 10-го дня при виписуванні динаміка, %	0,218±0,024 0,266±0,020 0,106±0,013 0,081±0,003 -29,0	0,094±0,007 0,099±0,008 0,080±0,004 0,077±0,003 -14,0	0,238±0,016 0,270±0,017 0,136±0,013 0,091±0,005 -20,0	0,104±0,012 0,104±0,012 0,085±0,006 0,090±0,005* -23,5	0,256±0,031 0,334±0,038 0,107±0,016 0,069±0,004** -15,0	0,112±0,017 0,112±0,017 0,091±0,009 0,074±0,003 -22,3		
Сечовина, ммоль/л при прийнятті максимальний до 10-го дня при виписуванні динаміка, %	15,70±1,02 18,20±1,24 8,80±0,97 6,12±0,25 -25,0	8,95±0,53 9,20±0,57 6,60±0,55 6,02±0,32 -5,0	19,20±1,06* 21,40±1,44 11,40±1,06 6,76±0,44 -35,0	9,70±0,81 10,40±1,21 6,80±0,67 5,96±0,25 -19,0	19,10±1,55 23,40±2,01* 8,90±1,22 5,58±0,26** -32,5	11,30±1,74 11,70±1,62 7,10±0,76 6,00±0,37 -21,5		
Летальність, %	29,2±1,7	18,4±1,3	32,4±2,1	19,1±1,6	27,9±1,6	20,0±1,3		
	27,69	-	30,64	-	27,65	-		

**Примітки:**\* – достовірність відносно контролю, \*\* – відносно лікованих гетерогенним Ig.

в основному такі самі, як і креатиніну: найвищі максимальні показники у лікованих донорським Ig, вирівнювання їх до 10-го дня лікування і повна нормалізація до виписування зі стаціонару. Останній показник був суттєво кращий, ніж у тих, хто отримував гетерогенний Ig ( $p < 0,05$ ).

При застосуванні донорського Ig при середньотяжкому перебігу лептоспірозу динаміка біохімічних показників була дещо кращою порівняно з контрольною групою, яка отримувала лише традиційну терапію, і не відрізнялася від такої у лікованих гетерогенним препаратом. Біохімічні показники, а також тривалість стаціонарного лікування в усіх групах були практично однакові.

Максимальні величини ЛПІ були майже однакові в усіх групах, перед виписуванням вони нормалізувались лише у лікованих донорським Ig ( $0,74 \pm 0,07$ ) і залишились досить високими після лікування гетерогенним Ig ( $2,34 \pm 0,26$ ;  $p < 0,001$ ). Така ж тенденція зберігалась і для ГПІ: кращі показники перед виписуванням також були після застосування донорського Ig –  $0,91 \pm 0,10$  проти  $1,44 \pm 0,16$  – у контрольній групі і  $2,76 \pm 0,33$  – у лікованих гетерогенним Ig ( $p < 0,01$ ).

Проведений аналіз (табл. 27) виявив явну тенденцію до скорочення строків стаціонарного лікування при застосуванні донорського Ig порівняно з гетерогенним препаратом – ( $27,9 \pm 1,6$ ) проти ( $32,4 \pm 2,1$ ) ліжко-дня ( $p > 0,05$ ), у контрольній групі – ( $29,2 \pm 1,7$ ) ліжко-дня. Летальність серед лікованих донорським Ig також була нижчою.

Кращі результати лікування донорським Ig отримані при застосуванні препарату в перші 6 днів хвороби (табл. 28).

Основні показники перебігу хвороби в контрольній групі, яка отримувала традиційне лікування, не залежали від строку госпіталізації і були однаковими у хворих, які госпіталізовані як у перші 6 днів хвороби, так і після цього терміну. У групі хворих, яких лікували донорським протилептоспірозним імуноглобуліном і які були госпіталізовані в перші 6 днів хвороби, середні значення показників загального білірубину і креатиніну також суттєво не відрізнялися від показників хворих,



лікованих традиційно ( $p > 0,05$ ). Водночас у цій групі була дещо меншою летальність (25,9 проти 32,2 %;  $p > 0,05$ ). У хворих цієї ж групи, але госпіталізованих після 6-го дня хвороби, летальність була такою ж, як у контролі, але рівень білірубину і креатиніну – значно більшими ( $p < 0,05-0,01$ ), відзначено також тенденцію до збільшення тривалості стаціонарного лікування.

Таблиця 28

**Показники тяжкого перебігу лептоспірозу при традиційній терапії і застосуванні донорського протилептоспірозного імуноглобуліну залежно від строків госпіталізації хворих ( $M \pm m$ )**

Показник	Традиційна терапія		Традиційна терапія + донорський імуноглобулін	
	у перші 6 днів хвороби (n=33)	після 6 днів (n=32)	у перші 6 днів хвороби (n=27)	після 6 днів (n=20)
Білірубін, мкмоль/л при прийнятті максимальний при виписуванні	352,0±43,7 462,0±48,4 38,6±4,6	344,0±48,9 424,0±63,5 36,4±6,7	314,0±31,4 448,0±50,7 33,0±4,3	504,0±53,1 586,0±68,2 36,6±5,2
Креатинін, ммоль/л при прийнятті максимальний при виписуванні	0,210±0,030 0,274±0,039 0,075±0,003	0,222±0,038 0,230±0,040 0,084±0,006	0,230±0,036 0,276±0,040 0,073±0,005	0,310±0,056 0,448±0,069 0,070±0,005
Ліжко-дні	27,8±2,4	27,9±2,5	26,0±1,9	31,0±2,3
Летальність, %	32,2	29,2	25,9	28,5

Проте з'ясувалось, що більший вплив на лікувальну ефективність алогенного протилептоспірозного імуноглобуліну має не стільки термін госпіталізації хворого від початку захворювання, скільки строк вироблення власних протилептоспірозових антитіл.

Серед лікованих донорським імуноглобуліном серонегативними на момент госпіталізації були 23 хворих (1-ша підгрупа), вже з наявними специфічними антитілами – 20 хворих (2-га

підгрупа); у контрольній групі – відповідно 35 і 23 пацієнти, в групі лікованих гетерогенним імуноглобуліном – 34 і 22. Групи хворих не відрізнялись між собою за статтю, віком, тяжкістю хвороби та строками госпіталізації – відповідно  $(5,3 \pm 0,4)$  і  $(5,9 \pm 0,4)$  днів.

Строки виявлення власних антитіл склали у 1-й підгрупі  $(14,6 \pm 0,9)$  днів, у другій –  $(7,5 \pm 0,5)$  днів. Після початку лікування донорським Ig подальше зростання проявів ниркової недостатності за клініко-лабораторними даними визначалось у 34,8 % серонегативних і 73,3 % серопозитивних хворих; у 1-й підгрупі скорочувалася тривалість стаціонарного лікування до  $(25,5 \pm 1,9)$  проти  $(33,6 \pm 2,8)$  днів у лікованих гетерогенним імуноглобуліном ( $p < 0,01$ ) і  $(28,1 \pm 2,3)$  днів – у контрольній групі ( $p > 0,05$ ), знижувалася летальність (8,3 проти 14,7 % – при застосуванні гетерогенного імуноглобуліну і 20,0 % – у контролі;  $p > 0,05$ ). Алергічних реакцій на введення донорського імуноглобуліну не було.

Використання апробованого препарату за наявності власних антитіл не давало очікуваного лікувального ефекту. У хворих, спрямованих у стаціонар вже серопозитивними, на 3–4-й день після введення препарату вміст креатиніну складав  $(0,430 \pm 0,084)$  проти  $(0,208 \pm 0,042)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); у динаміці за 10 днів лікування цей показник залишався на тому ж рівні, тоді як при замісній терапії він до цього терміну знижувався на 5 %. Суттєва різниця виявлена також у тривалості стаціонарного лікування хворих – відповідно у 1-й і 2-й підгрупах  $(25,5 \pm 1,9)$  проти  $(32,5 \pm 1,7)$  ліжко-днів ( $p < 0,01$ ) і летальності –  $(8,3 \pm 5,8)$  проти  $(40,0 \pm 10,9)$  % ( $p < 0,05$ ).

Результати лікування, можливо, пов'язані з утворенням імунних комплексів і додатковим імунокомплексним ураженням нирок. Проте це не можна вважати негативним впливом саме донорського препарату на перебіг хвороби, оскільки тенденція до погіршення наслідків лептоспірозу і зростання летальності відзначена у всіх хворих, що потрапляють на стаціонарне лікування вже з наявними специфічними антитілами, – незалежно від методів терапії, що проводилася. Слід вважа-

ти, що проведення специфічної терапії таким хворим не показано. У доступній літературі даних про результати лікування хворих на лептоспіроз залежно від їх специфічного імунного статусу нам знайти не вдалось.

Аналіз отриманих даних свідчить, що рання імунна відповідь організму на інфекцію (сероконверсія в перші 10 днів захворювання) супроводжується тяжчим перебігом хвороби. Летальність хворих з такою ранньою імунологічною реакцією не залежала від проведеної терапії й склала 26,0 % у контрольній групі та 36,4–40,0 % – у лікованих специфічними імуноглобулінами ( $p > 0,05$ ). У серонегативних до лікування хворих спостерігалась явна тенденція до зменшення летальності при застосуванні ентеросорбентів (8,8 %), донорського протилептоспірозного імуноглобуліну (8,6 %) та їх комбінації (6,7 %) – проти 20,0 % при традиційній терапії ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, для покращення результатів лікування і зниження летальності хворим з клінічною картиною лептоспірозу, в яких на момент госпіталізації ще не виявлено специфічних антитіл, терапію донорським протилептоспірозним імуноглобуліном треба починати негайно, не чекаючи лабораторного підтвердження діагнозу.

Виявлено вплив специфічного лікування на антитілогенез. Традиційна терапія не перешкоджала антитілоутворенню, застосування гетерогенного імуноглобуліну дещо гальмувало його, що проявлялося затримкою продукції специфічних антитіл і нижчим їх рівнем (як у серонегативних, так і у серопозитивних пацієнтів). Замісна терапія донорським імуноглобуліном сприяла підвищенню титрів антитіл у серонегативних пацієнтів до 1710 (проти 1390 у контрольній групі та 1210 – при лікуванні гетерогенним імуноглобуліном;  $p < 0,05$ ), кращому гуморальному захисту і, відповідно, більш сприятливому перебігу хвороби – зменшенню летальності і тривалості стаціонарного лікування.

Наводимо клінічні спостереження.

*Хвора К., 71 рік, доставлена в інфекційний стаціонар на 4-й день хвороби зі скаргами на загальну слабкість, повторні*

носові кровотечі, зменшення діурезу. Захворіла гостро, з гарячки, сильного болю в нижніх кінцівках, з 3-го дня хвороби жовтяниця.

*Живе в селі, має господарку, є щури.*

При госпіталізації стан тяжкий, виражена жовтяниця, олігоанурія (діурез 150 мл), повторні носові кровотечі, на шкірі петехіальна висипка, великі «синці». Тони серця ослаблені, пульс 80 уд./хв, аритмічний, екстрасистолія. Артеріальний тиск – 115 і 70 мм рт. ст. Край печінки на 1,5 см нижче реберної дуги. Визначається симптом Пастернацького з обох боків. Загальний аналіз крові: ер.  $3,4 \times 10^{12} / \text{л}$ , Нв 100 г/л, лейк.  $12,6 \times 10^9 / \text{л}$ , еоз. 0 %, н. 9 %, с. 75 %, л. 15 %, м. 1 %, ШОЕ 18 мм/год, ЛПІ 5,81, ГПІ 9,59. Аналіз сечі: білок 0,183 г/л, еритроцити, лейкоцити, гіалінові циліндри – поодинокі в полі зору. Загальний білірубін сироватки крові в динаміці: 256,7–646,3–437,0–362,0–208,0–178,1–93,0–48,3 мкмоль/л; АлАТ при госпіталізації 1,55 ммоль/(л×год), АсАТ 1,69 ммоль/(л×год); сечовина в динаміці 30,7–32,0–27,3–9,3 ммоль/л, креатинін 0,158–0,230–0,250–0,106–0,160–0,080 ммоль/л. Вміст калію 3,1–3,0 ммоль/л.

Діагностовано лептоспіроз, жовтяничну форму, з гепаторенальним і геморагічним синдромами, тяжкий перебіг. Ускладнення – гостра ниркова недостатність у стадії олігоанурії. Носова кровотеча. Діагноз підтверджено лабораторно – титри антитіл у РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* 0 (7-й день хвороби) – 1:3200 (20-й д. хв.) – 1:6400 (29-й д. хв.). Сероконверсія на 20-й день хвороби.

Отримувала таке лікування: бензилпеніцилін, глюкокортикоїди, масивну дезінтоксикаційну терапію (у тому числі альбумін, плазму), сечогінні, курантил, рибоксин, гепатопротектори, препарати калію і кальцію, переливання еритромаси, вітаміни С і групи В. Проведено сеанс плазмаферезу. При госпіталізації (на 4-й і 5-й дні хвороби) введено по одній дозі донорського протилептоспірозного імуноглобуліну (титр 1:160) і далі 2 дні – свіжозаморожену протилептоспірозну плазму (титр 1:160) – 100 мл.

Вже наступного дня самопочуття хворої покращилось, діурез нормалізувався (1150 мл), хоча жовтяниця ще 3–4 дні наростала і ниркові показники (вміст сечовини, креатиніну у сироватці крові) також погіршувались. Надалі відзначалася позитивна динаміка клінічних і біохімічних показників, хвора в задовільному стані виписана додому. У стаціонарі провела 37 ліжко-днів (з них 6 – у реанімаційному відділенні).

Хворий В., 44 роки, лікувався у клініці інфекційних хвороб з 5-го дня хвороби з підозрою на вірусний гепатит. Захворів гостро, з'явилися нудота, катаральні явища, через 2 дні – жовтяниця. Проте в стаціонарі особливу увагу привернули ін'єкція судин склер, яскравий рум'янець обличчя, гарячка протягом 10 днів до 39,3–40,0 °С, помірна тахікардія. Розвинулась виражена жовтяниця. Міалгій, геморагічного синдрому, розладів сечовипускання не було. На 3-му тижні захворювання рентгенологічно діагностовано лівобічну бронхопневмонію. За даними УЗД, печінка значно збільшена, бугриста, кути заокруглені, паренхіма щільна; жовчний міхур збільшений, стінка його потовщена до 6–8 мм; діаметр ворітної вени 14 мм; підшлункова залоза помірно збільшена, діаметр головки 38 мм; селезінка збільшена; також в обох нирках набряк паренхіми.

В аналізі крові при госпіталізації лейкоц.  $6,6 \times 10^9 / \text{л}$ , ШОЕ 57 мм/год, п. 14 %, юні 1 %, плазматичні клітини 1 %. ЛПІ 8,0, ГПІ 18,48. Через 16 днів – лейкоц.  $14,4 \times 10^9 / \text{л}$ . Аналіз сечі: сліди білка, лейкоцити 10–15 у полі зору, поодинокі свіжі еритроцити, циліндри гіалінові 0–1–3, зернисті 0–1 у полі зору. HBsAg і анти-HCV у крові не знайдено. Динаміка біохімічних показників: білірубін 468,1–588,9–537,6–199,3–81,5–18,1 мкмоль/л; АлАТ 3,38–1,88–1,13–0,84 ммоль/(л×год); сечовина 5,2–6,2–4,1 ммоль/л; креатинін 0,074–0,140–0,095–0,072 ммоль/л. Вже при госпіталізації РМА з *L. grippotyphosa* – 1:400, далі в динаміці тричі титр 1:1600 і знову 1:400.

Отримував лікування – антибактерійні препарати (бензилпеніцилін, цефотаксим, метрогіл), глюкокортикоїди, рибоксин, вітаміни, препарати калію, спазмолітики, анал-

гетики, серцеві, гепатопротектори. У день прийняття введено одноразово 2 дози донорського протилептоспірозного імуноглобуліну (титр антитіл 1:320).

Незважаючи на інтенсивну, у тому числі специфічну, терапію, стан хворого залишався тяжким, клінічні симптоми і лабораторні показники продовжували погіршуватись до 10-го дня лікування і тільки після цього строку їх динаміка стала позитивною. Усього провів у стаціонарі 45 ліжко-днів, виписаний у задовільному стані.

Отже, порівняно з гетерогенним імуноглобуліном, включення в комплексну терапію протилептоспірозного донорського імуноглобуліну сприяло швидшому зменшенню інтоксикації, відновленню діурезу. Кращими виявилися показники функціонального стану печінки й нирок, повністю нормалізувались показники ендогенної інтоксикації. Скорочувалася тривалість стаціонарного лікування, значно зменшувалася летальність. Не встановлено пригнічувального впливу апробованого донорського імуноглобуліну на напруженість гуморального імунітету.

Наведені вище дані засвідчують, що специфічна терапія донорським імуноглобуліном показана при тяжкому перебігу лептоспірозу до появи власних антитіл.

Можна припустити, що донорський протилептоспірозний імуноглобулін ослаблює токсичний вплив лептоспір на нирки, що проявляється зменшенням гострої ниркової недостатності. Алогенне походження цього імуноглобуліну виключає імуноконфліктні реакції, властиві чужорідному білку.

Поряд з етіотропною і, зокрема, специфічною терапією лептоспірозу велике значення мають патогенетичне і симптоматичне лікування, оскільки тяжкі пошкодження печінки, нирок і тяжка гостра ниркова чи нирково-печінкова недостатність, що внаслідок цього розвиваються, не ліквідуються призначенням антибіотиків та протилептоспірозного імуноглобуліну.

**Ентеросорбенти.** За останні 20 років нагромаджено певний клінічний досвід застосування ентеросорбентів у лікуванні інфекційних хворих, у тому числі й хворих на лептоспіроз.

Вважають, що механізм дії ентеросорбентів полягає у поглинанні і виведенні з організму токсичних речовин, які утворюються в травному каналі, а також дифундують у кишечник з крові або виділяються у просвіт кишок разом з травними соками [527]. Ділянку кишечника із сорбентом, що в ній міститься, можна розглядати як своєрідний «діалізатор з регенерацією», який дозволяє видаляти токсичні речовини з крові.

Сорбенти виступають у ролі коферментів, що сприяє кращій взаємодії метаболітів між собою, прискорює процес їх природного перетворення і, вірогідно, зменшує кількість проміжних продуктів з токсичними властивостями. Роль безпосереднього каталізатора може відігравати кисень, який міститься в порах сорбенту, активуючи реакції окиснення, розкладу перекисних сполук, трансамінування та ін. Оскільки в каталітичних реакціях каталізатор залишається незмінним, ці процеси спостерігаються протягом всього часу перебування сорбенту в кишечнику [527]. Модифіковані мікроелементні (зокрема з додаванням Mg і K) форми вуглецевих ентеросорбентів – СКНП-1, СКНП-2 та інші – мають властивість не тільки поглинати токсичні речовини з вмісту кишок, але й здійснювати іонообмінну сорбцію, корекцію метаболічного ацидозу та алкалозу.

Для ентеросорбції використовують активовані вуглечі, кремнієві й полімерні сполуки, харчові волокна, іонообмінні смоли та інші речовини, у клінічних умовах – частіше специфічні сорбенти на вуглецевій (полімерній) і кремнеземній (неорганічній) основі. Створено імуносорбенти за принципом взаємодії антигену з антитілом. Подальший прогрес сорбційних методів можна пов'язати із створенням суворо специфічних сорбентів щодо конкретних іонів, токсинів, метаболітів, збудників.

Лікувальний ефект ентеросорбції досить високий. Прийом усередину 30 г гранульованого сорбенту 3 рази на день складає половину об'єму поглинача в стандартній колонці для гемосорбції. Тому ефект ентеросорбції за 2 доби дорівнює одному сеансу гемосорбції з таким же об'ємом перфузії. Однак

за рахунок неселективної дії тривале (більше двох тижнів) застосування ентеросорбентів може призвести до порушення обміну вітамінів, посилення перекисного окиснення ліпідів, що відбувається внаслідок елімінації з організму сорбентом структурних антиоксидантів – токоферолів і холестерину [528].

Метод не має суттєвих протипоказань і ускладнень. Відносними протипоказаннями до застосування вуглецевих ентеросорбентів є: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, кровотеча з травного каналу, тріщина заднього проходу, невпинне блювання, кишкова непрохідність.

Прийом сорбентів приводить до зменшення інтоксикації, відповідно знижується вироблення біологічно активних речовин; сприяє пригніченню інтенсивності ПОЛ, покращує антиоксидантний захист. Видалення з крові токсинів і метаболітів, імовірно, здійснюється шляхом осмосу та дифузії їх через стінку капілярів ворсинок тонкої кишки з наступною фіксацією на сорбенті. З іншого боку, зменшуючи токсемію, запобігаючи всмоктуванню токсинів із травного каналу, сорбція послаблює функціональне навантаження на печінку, покращує її діяльність, знижує антигенне подразнення імунної системи [529].

Нагромаджено певний клінічний досвід застосування ентеросорбентів у лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції, вірусні гепатити [530]. Є поодинокі публікації щодо ефективності ентеросорбції при лептоспірози.

Згідно з даними літератури, включення ентеросорбції (по 20–30 мл СКН з діаметром гранул 0,3–0,5 мм 3–4 рази на день) у комплексну терапію лептоспірозу дозволило отримати позитивний ефект у 77,6 % хворих з гострою нирково-печінковою недостатністю – у перші 7–10 днів лікування без екстракорпоральної детоксикації [531]. Клінічно ефект ентеросорбції проявлявся швидшим зникненням суб'єктивних симптомів інтоксикації і диспепсичних явищ (у 56 % хворих проти 20–40 % – у контролі), скороченням терміну жовтяниці на 8–10 днів, нормалізацією діурезу у 88 % (у контролі – у 70 %), зменшен-



ням тривалості стаціонарного лікування на 9–10 днів [532]. Виявлено позитивний вплив на функції печінки і нирок (швидше зниження рівня білірубіну, креатиніну, сечовини, активності амінотрансфераз, підвищення вмісту загального білка у сироватці крові), а також на показники інтоксикації – зниження концентрації МСМ і ЦІК, показників фагоцитарної функції лейкоцитів (ЛП, НСТ-тесту, лізосомального катіонного тесту).

Ентеросорбенти (ЕС) – вуглецевий СКНП-2 і кремнеземний силлард П ми застосовували в комплексному лікуванні 49 хворих на лептоспіроз (тяжкий перебіг хвороби – в 46 осіб, середньої тяжкості – у 3). ЕС хворі отримували за 2 год до або через 2 год після прийому їжі чи ліків перорально: СКНП-2 – по 5–10 г 2 рази на день (зранку після сну і ввечері перед сном), силлард П – по 2–3 г 2 рази на день протягом 8–10 днів. Ефективність їх дії за клінічними даними (тривалість гарячки, інтенсивність жовтяниці, функція нирок) була приблизно однаковою. Усі хворі препарат переносили добре, побічних реакцій не було.

ЕС мали виражений позитивний вплив на клінічну динаміку лептоспірозу: швидше зникали прояви інтоксикації, жовтяниці, свербіння шкіри за вираженого холестазу. При тяжкому перебігу хвороби під впливом ЕС відзначалась найкраща динаміка показників білірубіну: зниження його концентрації за перші 10 днів лікування у 76,0 % хворих (проти 44,6 % при традиційній терапії) – на 19 % від вихідного рівня, що більше, ніж при застосуванні інших методів лікування (відповідно на 4,0 % у контрольній групі, на 13,0 % – при застосуванні донорського протилептоспірозного імуноглобуліну і навіть зростання на 4,0 % у тих, хто отримував гетерогенний імуноглобулін).

Сприятливого впливу ЕС на функцію нирок нам виявити не вдалось. Порушення функції нирок у вигляді олігоанурії продовжувались у 56,5 % хворих – суттєво частіше, ніж у контролі (20,9 %) і серед лікованих донорським імуноглобуліном (27,6 %,  $p < 0,05$ ), і так само (50,0 %), як при застосуванні гетерогенного протилептоспірозного імуноглобуліну. У лікованих ЕС функція нирок у динаміці не покращувалась – рівень креати-

ніну (до 10-го дня лікування) залишався попереднім, тоді як у контрольній групі він за цей час знижувався на 29 % ( $p < 0,05$ ). Інтенсивність зменшення концентрації сечовини не відрізнялась від контрольної групи (на 31 і 25 %). Мабуть, це можна пояснити тим, що ЕС, поглинаючи токсини, зменшують їх функціональне навантаження на організм, в тому числі й на нирки, проте ураження останніх спричинюється переважно живими лептоспірами [154, 168], на які сорбенти не мають впливу.

Частота енцефалопатії у хворих різних груп при вступі в лікарню була приблизно однаковою – від 15,6 до 27,1 % ( $p > 0,05$ ), проте серед тих, хто лікувався ентеросорбентами, померли 2 з 5 хворих з енцефалопатією (40 %), у контролі – 9 із 11 (81,8 %) ( $p > 0,05$ ).

Лабораторні показники інтоксикації у хворих, які отримали ЕС, не відрізнялися за ЛПІ від контрольної групи: максимальні –  $6,60 \pm 0,97$  і  $7,70 \pm 0,74$ , перед виписуванням –  $1,44 \pm 0,35$  і  $1,01 \pm 0,14$  ( $p > 0,05$ ) і були кращими порівняно з лікованими гетерогенним імуноглобуліном ( $2,34 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ), але дещо гіршими, ніж при застосуванні донорського протилептоспірозного імуноглобуліну ( $0,74 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ). Така сама тенденція спостерігалася щодо ГПІ: максимальний показник –  $20,60 \pm 3,42$ , перед виписуванням –  $2,22 \pm 0,40$  ( $p > 0,05$ ) (при використанні гетерогенного імуноглобуліну –  $2,76 \pm 0,33$ ,  $p > 0,05$ ; донорського імуноглобуліну –  $0,91 \pm 0,10$ ,  $p < 0,01$ ).

Рецидиви були у 4 хворих (8,7 %).

Тривалість стаціонарного лікування у хворих, що отримували ЕС, була дещо меншою, ніж у контрольній групі – ( $26,2 \pm 1,4$ ) проти ( $29,2 \pm 1,7$ ) дня ( $p > 0,05$ ) при суттєво меншій летальності (10,9 проти 27,7 %,  $p < 0,01$ ).

Проаналізовано вплив терапії ЕС на строки формування і напруженість гуморального імунітету. Середній титр специфічних антитіл становив 1710 – тобто був вищим, ніж при традиційній терапії (1300) та застосуванні донорського протилептоспірозного імуноглобуліну (1390) і, тим більше, – у лікованих гетерогенним імуноглобуліном (1130,  $p > 0,05$ ). Середній строк сероконверсії – ( $11,25 \pm 0,99$ ) доби, як і в інших групах; у

всіх антитіла виявлено до 20-го дня хвороби. Отже, на відміну від гетерогенного протилептоспірозного імуноглобуліну, ЕС не мали негативного впливу на антитілогенез при лептоспірозі.

Наводимо приклад.

Хворий Д., 17 років, спрямований у відділення інтенсивної терапії в тяжкому стані. Захворювання почалось гостро, з ознобу, гарячки (39,5–40,0 °С), болю голови, нудоти, блювання, болю в литкових м'язах. На 3-й день хвороби з'явилася жовтяниця, при госпіталізації (5-й день) відзначалась олігурія (діурез 230 мл/добу). З епіданамнезу – тиждень тому був на риболовлі (поріз осокою на нозі).

При госпіталізації стан тяжкий за рахунок інтоксикації й проявів гострої печінково-ниркової недостатності. Яскрава жовтяниця з цегляним відтінком шкіри і склер. Тахікардія (до 118 уд./хв), зниження артеріального тиску крові до 90 і 50 мм рт. ст. Нижній край печінки на рівні реберної дуги. Симптом Пастернацького визначався з обох боків. Геморагічного синдрому не було.

Загальний аналіз крові при госпіталізації: ер.  $2,75 \times 10^{12} / \text{л}$ , Нв 80 г/л, лейкоц.  $15,8 \times 10^9 / \text{л}$ , еоз. 0 %, п. 10 %, с. 75 %, лімф. 15 %, м. 0 %. ШОЕ 51 мм/год, ЛПІ 6,33, ГПІ 26,21. Аналіз сечі: білок 0,53 г/л, лейкоц. 8–10, ер. 5–6, гіалінові циліндри 0–1 у п/з. Загальний білірубін сироватки крові в динаміці: 860,7–546,6–211,4–66,4–33,2 мкмоль/л; АлАТ 1,03–2,73–1,41 ммоль/(лхгод); сечовина 15,6–16,0–14,5–7,0–5,7 ммоль/л, креатинін 0,26–0,28–0,25–0,07 ммоль/л; вміст калію 3,3–2,9–3,8 ммоль/л.

Діагностовано лептоспіроз, жовтяничну форму з гепаторенальним синдромом, тяжкий перебіг. Ускладнення – гостра печінково-ниркова недостатність. Уже на другий день після госпіталізації (6-й день захворювання) РМА з лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* 1:200 з наростанням титру в динаміці до 1:3200 (11-й д. хв.)–1:6400 (20-й д. хв.).

Отримував лікування – бензилпеніцилін 12 млн ОД на добу, преднізолон 150 мг/день, реополіглокін, сечогінні, рибоксин, контрикал, гемостатики, вітамінотерапію, препарати калію. У перші 5 днів після ушпиталення отримував

також ЕС (силлард П) перорально і при промиванні кишечника.

Після форсування діурезу салуретиками (лазикс) сечовипускання нормалізувалося вже наступного дня, значно покращилося самопочуття, за 2 дні майже наполовину знизився рівень білірубіну (з 860,7 до 546,6 мкмоль/л). Відзначено деяке підвищення вмісту сечовини і креатиніну сироватки крові, але в найближчі 2–3 дні він почав знижуватись. Повільніше нормалізувався загальний аналіз крові, тільки за 3 тижні кількість еритроцитів досягла  $3,80 \times 10^{12} / \text{л}$ , Hb – 110 г/л. Усього в стаціонарі хворий провів 38 днів (з них 6 – у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії).

При безжовтяничних формах лептоспірозу показанням для призначення ЕС була виражена інтоксикація; клінічний ефект спостерігався за 2–3 дні.

Отже, застосування ЕС при лептоспірозі сприяло швидшому усуненню інтоксикації, зменшенню проявів печінкової недостатності, стимуляції імуногенезу. На відміну від даних літератури, наш досвід свідчить про відсутність позитивного впливу ентеросорбції на функцію нирок у хворих на лептоспіроз, що потребує певної корекції лікування. Вперше показано протективний вплив цього методу терапії на інтенсивність вироблення протилептоспірознних антитіл.

При комбінованій терапії ЕС та протилептоспірозними імуноглобулінами (гетерогенним і донорським) значно знижувалася летальність (11,76–12,50 %) порівняно з попередніми групами при однакових строках стаціонарного лікування. Слід підкреслити, що сумарний ефект ЕС і донорського Ig був більшим, ніж у кожного з препаратів окремо, тоді як у їх комбінації із гетерогенним імуноглобуліном переважала дія ЕС, в тому числі – на функцію нирок.

При спостереженні в динаміці у третини хворих (30,1 %), незважаючи на клінічне покращання, відзначалося збільшення показників ендогенної інтоксикації порівняно з вихідними даними. Значно частіше цей факт мав місце у хворих, в лікуванні яких були застосовані ЕС – як окремо, так і в комбінації

із специфічними імуноглобулінами (51,1 %), при інших методах лікування – 19,1 % ( $p < 0,001$ ). Можливо, при проведенні активної дезінтоксикаційної терапії токсини в першу чергу вимиваються з інтерстиціальної рідини, тому їх кількість у крові зростає [406] і, відповідно, збільшуються інтегральні гематологічні показники інтоксикації – навіть при явному клінічному покращенні стану хворих.

Застосування ЕС – окремо і в поєднанні з гетерогенним і донорським протилептоспірозним імуноглобулінами – сприяло збільшенню титрів антитіл до 1840 (вище, ніж при традиційній терапії або лікуванні лише імуноглобулінами окремо;  $p < 0,05 - 0,01$ ). Протективний, стимулювальний вплив ентеросорбентів на формування специфічного, в тому числі протилептоспірозного, гуморального імунітету можна пояснити саме його детоксикаційною дією на організм хворого взагалі та зменшенням пресингу токсинів на імунокомпетентні клітини.

Таким чином, при лептоспірозі для специфічної дезінтоксикації і покращення функції нирок можна рекомендувати застосування донорського протилептоспірозного імуноглобуліну як замісної терапії, тобто до появи власних антитіл. З метою дезінтоксикації і зменшення печінкової недостатності як ефективну патогенетичну терапію доцільно застосовувати ЕС.

Серед 45 осіб з лабораторно підтвердженим діагнозом лептоспірозу, які згодом померли, 18 при госпіталізації в стаціонар були серонегативними і 27 – серопозитивними (тобто вже з наявністю власних протилептоспірозних антитіл). Серонегативні особи були госпіталізовані дещо раніше – на  $(4,3 \pm 0,3)$  день хвороби проти  $(6,0 \pm 0,3)$  – у серопозитивних пацієнтів ( $p < 0,001$ ). Строк настання смерті в цих групах хворих складав відповідно  $(8,2 \pm 0,9)$  і  $(3,0 \pm 0,4)$  дня від моменту госпіталізації ( $p < 0,001$ ) та  $(13,3 \pm 1,1)$  і  $(9,3 \pm 0,4)$  дня – від початку хвороби ( $p < 0,001$ ). Таким чином, наявність імунної відповіді організму в ранні строки захворювання супроводжувалась тяжчим перебігом хвороби і сприяла більшій летальності й раніше. Летальність серед серонегативних (на момент госпіталізації) пацієнтів склала 11,1 %, серед серопозитивних – 29,6 % ( $p < 0,001$ ).

Зіставлено вплив різних методів лікування на наслідки хвороби (табл. 29).

Таблиця 29

**Частота летальності хворих на лептоспіроз при різних методах лікування залежно від імунного статусу організму**

Лікування	Серопозитивні			Серонегативні		
	n	n <sub>1</sub>	%	n	n <sub>1</sub>	%
Традиційне	23	6	26,0	35	7	20,0
Гетерогенний протилептоспірозний імуноглобулін	22	8	36,4	34	5	14,7
Донорський протилептоспірозний імуноглобулін	20	8	40,0	23	2	8,6*
ЕС	7	–	–	34	3	8,8
ЕС + гетерогенний протилептоспірозний імуноглобулін	12	3	25,0	21	–	–
ЕС + донорський протилептоспірозний імуноглобулін	7	2	28,5	15	1	6,7

**Примітки:** n – кількість хворих; n<sub>1</sub> – кількість померлих; \* – суттєва різниця ( $p < 0,05$ ) між серопозитивними і серонегативними пацієнтами при однаковому лікуванні.

Летальність серопозитивних хворих не залежала від терапії, що проводилась, – від 26,0 % у контрольній групі до 36,4–40,0 % – у лікованих специфічними імуноглобулінами ( $p > 0,05$ ), за винятком групи хворих, які отримували ентеросорбенти (з 7 серопозитивних пацієнтів жоден не помер).

У серонегативних (на момент госпіталізації) хворих спостерігалась явна тенденція до зменшення летальності при застосуванні ентеросорбентів (8,8 %), донорського протилептоспірозного імуноглобуліну (8,6 %) та їх комбінації (6,7 %) – проти 14,7 % при лікуванні гетерогенним протилептоспірозним імуноглобуліном і 20,0 % – при традиційній терапії ( $p > 0,05$ ).

З метою покращення функціонального стану печінки застосовують засоби, дія яких сприяє стабілізації клітинних мембран, посиленню процесів регенерації, боротьбі з ішемією, а також корекції порушеного метаболізму і гемостазу організму.

Одним із таких чинників є вітчизняний препарат глутаргін (аргініну глутамат), що володіє широким спектром метаболічних фармацевтичних ефектів, у тому числі гіпоамоніємічними і гепатопротекторними властивостями [533]. Безпосередніми показаннями до призначення глутаргіну є гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, лептоспіроз, жовтяничні форми інфекційного мононуклеозу, кишкового ерсиніозу, псевдотуберкульозу, алкогольні ураження печінки, отруєння гепатотропними ядами (грибами, хімічними, лікарськими речовинами). Позитивний ефект глутаргіну проявлявся у прискоренні нормалізації клінічних і біохімічних показників функціонального стану печінки, покращенні її біоенергетики – зниженні концентрації продуктів пероксидації ліпідів у крові і одночасному підвищенні вмісту АТФ, що створює оптимальні умови для репаративних і відновних процесів [533–535].

Універсальність позитивних ефектів глутаргіну пов'язана, перш за все, зі зменшенням проявів синдрому «метаболічної інтоксикації (СМІ)». Відповідно до концепції Л. Л. Громашевської, СМІ пов'язаний із накопиченням в організмі різних токсичних речовин, продуктів порушеного метаболізму, здебільшого молекул середньої маси, які володіють високою токсичністю [536]. Крім того, глутаргін володіє достатньо вираженим ноотропним ефектом [537].

Застосування глутаргіну в комплексній терапії жовтяничного лептоспірозу патогенетично виправдане і доцільне у зв'язку з наявністю у хворих при тяжкому перебігу захворювання синдрому ендотоксикозу, що супроводжується підвищенням концентрації азотистих речовин у крові, в тому числі аміаку [534]. Глутаргін володіє чітко вираженою антитоксичною дією, яка реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину в орнітиновому циклі і зв'язування аміаку

глутаміною кислотою з утворенням глутамілу. Крім того, аналіз результатів, отриманих в експерименті при вивченні впливу глутаргіну на гепатоцити, показав низку позитивних ефектів цього препарату, а саме: покращення енергетичного обміну через первинне накопичення креатинфосфату, корекцію кислотно-основного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові, антиоксидантну і мембраностабілізуючу дію завдяки пригніченню ПОЛ, а також стабілізацію мембран гепатоцитів за рахунок зниження активності цитолітичних ферментів. Глутаргін можна застосовувати як у гострій стадії хвороби (як дезінтоксикант і донатор оксиду азоту), так і в період реконвалесценції (як гепатопротектор) [534, 535, 537].

Глутаргін застосовано в лікувальному комплексі 15 хворих на лептоспіроз у поєднанні з гіпертиреозом (контрольна група – 22 хворих з такою ж патологією, які отримували базисну терапію) [148]: препарат призначали по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенно краплинно щоденно у поєднанні з іншими засобами детоксикації не менше 10 днів; після досягнення позитивного ефекту (зниження проявів синдрому метаболічної інтоксикації) дозу поступово знижували до 20 мл, далі до 10 мл (ще 5–7 днів), а після значного покращення самопочуття в періоді реконвалесценції переходили на пероральний прийом препарату – по 0,25 г тричі на день після їди (не менше 20 днів).

Клінічно ефект лікування глутаргіном проявлявся покращенням самопочуття хворого, зменшенням проявів інтоксикації та їх тривалості (на 2–3 дні менше); суттєво скоротилися тривалість геморагічного синдрому, болю в голові й ділянці серця, нудоти, подразливості та тремору рук, міопатичного синдрому. Жовтяниця тривала в середньому на 10 днів менше ( $p < 0,05$ ). Нормалізувалась активність АлАТ, знизилась активність АсАТ, поверталась до вихідних цифр тимолова проба, тоді як при застосуванні базисної терапії її показник після лікування залишався вищим за вихідний ( $p < 0,05$ ). Суттєво знижувалися концентрації креатиніну і сечовини в сироватці крові, хоча і залишались вище вихідних цифр. Позитивно



впливав глутаргін і на динаміку ЛПІ і ГПП. Значно зменшилася концентрація МСМ<sub>254</sub> в сироватці крові (в 1,8 разу порівняно з базисною терапією,  $p < 0,05$ ). Показники ПОЛ/АОС мали тенденцію до нормалізації, статистично достовірно зменшилися концентрації ДК і МДА, зростав вміст СОД, сягаючи вихідних цифр у хворих на гіпертиреоз без лептоспірозу. У групі хворих на лептоспіроз із супутнім гіпертиреозом, які отримували глутаргін, рецидивів і летальних випадків не було.

Ще один вітчизняний препарат, який позитивно впливає на важливі ланки патологічного процесу при лептоспірозі з фоновою патологією – уролесан. Це комплексний препарат рослинного походження, в 100 мл спиртового розчину якого містяться: ефірні олії ялиці (8 г) та м'яти перцевої (2 г), жирна рицинова олія (11 г), спиртові екстракти моркви дикої (23 г), суплідь хмелю (33 г), трави материнки звичайної (23 г), трилон Б (0,005 г). Інгредиенты, які входять до складу препарату, зумовлюють антисептичну дію, покращують діурез, підсилюють рН сечі, сприяють виведенню азотистих шлаків і хлоридів з організму [538]. Уролесан легко всмоктується і швидко з кров'ю досягає печінки, сечових шляхів і нирок, приводячи до покращення їх кровопостачання, посилення виділення сечі і жовчі [539]. Позитивний ефект уролесану при захворюваннях гепатобіліарної системи зумовлений вираженим протизапальним і спазмолітичним ефектами препарату, він сприяє відтоку жовчі, нормалізує бактерійну флору жовчовивідних шляхів, не викликаючи при цьому ускладнень і алергії. Уролесан сприяє ремісії хронічного пієлонефриту завдяки зниженню інтенсивності пероксидації ліпідів, підвищенню імунологічної реактивності організму, зменшенню ендогенної інтоксикації, зниженню рівня молекул середньої маси [540].

Уролесан було включено [148] у лікувальний комплекс 15 хворих на лептоспіроз, поєднаний з гіпотиреозом, через виявлення у них в процесі дослідження ознак холестазу і, певною мірою, внаслідок цього продовження тривалості перебігу хвороби. Контрольні групи – 15 хворих з таким самим діагнозом, які отримували базисну терапію, та 20 хворих на

гіпотиреоз (без лептоспірозу). Уролесан призначали хворим без явищ гострої ниркової недостатності по 10 крапель тричі на день протягом 10 днів з першого дня перебування в стаціонарі з наступним зменшенням дози до 5 крапель 3 рази на день ще 5–10 днів. У зв'язку з недостатністю функції щитоподібної залози хворі на лептоспіроз із супутнім гіпотиреозом одержували тиреоїдин по 0,1 г двічі на день протягом перебування в стаціонарі. Застосована комплексна терапія сприяла регресу патологічних проявів. Виявлено суттєве зменшення тривалості загальної інтоксикації, жовтяниці, інтенсивності свербіння шкіри, гепатомегалії, ниркового синдрому; на 7–10 днів скорочувалися середні терміни перебування хворих у стаціонарі ( $p < 0,05$ ). Водночас не виявлено позитивного впливу уролесану на характерні прояви гіпотиреозу – тахікардію, подразливість, серцебиття, больові відчуття у ділянці серця, тремор рук ( $p > 0,05$ ). Включення в лікувальний комплекс уролесану приводило до зниження вмісту загального білірубіну в сироватці крові, порівняно з базисною терапією ( $p < 0,05$ ). Однак цей препарат практично не впливав на активність АЛАТ і АсАТ. Встановлено суттєве зниження індикаторів холестазу – вмісту загального холестерину та активності лужної фосфатази у сироватці крові порівняно з базисною терапією ( $p < 0,05$ ). Перед виписуванням ЛП нормалізувався лише у лікованих уролесаном (33,3 % пацієнтів,  $p < 0,05$ ). Позитивна тенденція зберігалась для ГПІ. Менше тривала гіпербілірубінемія та прояви холестазу на  $(7,3 \pm 1,5)$  дня. Через 3 міс. у 13,3 % пацієнтів виявлено помірну гіпербілірубінемію – до 36,7 мкмоль/л та незначне підвищення кількості лейкоцитів у сечі. Додаткове призначення уролесану впродовж ще 2 тижнів сприяло нормалізації підвищених показників. Концентрація  $\text{МСМ}_{254}$  у сироватці крові знизилася в 1,5 разу під впливом базисної терапії ( $p < 0,05$ ) і в 2,1 разу – при лікуванні уролесаном ( $p < 0,001$ ). Перед виписуванням вміст  $\text{МСМ}_{254}$  досяг вихідного рівня (як і у хворих на гіпотиреоз без лептоспірозу) після лікування в комплексі з уролесаном. Включення до лікування уролесану приводило до зниження показників ПОЛ та активізації анти-

оксидантного захисту, при цьому система АОЗ не виснажува- лась, а навпаки, навіть посилювалась. Крім того, у пацієнтів, які отримували уролесан, не було рецидивів.

Багато фізіологічних і патологічних процесів в організмі, в тому числі й гострий інфекційний процес, відбуваються за участю вільних радикалів [541], що утворюються в організмі під час окиснювально-відновних реакцій як продукти нор- мального клітинного метаболізму. Серед нових нетрадицій- них методів безмедикаментозного лікування та профілактики захворювань, зумовлених порушенням процесів вільноради- кального окиснення в організмі, в останні роки все більшого поширення набуває синглетно-киснева терапія (СКТ).

Фізико-хімічна концепція СКТ ґрунтується на фотохіміч- ній сенсibiliзації повітря та води з утворенням в активаційній камері апарата СКТ VALKION синглетного кисню – високоре- активної речовини з дуже коротким (від 2 до 10 мікросекунд) періодом півжиття. Внаслідок трансформації синглетного кисню утворюються вторинні довгоживучі фізіологічноактив- ні синглетно-кисневі фактори (СКФ), які спричинюють низку біохімічних та біофізичних реакцій усередині клітин, нормалі- зують обмінно-окиснювальні процеси та відновлюють природ- ний антиоксидантний стан організму людини.

СКТ позитивно впливає на потенційні фагоцитарні мож- ливості нейтрофілів у крові хворих із вторинним імунодефі- цитним синдромом, зменшує протеазно-руйнівну здатність цих клітин, посилює їх бактерицидну можливість, покращує функціональні показники Т- і В- клітинного імунітету, підвищує опірність організму до інфекцій [542]. СКТ чинить детоксикаційний вплив, відновлює антиоксидантний стан, нормалізує потенціал клітинних мембран, стимулює обмін- ні та регенеративні процеси у тканинах, покращує тканинне дихання, периферичний кровообіг, засвоєння кисню ткани- нами, реологічні властивості крові, зокрема нормалізацію вмісту холестерину та бета-ліпопротеїдів, імуномодуляцію Т- та В-систем імунітету і стимуляцію секреторного IgA [543–545].

СКТ у комбінації з уролесаном включали до лікувального комплексу 15 хворим на лептоспіроз із фоновим цукровим діабетом [148] (група порівняння – 19 хворих із базисною терапією, контрольна група – 20 хворих на цукровий діабет). СКТ (апарат фірми Polyvalk, Швеція) проводили курсом з 10 сеансів за схемою: 1-й день – вживання 150 мл активованої води та інгаляції активованим повітрям тривалістю 9 хв, 2-й день і наступні – 200 мл води та інгаляції по 14 хв [546]. Разом із СКТ призначали уролесан. Усі хворі на цукровий діабет у стаціонарі отримували інсулінотерапію.

При включенні в лікувальний комплекс СКТ та уролесану у хворих суттєво швидше покращувалось самопочуття, на 4 дні швидше зникали прояви інтоксикації, парестезії нижніх кінцівок; відмічено зменшення тривалості жовтяниці, свербіжу шкіри і гепатомегалії. Скоротилася тривалість геморагічного синдрому і м'язової слабкості. Швидше відновлювалась функція нирок за вмістом креатиніну в сироватці крові. Зміни активності АЛАТ і АсАТ не були достовірними. Зменшувались показники холестазу до вихідного рівня, позитивну динаміку мала й активність лужної фосфатази. Внаслідок зменшення гіпоксії клітин організму, покращення тканинного дихання швидше (через 5–6 днів від початку лікування) стабілізувався рівень цукру в сироватці крові. Позитивний вплив СКТ і уролесану на клінічні симптоми інтоксикації підтверджувався ЛПІ та ГПІ, зниженням концентрації МСМ<sub>254</sub>. Швидше нормалізувались ПОЛ і цитокіновий профіль (вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4).

Перед виписуванням збільшену печінку мали 26,7 % реконвалесцентів основної групи (удвічі рідше, ніж у групі порівняння), значно кращу динаміку засвідчила і диспансеризація через 3 та 6 міс.

Значне погіршення зору, яке було відмічено у 7 (20,6 %) хворих на лептоспіроз із фоновим цукровим діабетом, під впливом СКТ і уролесану уповільнилося протягом найближчого місяця після виписування, а через 3 місяці припинилось у 3 хворих. Очевидно, діабетична ангіопатія, яка почала прогресувати на фоні лептоспірозу, мала схильність до регресу у вигляді по-

кращення кровопостачання сітківки, стабілізації клітинних мембран, нормалізації окисно-відновних процесів під впливом СКТ і уролесану.

Нормалізація органів і систем, ушкоджених при лептоспірозі, відбулась у всіх реконвалесцентів вже через 6 міс. після виписування зі стаціонару ( $p < 0,05$ ).

Окрему проблему складає лікування хворих на лептоспіроз, які страждають від алкоголізму. Останній, як відомо, супроводжується глибокими порушеннями печінки та інтоксикацією організму, зв'язаними з накопиченням патологічних метаболітів [547], а також підвищеною пероксидацією ліпідів біомембран.

Проведено комплексне лікування хворих із застосуванням глутаргіну та синглетно-кисневої терапії [148]. 15 хворим на лептоспіроз із фоною хронічною алкогольною інтоксикацією глутаргін призначали за наведеною вище схемою, а СК-терапію – курсом 10 сеансів. Групу порівняння склали 35 хворих з такою ж патологією, які отримували базисну терапію, контрольну групу – 20 хворих лише на хронічну алкогольну інтоксикацію.

Клінічно ефект від глутаргіну та СКТ проявлявся покращенням самопочуття хворих, зменшенням проявів інтоксикації. Значно швидше минали біль і нудота ( $p < 0,01$ ), у більшості хворих основної групи скорочувалася тривалість гарячки. Швидше відновлювався діурез: олігоанурія тривала у 26,7 % хворих (удвічі рідше, ніж за базисної терапії). Подальше наростання жовтяниці спостерігалось в основній групі у 18,7 % хворих, у групі порівняння – у 53,3 %; вже протягом 10 днів лікування позитивна динаміка відзначалась у 75,0 % хворих основної групи (проти 40,0 % при традиційній терапії). Гепатомегалія є характерною для всіх пацієнтів із супутнім хронічним алкоголізмом; лікування глутаргіном і СКТ сприяло позитивним змінам консистенції печінки (від щільної до м'яко-еластичної) та зменшенню її розмірів. Під впливом глутаргіну та СКТ значно швидше зникали нирковий, геморагічний та менінгеальний синдроми. Тривалість тахікардії і

гіпотонії у хворих при такій терапії була значно меншою порівняно з традиційною терапією ( $p < 0,001$ ). Симптоми, що притаманні хворим на алкоголізм (дратівливість, порушення сну, тремор рук, гіперемія обличчя), також швидше регресували у хворих, які отримували глутаргін та СКТ ( $p < 0,001$ ).

В основній групі пацієнтів достовірно знизилась активність сироваткових АЛАТ, АсАТ і показник тимолової проби порівняно з базисною терапією і контрольною групою хворих на алкоголізм без лептоспірозу. Протромбіновий індекс зростав порівняно з традиційною терапією. Позитивною була також динаміка показників інтоксикації – ЛП, ГПІ та МСМ<sub>254</sub>.

У початковій стадії гострої ниркової недостатності для покращення ниркового кровообігу і посилення діурезу призначають еуфілін (під контролем артеріального тиску крові), папаверин [5]. При різкому зниженні добового діурезу з постійно низькою відносною густиною сечі, з метою корекції метаболічного ацидозу, призначають осмодіуретики – манітол, 20 % розчин глюкози, натрію гідрокарбонат (внутрішньовенно краплинно). Показано також промивання шлунка і кишечника розчином натрію гідрокарбонату через зонд. Для зменшення втрат внутрішньоклітинного калію доцільно при вливанні глюкози додавати інсулін [118]. Кількість рідини, що вводиться, залежить від втрат її з блюванням, діареєю, кількості сечі.

Якщо явища гострої ниркової недостатності продовжують зростати, необхідно вводити салуретики (лазикс, фуросемід до 800–1000 мг/день). При помірній гострій ішемічній нирковій недостатності рекомендовано комбінацію фуросеміду з допаміном [548]. Позитивний ефект можуть дати анаболічні гормони (тестостерон-пропіонат, метандростенолон, неробол).

Якщо ці заходи не приводять до покращення стану і ацидоз загрозливо збільшується або зростає гіперкаліємія ( $>7-8$  ммоль/л), слід переходити на екстракорпоральний діаліз за допомогою апарата «штучна нирка», на замінне переливання крові або перитонеальний діаліз [118, 425, 500, 549].

Застосовувати методи екстракорпоральної детоксикації при ГНН потрібно не пізніше ніж через добу після розвитку

олігоанурії в разі невдалої консервативної терапії, незважаючи на відсутність високої азотемії і виражених водно-електролітних розладів [550]. Показанням для гемодіалізу є стійка анурія протягом 3–4 діб, збільшення концентрації залишкового азоту і сечовини крові до 50 ммоль/л.

Після сеансу гемодіалізу у хворих знижувався рівень сечовини сироватки крові на 35–40 %, нормалізувався водно-електролітний баланс, зменшувався біль в животі та попереку [64]. Стійка корекція біохімічних показників тривала 5–6 днів, у подальшому виникала потреба повторення апаратного очищення. Два з 6 хворих, які лікувались гемодіалізом, померли. У госпіталізованих з гострою нирковою недостатністю в стадії переходу дистрофії ниркових каналців у некроз за гемодіалізу відбувалося відновлення функції нирок [551]. Однак при вираженому геморагічному синдромі гемодіаліз протипоказаний [508].

До методів екстракорпоральної детоксикації, поряд з гемодіалізом, належить також гемосорбція, яка дає змогу видалити токсини, біологічно активні речовини, середньомолекулярні пептиди [144]. Гемосорбцію вважають патогенетично виправданим лікувальним заходом при ускладненому перебігу інфекційних захворювань (в тому числі лептоспірозу). Основний механізм сприятливої дії гемосорбції на організм пов'язують з усуненням мікроциркуляторних порушень в органах внаслідок нормалізації реологічних властивостей крові, завдяки частковому видаленню високомолекулярних сполук мікробного й ендогенного походження.

Метод гемосорбції має й протипоказання: абсолютні – виражений геморагічний синдром, гіпотензія, порушення мозкового кровообігу і ритму серцевої діяльності, набряк легень, каналцевий і клубочковий некроз, уремична кома; відносні – тромбоцитопенія  $(80-30) \times 10^9 / \text{л}$ , гіпофібриногенемія, менінгеальний синдром, набряк мозку, тотальна пневмонія, міокардит.

У хворих на лептоспіроз після гемосорбції зменшувались явища енцефалопатії, рівень азотистих шлаків і білірубіну в

плазмі крові, відновлювався діурез, зростала концентрація сечовини і креатиніну в сечі [64, 552], повністю стабілізувалися показники центральної і периферичної гемодинаміки; суттєво знизилась загальна інтоксикація організму (рівень МСМ зменшився з 0,43 до 0,31 ум. од., збільшився час виживання парамецій на 1–1,5 хв) [189]. Однак до кінця першого дня після гемосорбції показники загальної інтоксикації знову погіршувалися, досягаючи вихідних і навіть перевищуючи їх. Після другого і третього сеансів ефект детоксикації був більш вираженим і стійким. На ЕЕГ відбувалося відновлення ритмічної біоелектричної активності кори головного мозку, зникнення дизритмії, з'являвся  $\beta$ - і  $\alpha$ -подібний ритм, знижувалися ознаки енцефалопатії. Автори не вважають протипоказаннями до гемосорбції гіпотензію, наявність ДВЗ-синдрому.

Успішно використано гемосорбцію у хворого з вираженою тромбоцитопенією ( $15 \times 10^9 / \text{л}$ ) [553]. У ряді випадків після гемосорбції відпала необхідність у проведенні гемодіалізу [64, 189]. Проте при зростаючій інтоксикації, яка в умовах анурії супроводжується гіпергідратацією організму, необхідно до гемосорбції підключити гемодіаліз для видалення рідини і ліквідації гіперкаліємії, оскільки активовані вуглеці не затримують воду і незначно адсорбують сечовину та електроліти [189]. Комбінацію гемосорбції і гемодіалізу успішно застосували також інші дослідники [554, 555].

За даними різних авторів, своєчасне й обґрунтоване застосування методів екстракорпоральної детоксикації дало змогу знизити летальність при іктерогеморрагічному лептоспірозі: з 41,6 до 9 % [64], більш ніж у 2 рази [556], з 42 до 18–22 % і зменшити тривалість стаціонарного лікування з 60–80 до 35–40 днів [189]. Зазначено недоцільне поєднання гемосорбції з протилептоспірозним  $\gamma$ -глобуліном, оскільки у цій фазі хвороби діє не стільки сам збудник, скільки продукти його життєдіяльності й розпаду, а також токсичні метаболіти [189].

Оптимальним при ГНН є застосування безперервної ниркової замісної терапії – продовженої артеріовенозної гемофільтрації [508, 550, 557, 558]. При цьому відтворюється діяльність



власних нирок; за 8–10 год досягається зниження рівня азотемії і концентрації молекул середньої маси на 50–60 %; протягом доби можна видалити з організму хворого розраховану кількість рідини і цим самим створити умови для проведення інфузійно-трансфузійної терапії і парентерального харчування в повному об'ємі [550].

В останні роки при тяжкій нирковій недостатності широко використовується метод гіпербаричної оксигенації (ГБО). В умовах ГБО зменшується гіпоксія тканин, діурез збільшується майже в 3 рази, а гломерулярна фільтрація під тиском 405,3 кПа (4 атм) – у 2 рази. Підвищуючи кисневу забезпеченість організму, ГБО протидіє спазму ниркових судин. Відомо також, що лептоспіри належать до мікроаерофілів і оптимальні умови для їх розвитку створюються при зниженому вмісті кисню, порівняно з атмосферним, що підтверджує доцільність проведення ГБО [559]. Крім того, гіпербаричний кисень має імуномодулювальну дію. ГБО нормалізує метаболізм в органах і тканинах, оскільки кисень у лікувальних дозах виступає як регулятор внутрішньоклітинних функціонально-метаболічних систем. Вона потенціює дію антибактерійних і деяких інших препаратів, можливо, за рахунок зміни проникності клітинних мембран, впливу на біотрансформацію ліків [560]. За допомогою ГБО можна ліквідувати окремі прояви хвороби, але не їх причину.

При лептоспірозі ГБО застосовували в комбінації з гемосорбцією і гемодіалізом для запобігання гіпоксії (до і зразу ж після екстракорпоральної детоксикації) [189, 561]. За іншими даними, пацієнтам, яких лікували методом ГБО, вдалося уникнути застосування гемодіалізу; летальних випадків не було [559].

Повідомляється про позитивний ефект обміну плазми у хворих на лептоспіроз після безуспішного лікування пеніциліном і гемодіафільтрацією [562, 563], а також у випадку пульмональної геморагії, асоційованої з лептоспірозом [564]. Відзначено швидке покращення стану хворого при фульмінантному лептоспірозі зі серйозною пульмональною гемора-

гією і гепаторенальною недостатністю у випадку комбінації обміну плазми із кортикостероїдами [565].

Індійські автори [566], враховуючи ключову роль імунних механізмів у патогенезі лептоспірозої пульмональної геморагії, рекомендують додатково до обміну плазми застосування імуносупресора циклофосфаміду (20 мг/кг маси тіла), що значно підвищує виживання хворих (у лікованих таким способом – 61,4 %, у контрольній групі – 16,6 %).

З метою детоксикації при тяжких формах лептоспірозу можна використати дискретний плазмаферез [557, 558]. Результат залежить від об'єму відсепарованої плазми: при сепарації менш ніж 0,3 л за 1 сеанс терапевтична дія помірна, без негативного впливу на гомеостаз; при режимі сепарації до 0,5–0,6 л за 1 сеанс детоксикаційний ефект потужніший [549], однак при цьому виникає потреба в корекції білкового та електролітного балансу. Уникнути недоліків методу дозволяє плазмсорбція: відібрана методом плазмаферезу плазма пропускається через колонку із сорбентом (карбоперфузія) по замкнутому контуру в режимі 2–3-кратної рециркуляції [549, 552]. Застосування плазмаферезу з плазмсорбцією в комплексній терапії тяжких форм лептоспірозу з проявами поліорганної недостатності дозволяє підвищити ефективність терапії, не використовуючи великих доз глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, знизити летальність на 15–18 %.

З апаратних методів лікування при лептоспірозі запропоновано реінфузію автокрові, що була опромінена ультрафіолетом [567]. Відносно цієї методики отримано переконливі дані про її безпеку, здатність стимулювати імунну систему, стабілізувати гемодинаміку; досягнуто скорочення терміну стаціонарного лікування в середньому на 7 днів. Автори рекомендують починати таке лікування в поліурічній стадії гострої ниркової недостатності, зразу ж після усунення анурії. Проте до цього методу слід ставитися обережно, особливо при розвитку ІТШ, а також через небезпеку появи алергічних реакцій негайного типу і рецидивів при недостатньому етіотропному лікуванні.

Не втратило значення призначення глюкокортикоїдів, враховуючи вирішальну роль імунних механізмів у прогресуванні лептоспірозу з можливістю легеневої кровотечі [568, 569]. Так, відзначено певну ефективність глюкокортикоїдної пульс-терапії (ГПТ) при розвитку легеневих ускладнень лептоспірозу – померли 2 з 8 пацієнтів, які отримували ГПТ, і 4 з 5, яким її не застосовували. Автори наголошують, що й ті 2 померлих з групи лікованих ГПТ отримали лікування пізніше 12 год від початку диспное [570]. Суттєвий ефект відзначено від застосування метилпреднізолону (1 г внутрішньовенно 3 дні з наступним переведенням на оральний прийом преднізолону по 1 мг/кг 7 днів поспіль) – досягнуто зниження загальної летальності з 62 до 18 % і з 89 до 37 % – у хворих з розвитком гострої легеневої недостатності [571].

В експерименті на гвінейських свинках показано, що фармакологічна доза дексаметазону, введена внутрішньовенно в ранній стадії дифузної легеневої кровотечі, може мати добрий лікувальний ефект – виявлена статистично достовірна різниця в летальності, мікроскопічних змінах у легенях, печінці та нирках, а також змінах у мітохондріальній ультраструктурі, АТФ-азній активності та рівні молочної кислоти в печінці. Механізм впливу, на думку дослідників, полягає в інгібіції гліколізу й підвищенні фосфорилювання в мітохондріях [572].

Для лікування лептоспірозу, поєданого з малярією, рекомендують доксициклін, азитроміцин і кліндаміцин, які ефективно й одночасно діють на обидва збудники [573]. У комплексному лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому запропоновано вено-артеріальну екстракорпоральну мембранну оксигенацію [574].

## **ПРОФІЛАКТИКА ТА ПРОТИЕПІДЕМІЧНІ ЗАХОДИ**

Профілактичні заходи полягають насамперед у боротьбі з шкідливими гризунами як резервуаром інфекції. Враховуючи професійний характер лептоспірозу для деяких груп населення, необхідно проводити профілактичну та винищувальну дератизацію у тваринницьких фермах, на підприємствах, які займаються переробкою тваринницької сировини, у шахтах і населених пунктах, які межують з ними.

Великі спалахи лептоспірозу спостерігаються внаслідок надмірних дощів або у туристів через споживання сирі води під час ризикованої активності. Необхідна охорона джерел водопостачання і продуктів харчування від забруднення їх виділеннями гризунів, заборона вживати непереварену воду з відкритих водойм у районі ендемії. Треба користуватись захисним одягом, гумовими чоботами і рукавицями під час роботи в несприятливих умовах – у заболоченій місцевості, на бойнях і м'ясокомбінатах, при догляді за хворими тваринами. Важливим є проведення ветеринарно-санітарних і меліоративних робіт.

Усі заходи повинні бути специфічні для конкретних територій і координовані між департаментами охорони здоров'я, землекористування, тваринництва, охорони довкілля і лісового господарства [575].

Ветеринарно-санітарні заходи передбачають [576]:

- при встановленні лептоспірозу в сільськогосподарських тварин господарство або населений пункт вважають неблагополучним і вводять карантинні обмеження щодо цих тварин;
- за умови карантинних обмежень заборонено використання м'яса, продуктів забою від хворих і підозрілих на захворювання тварин для харчування без відповідного знешкодження; використання молока від хворих тварин без кип'ятіння

(молоко від клінічно здорових тварин, сироватки крові яких дають позитивну РМА без наростання титру, використовують без обмежень).

У комплексі заходів щодо профілактики лептоспірозу щеплення виконують допоміжну роль [7]. Імунізація широко не застосовується у людській популяції, але відіграє роль у сільському господарстві [180]. Вакцинація сприяє створенню імунітету у всіх сприйнятливих тварин, що перебувають на території господарства, проте, згідно з даними ветеринарної служби, щеплення не зменшує наявності у даному осередку лептоспіроносійства і не звільняє від заходів щодо виявлення та ізоляції носіїв збудника [22]. За розрахунками індійських спеціалістів, лише в 11 країнах Південно-Східної Азії більш ніж 450 млн людей займаються сільським господарством, складаючи групи професійного ризику щодо лептоспірозу, до яких належать фермери, ветеринари, люди, які наглядають за тваринами, робітники очисних споруд. Щорічна інцидентність захворювань у цих групах сягає більш ніж 100 на 100 тис. населення, що дозволяє розглядати доцільним проведення щеплень проти лептоспірозу хоча б у групах ризику [577].

Розроблено декілька типів лептоспірозних вакцин [578] – рекомбінантну, яка містить протеїни зовнішніх мембран (outer membrane protein – OMP), інактивовану (хімічними агентами – формальдегідом і фенолом або фізичними – нагріванням [577]), атенуйовану та ДНК-вакцину.

Однак специфічність для сероварів лімітується ефективністю вбитих повноклітинних вакцин; як кандидати для нових вакцин розглядаються лептоспірозні антигени з довгими ланцюгами геномних послідовностей, що індуюють перехресний протективний імунітет для різних сероварів. Хоча гуморальний імунітет вважають домінуючим у захисті від лептоспірозної інфекції, розглядають також роль клітинно-асоційованого імунітету [579].

В експерименті на сірійських хом'яках показано більший захисний ефект комбінованої вакцини OmpL1-M і LipL41-M, яка містить мембраноасоційовані протеїни (71 % тих тварин,

що вижили після введення її інтраперитонеально, порівняно з 25 %, які виявилися захищеними у контрольній групі). Протективний ефект комбінованої вакцини був синергічним, чого не спостерігалось у тварин, імунізованих окремо вакциною OmpL1-M чи LipL41-M, що доводить важливість цих детермінант в імунопротекції [580]. Як потенційні кандидати на вакцину проти *L. interrogans* запропоновано outer membrane proteins (OMPs) [581], а також подібний на імуноглобулін рекомбінантний протеїн А, отриманий з LigA *L. interrogans* і клонований в *E. coli* у поєднанні з глутатіон-S-трансферазою (ад'ювант). Після введення інтраперитонеально *L. interrogans*, серовар pomona, дозою  $10^8$  через 3 тижні усі імунізовані тварини вижили і не мали суттєвих гістопатологічних ознак інфекції, тоді як неімунізовані та ті, котрі отримали лише ад'ювант, загинули. Але ті, що вижили, мали тяжкий тубулоінтерстиційний нефрит. У всіх вакцинованих тварин виявлено ріст титру антитіл проти rLigA [582]. Також випробувано в експерименті DNA-імунізацію генокодованим гемолізінасоційованим протеїном 1 лептоспір [583].

У препарати, що застосовуються для вакцинації тварин, входять такі компоненти: перший варіант виготовляють із штамів серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Tarassovi*, *Canicola*, другий варіант – із штамів серогруп *Pomona*, *Grippotyphosa*, *Tarassovi*, *Seiro* (*Polonica*) [584]. Нова європейська тетравалентна вакцина містить лептоспіри серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* та *Australis* і використовується для щеплення собак, яких обстежують на інфекцію і ниркові функції протягом 12 місяців після вакцинації [585].

Для вакцинації людей використовують вакцину, яка представляє собою завис вбитих нагріванням лептоспір і створює імунітет проти найбільш розповсюджених серогруп збудників: *Pomona*, *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Tarassovi*, *Grippotyphosa*, *Sorex* [586].

Експериментальна вакцина російського виробництва продемонструвала низьку реактогенність і високий відсоток сероконверсії (від 89,8 до 98,3 %) у щеплених осіб з продукцією

протективного титру відповідних антитіл до 4 серогруп лептоспір [587]. Існуюча комерційна вакцина виявилась нижчою за антигенною активністю (частотою сероконверсії, титрами антитіл).

Перевірка на здорових волонтерах кубинської тривалентної інактивованої вакцини проти людського лептоспірозу (vax-SPIRAL) (більше 100 тис. вакцинованих, серед них 50 354 отримали цю вакцину, інші – контрольні, у тому числі ті, які отримали рекомбінантну вакцину проти гепатиту В) показала її безпечність і низьку реактогенність у вигляді побічних реакцій – як місцевих (біль, висипка, локальна інфільтрація, свербіж, некроз і абсцес), так і загальних (лихоманка або субфебрилітет, біль голови, ліпотимія, нудота, блювання, висипка, загальне нездужання). Більшість із цих симптомів і ознак зникла через 72 год. Імуногенність вакцини (за сероконверсією) не відрізнялася від інших протилептоспірозових вакцин [588, 589].

Планову імунопрофілактику проводять окремим професійним групам – особам з підвищеним ризиком інфікування – ветеринарні працівники, зоотехніки, тваринники, доярки, робітники, які зайняті устаткуванням чи ремонтом стійл, собаководи, працівники боєнь, очисних споруд, а також співробітники лабораторій, які працюють зі збудником. У природних осередках імунізації підлягають працівники сільського господарства, які мають контакт з водою чи вологим ґрунтом (рільники, рисоводи та ін.). Вакцинація проводиться за 2 міс. до початку сезонного підйому захворюваності.

За епідемічними показаннями може бути проведена позапланова імунопрофілактика лептоспірозу населенню ендемічних територій. Контингент осіб, які підлягають щепленню, визначається місцевими органами охорони здоров'я з урахуванням епідеміологічної ситуації. Дорослих і дітей з 8 років імунізують вбитою полівалентною лептоспірозовою вакциною підшкірно двічі з інтервалом 7–10 днів, відповідно 2,0 і 2,5 мл (експериментальна концентрована вакцина однократно 0,5 мл [587]), ревакцинація проводиться через 1 рік у дозі 2 мл. Вак-

цина забезпечує захист не більше 1 року, тому при триваліших епідемічних періодах (в ендемічній зоні) потрібна ревакцинація через 6 міс. [577].

Для екстреної профілактики (при спалахах, підозрі на зараження) може бути застосована антибіотикопрофілактика – віброміцин (доксидиклін) по 150 мг щодня протягом 3 днів [590]. Показано високий захисний ефект однократного прийому 200 мг доксицикліну для профілактики лептоспірозу під час повені в Таїланді (600 людей отримали доксициклін, 41 – ні). Ефективність заходу при контакті з водою більш ніж 3 год на день становила 76,8 % (інфікування) – 86,3 % (розвиток захворювання), при менш тривалому контакті (3 год/день або менше) – відповідно 89,2 %; ще вища ефективність була відзначена за наявності поранень – 92,0–95,6 % [591].

Результати досліджень ефективності пре-і постекспозиційної профілактики лептоспірозу серед військових і цивільного населення за допомогою щотижневого орального застосування доксицикліну дозою 200 мг засвідчили лише збільшення побічних явищ (нудоти, блювання). Почастішання сероконверсії до лептоспір чи скорочення клінічних проявів хвороби не встановлено [592].

В епідемічних осередках здійснюють заключну дезінфекцію (як при кишкових інфекціях), дератизацію. Проведені у Закарпатській області після повені в листопаді 1998 р. протиепідемічні заходи, що включали суцільну дератизацію, яка охопила 265 населених пунктів, майже 90 тис. об'єктів, знезаражування води більш ніж 41,5 тис. джерел децентралізованого водопостачання (громадські та індивідуальні колодязі), дозволили різко знизити захворюваність на лептоспіроз – майже в 4 рази порівняно з попереднім роком [593]. Дослідники вважають, що і в подальшому дератизаційні заходи повинні проводитися в тому ж обсязі, оскільки доведено майже повну ідентичність етіологічної структури лептоспірозу в людей і гризунів на зазначеній території.

Обов'язковим є лабораторне обстеження всіх підозрілих хворих з гарячкою і тих, які перехворіли протягом останнього



місяця. Воду і харчові продукти з епідосередку можна вживати тільки після термічної обробки. Проводять санітарно-освітню роботу.

Профілактичні та протиепідемічні заходи також повинні включати підвищення кваліфікації медичних працівників з питань ранньої і диференційної діагностики лептоспірозу, покращення лабораторної служби, розширення її можливостей за рахунок застосування сучасних методів дослідження – імуноферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції.

Доцільно впровадити активну імунізацію працівників, котрі наражаються на небезпеку зараження.

Основними неспецифічними заходами боротьби з лептоспірозом на робочому місці повинні бути:

- ліквідація обводненості шахт, стримування пилу (пороху) тільки чистою водою;
- забезпечення робочих додатковими комплектами спецодягу, який прогумований і непромокальний;
- дотримання санітарних норм водопостачання і харчування шахтарів.

На підприємствах, які займаються переробкою тваринницької сировини, необхідний систематичний ветеринарно-санітарний контроль.

## Резюме

Лептоспіроз зберігає актуальність у багатьох країнах, незважаючи на значні досягнення в його дослідженні. Щорічно у світі реєструється понад 1 млн хворих і 60 тис. смертей. Серологічна відповідь населення в деяких регіонах досягає 15,7 %. У збудника лептоспірозу – *L. interrogans* – виявлено понад 200 сероварів, об'єднаних у 25 груп. Патогенні лептоспіри утворюють екзотоксин і ферменти патогенності, а при загибелі вивільняють екзотоксин. Бактерії мають складну антигенну структуру.

Резервуаром лептоспір є багато видів диких і домашніх тварин. Розрізняють природні, антропургічні та змішані осередки лептоспірозу, механізми передачі збудника серед тварин і людей – фекально-оральний та рановий, шляхи їх реалізації – найчастіше водний, рідше контактний або аліментарний. Хвороба нерідко має професійний характер. Сприйнятливість людей висока. У різних областях України трапляються групові спалахи, зокрема і на Тернопільщині.

Нами детально проаналізовано захворюваність лептоспірозом в Україні. Виявлено тенденцію до змін в етіологічній структурі; вплив на епідемічний процес чисельності та видового складу гризунів у природних біотопах і населених пунктах; зміни основних хазяїнів збудника. Звернуто увагу на можливу одночасну участь різних сероварів у виникненні захворювання в конкретного хворого.

На сьогодні патогенез лептоспірозу досліджено досить добре. Запропонована схема основних ланок патогенезу. Ґрунтовно досліджено формування гепаторенальних порушень та імунні реакції організму. Виділено три варіанти інфекційного процесу: печінково-нирковий (жовтяничний), власне нирковий (безжовтяничний) і проміжний. Детально описано гістологічні та електронно-мікроскопічні зміни в печінці, нирках,

серцево-судинній та легеневій системах за різної тяжкості лептоспірозу в людей та експериментальних тварин, а також при розвитку гострої нирково-печінкової недостатності.

Нами розроблено термосеміотику лептоспірозу. Виявлено значні порушення теплового малюнка шкіри живота, більш виражені при тяжкому перебігу хвороби. Найчастіше гіпертермічні вогнища знаходили в епігастрії та правому підребер'ї. З настанням реконвалесценції їх інтенсивність зменшувалась. Аналіз термограм засвідчив наявність запальних процесів у печінці та жовчному міхурі й жовчовивідних протоках.

Водночас, патологічний процес у нирках термографічно не проявлявся. Вперше виявлено серйозні порушення теплового малюнка шкіри верхніх і нижніх кінцівок. Вони характеризувалися зниженням випромінювання тепла в дистальних відділах кінцівок, термоасиметрією і навіть термоампутацією. Запропоновано термографічні критерії диференційної діагностики лептоспірозу.

У хворих на лептоспіроз виявлено гемореологічні порушення, які проявлялися зниженням індексу деформованості еритроцитів, зменшенням відсотка неагрегованих еритроцитів, тенденцією до збільшення показника агрегації. Нормалізація цих показників відставала від строків клінічного одужання. За даними реографії, у гострий період хвороби встановлено суттєве зниження реографічного індексу, амплітудно-частотного показника і відносного об'ємного пульсу, що свідчить про значне порушення артеріального кровопостачання, сповільнення кровотоку та венозний застій у судинах шкіри кінцівок, особливо нижніх. При тяжкому перебігу хвороби також підвищувався тонус судин і знижувалась їх еластичність. У період реконвалесценції кровотік на верхніх кінцівках покращувався швидше, ніж на нижніх. При ультрасонографічному дослідженні у хворих на лептоспіроз виявлено комбіноване ураження печінки, селезінки та нирок. За допомогою доплерографічного методу встановлено сповільнення кровотоку в нирках і нижніх кінцівках, а отже, зменшення кровопостачання цих органів.

Лептоспірозу властивий широкий спектр і варіабельність клінічних проявів. Розрізняють жовтяничну та безжовтяничну форми різної тяжкості. Серед провідних синдромів – інтоксикаційний, ренальний, гепаторенальний, геморагічний, менінгеальний, легеневий, серцево-судинний, абдомінальний. Трапляються рецидиви. У разі розвитку нирково-печінкової, гострої серцево-судинної або поліорганної недостатності можливий летальний кінець.

Автори монографії спостерігали 390 хворих віком від 16 до 75 років. Тяжкий ступінь хвороби мали 71,3 % пацієнтів, середньотяжкий – 23,3 %, легкий – менше 5,4 %. Летальність складала 15,8 %. Детально досліджено частоту клінічних симптомів за різної форми й тяжкості захворювання, а також показники функціонального стану печінки, нирок, серцево-судинної системи, крові, гуморальної та клітинної ланок імунітету, інтегральні показники ендотоксикозу. Встановлено залежність летальності хворих від виду збудника, супутньої патології, концентрації креатиніну та білірубіну в сироватці крові та інших об'єктивних чинників.

Наведено клінічну оцінку сучасних методів лабораторної діагностики лептоспірозу, переваги застосування ПЛР та ІФА порівняно з класичними серологічними методами. Обговорено удосконалені методи виявлення антигенів лептоспір і антитіл до них у крові, діагностична цінність яких потребує додаткових досліджень.

Детально висвітлено сучасну комплексну терапію лептоспірозу з використанням антибіотиків і специфічних імуноглобулінів. Вперше апробовано алогенний (донорський) протилептоспірозний імуноглобулін, наведено докази його переваг порівняно з гетерогенним (вовчим). Кращі результати отримано в перші 6 діб від початку захворювання. Однак застосування донорського протилептоспірозного імуноглобуліну за наявності у хворого власних протилептоспірозних антитіл не дало очікуваного лікувального ефекту. Досліджено вплив такого специфічного лікування на антитілогенез.

Апробовано лікувальну дію ентеросорбентів – вуглецевого СКНП-2 і кремнеземного силларду П. Доведено, що вони сприяють швидкому зникненню проявів інтоксикації, жовтяниці, свербіння шкіри, зниженню вмісту білірубину в сироватці крові, збільшенню концентрації протилептоспірозних антитіл у крові. Відповідно суттєво знизилась летальність.

Розглянуто дані літератури про лікувальну ефективність глутаргіну, уролесану, синглетно-кисневої терапії, екстракорпоральної детоксикації, гіпербаричної оксигенації, обміну плазми, дискретного плазмаферезу, глюкокортикоїдної пульс-терапії.

Профілактичні та протиепідемічні заходи викладено стосовно всіх трьох ланок епідемічного процесу. Узагальнено дані літератури про ефективність нових інактивованих вакцин, а також екстреної антибіотикопротекції. Перераховано неспецифічні заходи боротьби з лептоспірозом, підкреслено значення співпраці з ветеринарною службою.

## Summary

Leptospirosis continues to be a serious issue for many countries, despite recent significant advances in its study. Annually, there are more than 1 million patients and 60 thousand deaths recorded in the world. In some regions serological response in the population reaches 15.7 %. Leptospirosis pathogen, *L. interrogans*, has more than 200 recognized serovars clustered in 25 groups. Pathogenic leptospira bacteria produce exotoxin and pathogenic enzymes, and when destroyed release exotoxin. The bacteria possess complex antigenic structure.

Many species of wild and domestic animals can serve as *Leptospira* reservoir. There are natural, anthropurgic and mixed leptospirosis niduses, mechanisms of transmission between animals and humans – fecal-oral and wound, ways of their implementation – usually water, rarely contact or alimentary. The disease has professional risk. The susceptibility of people is high. In different regions of Ukraine, including the Ternopil region, there are incidences of group flashes.

In this book, we analyze the incidence of leptospirosis in Ukraine. The trend to changes in the etiological structure; impact on the epidemic process number and species of rodents in their natural habitats and settlements; changes in key host pathogen are detected. Attention is paid to the simultaneous participation of different serovars in causing disease in a particular patient.

Today the pathogenesis of leptospirosis is studied well enough. The scheme of the basic pathogenesis is proposed. The formation of hepatic-renal disorders and immune reactions is thoroughly researched. Three variants of infection are elicited: hepatic-renal (icteric), proper renal (anicteric) and intermediate. The histological and electron microscope changes in the liver, kidney, cardiovascular and pulmonary systems by the different severity of leptospirosis in humans and experimental animals, as well as the

development of acute renal hepatic insufficiency are described in details.

We have developed the thermo-semiotic picture of leptospirosis. Significant violations of the abdomen skin heat patterns are more pronounced at severe duration of the disease. The hyperthermic foci are found most often in epigastric and right upper quadrant. With the onset of convalescence their intensity decreased. Thermogram analysis showed the presence of inflammation in the liver and gallbladder and bile ducts.

However, the disease process in the kidneys wasn't manifest thermographically. For the first time are revealed serious violations of the heat patterns of the upper and lower extremities skin. They were characterized by decreasing in heat radiation in the distal extremities, thermo-asymmetry and even thermo-amputation. Thermo-graphic criteria for differential diagnosis of leptospirosis are proposed.

In patients with leptospirosis the hemorheology violations are revealed that were shown by reduction of red blood cells index deformability, a decrease percent of non-aggregated erythrocytes, tendency to increasing the index of aggregation. Normalization of these indices lagged behind the timing of clinical recovery. According rheography in the acute phase of the disease is found a significant reduction of rheographic index, amplitude-frequency rate and relative volumetric rate, indicating a significant breach of arterial blood supply, slowing circulation and venous stasis in the vessels of the extremities skin, especially the lower. At severe duration of the disease the vascular tone increased and decreased elasticity. During convalescence blood circulation in the upper extremities improved faster than the lower. At ultrasound examination in patients with leptospirosis are detected combined lesions of the liver, spleen and kidneys. Using the Doppler method the slowing blood flow in the kidneys and lower extremities is detected, and thus reduce the blood supply to these organs.

The variability and a wide range of clinical manifestations are inherent to leptospirosis. There are icteric and anicteric forms of

varying severity. Among the major syndromes are intoxicative, renal, hepatic-renal, hemorrhagic, meningeal, pulmonary, cardiovascular, abdominal. There are relapses. In case of kidney-liver, acute cardiovascular or multiple organ failure is possible lethal end.

The authors of the monograph observed 390 patients aged 16 to 75 years. Severe duration of disease had 71,3 % of patients, moderate – 23,3 %, light – less than 5,4 %. Mortality was 15,8 %. The frequency of clinical symptoms in various disease forms and severity, and indicators of the functional state of the liver, kidney, cardiovascular system, blood, humoral and cellular links of immunity, integral indices of endotoxemia were analyzed in details. The dependence of patients mortality on the type of pathogen, comorbidity, creatinine and bilirubin concentrations in serum and other objective factors were detected.

An assessment of current clinical laboratory diagnostics of leptospirosis, the benefits of PCR and ELISA compared with classical serological methods were shown. The improved methods to identify leptospira antigens and antibodies thereto in the blood, the diagnostic value of which require additional research were discussed.

The current leptospirosis combined therapy with antibiotics and specific immunoglobulins is highlighted. At first is approved allogeneic (donor) antileptospirosis immunoglobulin, the evidence of its advantages over heterogeneous (ox) is shown. The best results were obtained in the first 6 days of onset. However, the use of donor antileptospirosis immunoglobulin if patient's own antileptospirosis antibodies were present did not give the expected therapeutic effect. The effect of such specific antibody treatment is investigated.

The therapeutic effect of enterosorbents – carbon SKNP-2 and siliceous syllard P were tested. Their contribution to the rapid disappearance of the manifestations of intoxication, jaundice, itching, reduce bilirubin and increase antileptospirosis antibodies concentrations in blood serum were proved. According the mortality significantly reduced.



The literature data on therapeutic efficacy of glutargin, urolesan, singlet-oxygen therapy, extracorporeal detoxication, hyperbaric oxygenation, plasma exchange, discrete plasmapheresis, pulse glucocorticoid therapy are considered.

Preventive and control measures laid down for all three parts of the epidemic process. The literature data on the effectiveness of new inactivated vaccines, and emergency antibiotic prophylaxis are generalized. The non-specific measures to control leptospirosis are enumerated, the importance of cooperation with the veterinary service is emphasized.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review / F. Costa, J. E. Hagan, J. Calcagno [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2015. – V. 9, N 9:e0003898. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898.
2. Leptospirosis and Ebola virus infection in five gold-panning villages in northeastern Gabon / E. Bertherat, A. Renaut, R. Nabias [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1999. – V. 60, N 4. – P. 610–615.
3. Reemerging leptospirosis, California / E. Meites, M. T. Jay, S. Deresinski [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – V. 10, N 3. – P. 406–412.
4. Colavita G. Leptospirosis: occupational risk in the chain of food of animal origin / G. Colavita, M. Paoletti // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* – 2007. – V. 29, N 1. – P. 21–24.
5. Лептоспірози / Е. П. Бернасовская, Б. Л. Угрюмов, А. Д. Вовк, Л. А. Могирева. – К. : Здоров'я, 1989. – 152 с.
6. Levett P. N. Leptospirosis / P. N. Levett // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – V. 14, N 2. – P. 296–326.
7. Протиепідемічні заходи та лабораторна діагностика лептоспірозу : метод вказівки / [О. П. Сельнікова, Є. П. Бернасовська, О. В. Сурмашева та ін.]. – К., 2002. – 64 с.
8. Comparative analysis of lipopolysaccharides of pathogenic and intermediately pathogenic *Leptospira* species / K. P. Patra, B. Choudhury, M. M. Matthias [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2015. – V. 15, N 1. – P. 244.
9. Farr R. W. Leptospirosis / R. W. Farr // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – V. 21, N 1. – P. 1–6.
10. Watt G. Leptospirosis and the Jarisch-Herxheimer reaction / G. Watt, A. Warell // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – V. 20, N 5. – P. 1437–1438.
11. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / за ред. В. П. Широбокова. – 2-ге вид. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.
12. Viability of *Leptospira* isolates from a human outbreak in Thailand in various water types, pH, and temperature conditions / R. A. Stoddard, D. Bui, D. L. Haberling [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – V. 91, N 5. – P. 1020–1022.

13. Дранкин Д. И. Лептоспироз / Д. И. Дранкин, М. В. Годлевская. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1988. – 272 с.
14. Выживаемость лептоспир серогруппы *Ромона* в почве природного очага лептоспироза / С. В. Зайцев, Ю. Г. Чернуха, О. А. Евдокимова, А. С. Белов // Журн. микробиол. – 1989. – № 2. – С. 64–68.
15. Holt J. A model of Leptospirosis infection in an African rodent to determine risk to humans: seasonal fluctuations and the impact of rodent control / J. Holt, S. Davis, H. Leirs // Acta Trop. – 2006. – V. 99, N 2–3. – P. 218–225.
16. Leptospirosis in urban wild boars, Berlin, Germany / A. Jansen, E. Luge, B. Guerra [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13, N 5. – P. 739–742.
17. Highly Pathogenic *Leptospira* Found in Urban Brown Rats (*Rattus norvegicus*) in the Largest Cities of Sweden / T. M. Strand, M. Löhmus, T. Persson Vinnersten [et al.] // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2015. – Nov 18. [Epub ahead of print].
18. Бернасоська Є. П. Проблема лептоспірозу в Україні / Є. П. Бернасоська, В. М. Кондратенко, О. В. Мельницька // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 37–39.
19. Стоянова Н. А. Иммунологический мониторинг и эпидемиологические особенности лептоспироза в Санкт-Петербурге / Н. А. Стоянова, Л. М. Сергейко, В. И. Слепцова // Журн. микробиол. – 1996. – № 6. – С. 120–122.
20. Dalu J. M. Domestic rodents as reservoirs of pathogenic *Leptospira* on two city of Harare farms: Preliminary results of bacteriological and serological studies / J. M. Dalu, S. V. Feresu // Belg. J. Zool. – 1997. – V. 127, Suppl. – P. 105–112.
21. Калинин А. В. Медико-экономическое обоснование системной профилактики и терапии природно-очаговых инфекций (на модели Приморского края : автореф. дисс. ... доктора мед. наук / А. В. Калинин. – СПб, 2001. – 45 с.
22. Епізоотологічні та епідеміологічні аспекти лептоспірозу в Україні / [В. І. Задорожна, С. В. Протас, Н. В. Гопко та ін.]. – К., 2014. – 46 с.
23. Еколого-епідеміологічні аспекти лептоспірозу в Україні / Н. О. Виноград, Л. В. Третьякова, Н. Б. Видайко [та ін.] // Практична медицина. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 100–104.
24. Агаев И. А. Самоподдержание очагов лептоспироза крупного рогатого скота / И. А. Агаев // Журн. микробиол. – 1992. – № 3. – С. 41–44.

25. Bakoss P. Long-term trends in the epidemiology of human leptospirosis (Slovak Republic, 1954–2006) / P. Bakoss, E. Macháčová, J. Jareková // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – V. 31, N 9. – P. 2167–2176.
26. From the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of acute febrile illness among participants in EcoChallenge Sabah 2000 – Malaysia, 2000 // *JAMA.* – 2000. – V. 284, N 13. – P. 1646.
27. Epidemiological trend of human leptospirosis in Italy between 1994 and 1996 / L. Ciceroni, E. Stepan, A. Pinto [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2000. – V. 16, N 1. – P. 79–86.
28. Leptospirosis, India. Report of the investigation of a post-cyclone outbreak in Orissa, November 1999 // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2000. – V. 75, N 27. – P. 217–223.
29. Leptospirosis after recreational exposure to water in the Yaeyama islands, Japan / M. Narita, S. Fujitani, D. A. Haake, D. L. Paterson // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – V. 73, N 4. – P. 652–656.
30. Leptospirosis from water sources / S. J. Wynwood, G. C. Graham, S. L. Weier [et al.] // *Pathog. Glob. Health.* – 2014. – V. 108, N 7. – P. 334–338.
31. Кірін С. П. Лептоспіроз: загальна характеристика, розповсюдженість, актуальність, протиепідемічні заходи / С. П. Кірін // *Современные аспекты военной медицины : сб. науч. тр.* – К., 1998. – С. 233–235.
32. Determining risk for severe leptospirosis by molecular analysis of environmental surface waters for pathogenic *Leptospira* / C. A. Ganoza, M. A. Matthias, D. Collins-Richards [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – V. 3, N 8. – P. 308.
33. Adaptation of *Leptospira interrogans* (sensu stricto) to fresh water / G. Trueba, S. Zapata, K. Madrid, N. Penafiel // *Rev. Cubana Med. Trop.* – 2002. – V. 54, N 1. – P. 11–14.
34. Andre-Fontaine G. Waterborne Leptospirosis: Survival and Preservation of the Virulence of Pathogenic *Leptospira* spp. in Fresh Water / G. Andre-Fontaine, F. Aviat, C. Thorin // *Curr. Microbiol.* – 2015. – V. 71, N 1. – P. 136–142.
35. Diaz J. H. Recognition and management of rodent-borne infectious disease outbreaks after heavy rainfall and flooding / J. H. Diaz // *J. La State Med. Soc.* – 2014. – V. 166, N 5. – P. 186–192.
36. Haake D. A. Leptospirosis in humans / D. A. Haake, P. N. Levett // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2015. – V. 387. – P. 65–97.

37. Васильєва Н. А. Клініко-патогенетична і епідеміологічна характеристика тяжких форм лептоспірозу та удосконалення лікування : дис. ... доктора мед. наук / Н. А. Васильєва. – Тернопіль, 2001. – 348 с.
38. Gill O. N. The risk of leptospirosis in United Kingdom fish farm workers / O. N. Gill, J. D. Coghlan, I. M. Calder // *J. Hyg.* – 1985. – V. 94. – P. 81–86.
39. Mazzonelli J. Bilan 1985 de la leptospirose humaine en France Metropolitaine et D.O.M. – T.O.M. / J. Mazzonelli, G. Baranton // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 1986. – V. 79, N 5. – P. 611–615.
40. Leptospirosis in travelers / R. van Crevel, P. Speelman, C. Gravekamp, W. J. Terpstra // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – V. 19, N 1. – P. 132–134.
41. Outcome of leptospirosis in children / P. C. F. Marotto, M. S. Marotto, D. L. Santos [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1997. – V. 56, N 3. – P. 307–310.
42. Нафеев А. А. Зоонозы как профессиональные заболевания / А. А. Нафеев, Г. В. Салина, В. А. Никишин // *Медицина труда и пром. экология.* – 2012. – № 5. – С. 1–4.
43. Leptospiral infection and subclinical presentation among children in Salvador, Bahia / H. R. Silva, J. Tavares-Neto, J. C. Bina, R. Meyer // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2003. – V. 36, N 2. – P. 227–233.
44. Waitkins S. A. Leptospirosis as an occupational disease / S. A. Waitkins // *Br. J. Ind. Med.* – 1986. – V. 43. – P. 721–725.
45. Risk of transmission of leptospirosis from infected cattle to dairy workers in southern Israel / I. Belmaker, M. Alkan, A. Barnea [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2004. – V. 6, N 1. – P. 24–27.
46. Андрейчин М. А. Зоонози / М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, В. С. Копча // *Професійні інфекційні хвороби / Ю. І. Кундієв, М. А. Андрейчин, А. М. Нагорна, Д. В. Варивончик.* – К. : ВД «Авіцена», 2014. – С. 360–522.
47. Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999 / P. Phraisuwan, E. A. Whitney, P. Tharmaphornpilas [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – V. 8, N 12. – P. 1455–1459.
48. Schoonman L. Risk factors associated with the seroprevalence of leptospirosis, amongst at-risk groups in and around Tanga city, Tanzania / L. Schoonman, E. S. Swai // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2009. – V. 103, N 8. – P. 711–718.
49. Everard C. O. R. A serosurvey for leptospirosis in Trinidad among urban and rural dwellers and persons occupationally at risk /

C. O. R. Everard, R. J. Hayes, G. M. Fraser-Chanpong // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1985. – V. 79, N 1. – P. 96–105.

50. Leptospirosis in the Province of Santa Fe, Argentina. Epidemiologic, clinical and socioeconomic description / U. O. Martin, A. Sensevy, J. Colombo, V. Tramontin // *Medicina (B Aires)*. – 2002. – V. 62, N 2. – P. 164–168.

51. Multicentre survey of incidence and public health impact of leptospirosis in the Western Pacific / A. Berlioz-Arthaud, T. Kiedrzyński, N. Singh [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – V. 101, N 7. – P. 714–721.

52. Иктерогеморрагический лептоспироз / [В. В. Лебедев, М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич и др.]. – Краснодар : Советская Кубань, 2001. – 120 с.

53. Leptospirosis seroprevalence and associated features in rice farmers of tropical region of Peru / J. O. Alarcón-Villaverde, F. Romani-Romani, R. A. Tejada [et al.] // *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* – 2014. – V. 31, N 2. – P. 195–203.

54. Alavi S. M. Seroprevalence study of leptospirosis among rice farmers in khuzestan province, South west Iran, 2012 / S. M. Alavi, M. M. Khoshkho // *Jundishapur J. Microbiol.* – 2014. – V. 7, N 7. – e11536.

55. The emergence of *Leptospira borgpetersenii* serovar Arborea in Queensland, Australia, 2001 to 2013 / C. L. Lau, C. Skelly, M. Dohnt, L. D. Smythe // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – V. 15. – P. 230.

56. Geographical and occupational aspects of leptospirosis in the Coffee-triangle Region of Colombia, 2007–2011 / L. M. García-Ramírez, J. Y. Giraldo-Pulgarin, N. Agudelo-Marín [et al.] // *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* – 2015. – Apr 10. [Epub ahead of print].

57. Spatio-temporal patterns of leptospirosis in Thailand: is flooding a risk factor? / S. Suwanpakdee, J. Kaewkungwal, L. I. White [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2015. – Mar 17. – P. 1–10.

58. Richard S. Zoonotic occupational diseases in forestry workers – Lyme borreliosis, tularemia and leptospirosis in Europe / S. Richard, A. Oppliger // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2015. – V. 22, N 1. – P. 43–50.

59. *Leptospira* spp. and *Coxiella burnetii* infections occurring in Radomskie District in people of selected professional groups / B. Fiecek, A. Grochowalska, T. Chmielewski, S. Tylewska-Wierzbanowska // *Przegl. Epidemiol.* – 2012. – V. 66, N 4. – P. 605–610.

60. Anti-*Leptospira* agglutinins in different professional groups in the city of Londrina, Paraná / L. M. Vasconcelos, E. O. Cisalpino,

M. N. Vieira, M. C. Koury // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 1992. – V. 25, N 4. – P. 251–255.

61. Seroepidemiologic survey of leptospirosis among environmental sanitation workers in an urban locality in the southern region of Brazil / L. P. de Almeida, L. F. Martins, C. S. Brod, P. M. Germano // *Rev. Saude Publica.* – 1994. – V. 28, N 1. – P. 76–81.

62. Епідеміологічна характеристика лептоспірозу в Миколаївській області / А. Ф. Кисельов, Н. С. Жданович, В. І. Ключко [та ін.] // *Актуальні питання клінічної інфектології : матеріали V з'їзду інфекціоністів України (7–9.10.1998 р., Тернопіль).* – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – С. 139–141.

63. Павленко О. Л. Особливості епідемічного процесу лептоспірозу в Криму / О. Л. Павленко, Л. С. Зініч, О. Б. Хайтович // *Інфекційні хвороби.* – 2012. – № 3. – С. 42–48.

64. Лептоспірози : тез. докл. VIII Всесоюз. конф. по лептоспірозам. – Тбілісі, 1983. – С. 24–26, 78–79, 103–104, 142–143, 178–180, 186–188.

65. Лептоспірози : тез. докл. VII Всесоюз. конф. по лептоспірозам (12–14.11.1979 г.). – К., 1979. – С. 27–28, 90–91, 166–168, 182–183.

66. Outbreak of melioidosis and leptospirosis co-infection following a rescue operation / M. Sopian, M. T. Khair, S. H. How [et al.] // *Med. J. Malaysia.* – 2012. – V. 67, N 3. – P. 293–297.

67. HLA-DQ6 and ingestion of contaminated water: possible gene-environment interaction in an outbreak of Leptospirosis / J. Lingappa, T. Kuffner, J. Tappero [et al.] // *Genes Immun.* – 2004. – V. 5, N 3. – P. 197–202.

68. Bolin C. A. Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk / C. A. Bolin, P. Koellner // *J. Infect. Dis.* – 1988. – V. 158, N 1. – P. 246–247.

69. Fatal congenital human leptospirosis / S. Faine, B. Adler, W. Christopher, R. Valentine // *Zbl. Bakt., Hyg. A.* – 1984. – V. 257, N 4. – P. 531–534.

70. Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: Case report and review / Y. Shaked, O. Shpilberg, D. Samra, Y. Samra // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 17, N 2. – P. 241–243.

71. Chedraui P. A. A case of leptospirosis and pregnancy / P. A. Chedraui, G. San Miguel // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2003. – V. 269, N 1. – P. 53–54.

72. Leptospirosis as a cause of intrauterine fetal demise: short report of rare presentation / S. Gainer, R. Singla, L. Dhaliwal, V. Suri // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – V. 281, N 6. – P. 1061–1063.

73. Transplacental or congenital infection of leptospirosis / H.-L. Chung, W.-C. Ts'ao, P. S. Mo, C. Yen // *Chin. Med. J.* – 1963. – V. 2. – P. 777–782.

74. Goldenberg R. L. The infectious origins of stillbirth / R. L. Goldenberg, C. Thompson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – V. 189, N 3. – P. 861–873.

75. Unusual presentation of leptospirosis in the late stage of pregnancy / R. Gaspari, M. G. Annetta, F. Cavaliere [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2007. – V. 73, N 7–8. – P. 429–432.

76. Koe S. L. Leptospirosis in pregnancy with pathological fetal cardiocography changes / S. L. Koe, K. T. Tan, T. C. Tan // *Singapore Med. J.* – 2014. – V. 55, N 2. – e20–24.

77. Harrison N. A. Leptospirosis – can it be a sexually transmitted disease? / N. A. Harrison, W. R. Fitzgerald // *Postgrad. Med. J.* – 1988. – V. 64. – P. 163–164.

78. Киктенко В. С. К вопросу о механизме передачи лептоспирозной инфекции / В. С. Киктенко // *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 1995. – № 2. – С. 48–51. – (Серия «Экспериментальная, профилактическая и тропическая медицина»).

79. Isolation of *Leptospira interrogans* Hardjoprajitno from vaginal fluid of a clinically healthy ewe suggests potential for venereal transmission / A. Director, B. Penna, C. Hamond [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Jun 16. pii: jmm.0.065466-0. doi: 10.1099/jmm.0.065466-0.

80. Predominance of *Leptospira interrogans* serovar Bratislava DNA in vaginal fluid of mares suggests sexual transmission of leptospirosis / C. Hamond, G. Martins, S. Bremont [et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2014. – V. 151, N 3–4. – P. 275–279.

81. Ostra leptospiroza w przebiegu rozmyslnego zakazenia trankami szczura / W. Droszcz, Z. Dziubek, P. Kajfasz, B. Wrzosek // *Pol. Tyg. Lek.* – 1989. – T. 44, N 34–35. – P. 803–804.

82. Percutaneous exposure resulting in laboratory-acquired leptospirosis – a case report / A. P. Sugunan, K. Natarajaseenivasan, P. Vijayachari, S. C. Sehgal // *J. Med. Microbiol.* – 2004. – V. 53, Pt 12. – P. 1259–1262.

83. Ratnan S. Possible hospital transmission of Leptospiral infection / S. Ratnan, Natraja Seenivasan // *J. Commun. Dis.* – 1998. – V. 30, N 1. – P. 54–56.

84. Travel-related leptospirosis in Israel: a nationwide study / E. Leshem, G. Segal, A. Barnea [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – V. 82, N 3. – P. 459–463.



85. Globalization of leptospirosis through travel and migration / M. Bandara, M. Ananda, K. Wickramage [et al.] // *Global. Health.* – 2014. – V. 10. – P. 61.
86. Travel-related leptospirosis in Japan: a report on a series of five imported cases diagnosed at the National Center for Global Health and Medicine / S. Kutsuna, Y. Kato, N. Koizumi [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – V. 21, N 3. – P. 218–223.
87. Leptospirosis after a stay in Madagascar / F. Pagès, B. Kuli, M. P. Moiton [et al.] // *J. Travel. Med.* – 2015. – V. 22, N 2. – P. 136–139.
88. Differences in clinical manifestations of imported versus autochthonous leptospirosis in Austria and Germany / B. Hoffmeister, G. Peyerl-Hoffmann, S. Pischke [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – V. 83, N 2. – P. 326–335.
89. Higgins R. Emerging or re-emerging bacterial zoonotic diseases: bartonellosis, leptospirosis, Lyme borreliosis, plague / R. Higgins // *Rev. Sci. Tech.* – 2004. – V. 23, N 2. – P. 569–581.
90. Ricaldi J. N. Leptospirosis in the tropics and in travelers / J. N. Ricaldi, J. M. Vinetz // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2006. – V. 8, N 1. – P. 51–58.
91. Sex differences in clinical leptospirosis in Germany: 1997–2005 / A. Jansen, K. Stark, T. Schneider, I. Schöneberg // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – V. 44, N 9. – P. 69–72.
92. Авдеева М. Г. Лептоспироз как заболевание с пролонгированным осложненным течением (иммунопатогенез, диагностика, прогноз, лечение, реабилитация) : автореф. дисс. ... доктора мед. наук / М. Г. Авдеева. – М., 1997. – 32 с.
93. Дегтярь Л. Д. Исходы лептоспироза и принципы реабилитации реконвалесценто́в : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л. Д. Дегтярь. – СПб, 1999. – 18 с.
94. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil / A. I. Ko, M. Galvao Reis, C. M. Ribeiro Dourado [et al.] // *Lancet.* – 1999. – V. 354, N 9181. – P. 820–825.
95. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil / E. F. Daher, R. S. Lima, G. B. Silva Júnior [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2010. – V. 14, N 1. – P. 3–10.
96. Leptospirosis worldwide, 1999 // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 1999. – V. 74, N 29. – P. 237–242.
97. Бережнов С. П. Аналітичний огляд інфекційної захворюваності в Україні за 11 місяців 1998 року / С. П. Бережнов, А. Г. Падченко // *Сучасні інфекції.* – 1999. – № 1. – С. 5–15.

98. Захворюваність на окремі інфекції і паразитарні захворювання 1998–2010 рр. – К. : МОЗ України, 2010. – Ч. I.

99. The changing epidemiology of leptospirosis in Israel / R. Kariv, R. Klempfner, A. Barnea [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – V. 7, N 6. – P. 990–992.

100. Ariyapruchya B. Clinical presentation and medical complication in 59 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Bangkok / B. Ariyapruchya, S. Sungkanuparph, S. Dumrongkitchaiporn // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2003. – V. 34, N 1. – P. 159–164.

101. Leptospirosis: an emerging health problem in Thailand / W. Tangkanakul, H. L. Smits, S. Jatanasen, D. A. Ashford // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2005. – V. 36, N 2. – P. 281–288.

102. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? / C. L. Lau, L. D. Smythe, S. B. Craig, P. Weinstein // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – V. 104, N 10. – P. 631–638.

103. Coelho M. S. The impact of climate on Leptospirosis in São Paulo, Brazil / M. S. Coelho, E. Massad // *Int. J. Biometeorol.* – 2011. – Mar 3. [Epub ahead of print].

104. Lloyd-Smith J. O. Cyclical changes in seroprevalence of leptospirosis in California sea lions: endemic and epidemic disease in one host species? / J. O. Lloyd-Smith, D. J. Greig, S. Hietala // *BMC Infect. Dis.* – 2007. – V. 7. – P. 125.

105. Cheng D. Demonstration for periodicity of leptospirosis in Yichang City of Hubei Province during 1960–1997 / D. Cheng, H. Pan // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 1999. – V. 20, N 4. – P. 218–219.

106. Лептоспирозная инфекция в природных условиях окрестностей Санкт-Петербурга / А. Б. Дайтер, В. А. Шибалов, Н. А. Стоянова [и др.] // *Журн. микробиол.* – 1993. – № 1. – С. 28–33.

107. Распространение лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae* / Е. П. Бернасовская, В. Н. Кондратенко, Е. В. Мельницкая, И. Г. Лукач // *Мікробіол. журн.* – 1997. – Т. 59, № 2. – С. 90–95.

108. Leptospirosis survey in wild rodents living in urban areas of Rome / M. Pezzella, E. Lillini, E. Sturchio [et al.] // *Ann. Ig.* – 2004. – V. 16, N 6. – P. 721–726.

109. Епідеміологічні особливості лептоспірозу в західному регіоні України / Н. А. Васильєва, Ю. А. Поліщук, О. Л. Івахів [та ін.] // *Інфекційні хвороби.* – 2008. – № 2. – С. 14–18.

110. Васильєва Н. А. Еволюція епідемічного процесу лептоспірозу (за матеріалами Тернопільської області) / Н. А. Васильєва,

О. С. Луцук, О. В. Павлів // Профілактична медицина. – 2011. – № 2. – С. 69–73.

111. Васильєва Н. А. Зміни етіологічного спектру збудників лептоспірозу серед населення на Тернопіллі / Н. А. Васильєва, Ю. А. Кравчук // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 1. – С. 31–35.

112. Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: An Ecosystem Approach in the Animal-Human Interface / M. C. Schneider, P. Najera, M. M. Pereira [et al.] // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2015. – V. 9, N 11 : e0004095. doi: 10.1371/journal.pntd.0004095.

113. Клинико-эпидемиологические особенности лептоспироза в Кировской области / А. Л. Бондаренко, Е. П. Тихомолова, А. А. Головенкин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 19–22.

114. Gerke P. Leptospirosis – 3 cases and a review / P. Gerke, L. C. Rump // Clin. Nephrol. – 2003. – V. 60, N 1. – P. 42–48.

115. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic / U. Sarkar, S. F. Nascimento, R. Barbosa [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2002. – V. 66, N 5. – P. 605–610.

116. Factors associated with *Leptospira* sp. infection in a large urban center in northeastern Brazil / J. P. Dias, M. G. Teixeira, M. C. Costa [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2007. – V. 40, N 5. – P. 499–504.

117. Boonpucknavig V. Infectious Diseases and Tropical Disease Pathology: SY16-2A Pathology of leptospirosis: autopsy study / V. Boonpucknavig, G. Douangchawee, K. Niwattaykul // Pathology. – 2014. – V. 46, Suppl. 2. – S. 27.

118. Лесников А. Л. Лептоспіроз / А. Л. Лесников, К. Н. Токаревич. – Л. : Медицина, 1982. – 152 с.

119. Васильєва Н. А. Лептоспіроз, спричинений комбінацією збудників, у Тернопільській області / Н. А. Васильєва, Ю. А. Кравчук // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 2. – С. 48–52.

120. Early diagnosis of leptospirosis / A. Babic-Erceg, D. Karlovic-Martinkovic, M. Santini [et al.] // Infect. Dis. Rep. – 2014. – V. 6, N 2. – P. 5156.

121. Сайдулдин Т. С. Статистическая обработка результатов серологических исследований / Т. С. Сайдулдин // Ветеринария. – 1981. – № 7. – С. 62–64.

122. Буркало Т. В. Клінічна характеристика лептоспірозу на Закарпатті / Т. В. Буркало // Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 66–71.

123. Кіріяк О. П. Актуальні проблеми боротьби з лептоспірозом в Івано-Франківській області / О. П. Кіріяк, Л. І. Мурзова // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 63–65.

124. Случай повторного лептоспироза / С. О. Майорова, Н. А. Стоянова, Н. К. Токаревич, В. В. Русальчук // Клин. медицина. – 2007. – Т. 85, № 3. – С. 71–72.

125. Knowledge, perceptions, and environmental risk factors among Jamaican households with a history of leptospirosis / P. Allwood, C. Muñoz-Zanzi, M. Chang, P. D. Brown // J. Infect. Public. Health. – 2014. – May 6. pii: S1876-0341(14)00045-8.

126. Yusti D. Social and environmental risk factors associated with leptospirosis of inpatient and outpatient management, Turbo, Colombia / D. Yusti, M. Arboleda, P. Agudelo-Flórez // Biomedica. – 2013. – V. 33, Suppl. 1. – P. 117–129.

127. Studying risk factors associated with human leptospirosis / R. Kamath, S. Swain, S. Pattanshetty, N. S. Nair // J. Glob. Infect. Dis. – 2014. – V. 6, N 1. – P. 3–9.

128. Пупкевич-Диамант Я. С. Некоторые итоги изучения патогенеза и патофизиологии лептоспирозного инфекционного процесса и его клинических проявлений / Я. С. Пупкевич-Диамант // Журн. микробиол. – 1996. – № 1. – С. 100–104.

129. Vinetz J. M. Leptospirosis / J. M. Vinetz // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2001. – V. 14, N 5. – P. 527–538.

130. Immune complexes in leptospirosis / M. Galli, R. Esposito, P. Crocchiolo [et al.] // Infection. – 1985. – V. 13, N 3. – P. 156.

131. Anticardiolipin antibodies in leptospirosis / F. P. Rugman, G. Pinn, M. F. Palmer [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1991. – V. 44, N 6. – P. 517–519.

132. Merien F. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis / F. Merien, G. Baranton, P. Perolat // J. Infect. Dis. – 1995. – V. 172, N 1. – P. 281–285.

133. Natural defense by saliva and mucosa against oral infection by *Leptospira* / T. Asoh, M. Saito, S. Y. Villanueva [et al.] // Can. J. Microbiol. – 2014. – V. 60, N 6. – P. 383–389.

134. Vieira M. L. Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis / M. L. Vieira, A. L. Nascimento // Crit. Rev. Microbiol. – 2015. – Apr 27. – P. 1–15. [Epub ahead of print].

135. Murray G. L. The molecular basis of leptospiral pathogenesis / G. L. Murray // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2015. – V. 387. – P. 139–185.

136. Martinez-Lopez D. G. Responses of human endothelial cells to pathogenic and non-pathogenic *Leptospira* species / D. G. Martinez-Lopez, M. Fahey, J. Coburn // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2010. – V. 4, N 2. – e918.
137. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity / M. Goeijenbier, M. H. Gasem, J. C. Meijers [et al.] // *J. Infect.* – 2015. – V. 71, N 4. – P. 437–446.
138. Кечкеш Б. Клинико-биохимическая характеристика больных лептоспирозом с учетом состояния калликреин-кининовой системы : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Б. Кечкеш. – Л., 1988. – 22 с.
139. Abdulkader R. C. The kidney in leptospirosis / R. C. Abdulkader, M. V. Silva // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – V. 23, N 12. – P. 2111–2120.
140. Комнова З. Д. Клинико-морфологическая характеристика лептоспироза с геморрагическим синдромом / З. Д. Комнова, Г. М. Беляк // *Сов. медицина.* – 1990. – № 1. – С. 10–13.
141. Барштейн Ю. А. Патогенетические особенности иктерогеморрагического лептоспироза / Ю. А. Барштейн, Ю. В. Персидский, Г. Н. Виноградова // *Доклады АН УССР.* – 1991. – № 7. – С. 161–165. – (Серия «Математика, естествознание, технические науки»).
142. Beutler B. The Biology of cachectin/TNF – a primary mediator of the host response / B. Beutler, A. Cerami // *Ann. Rev. Immunol.* – 1989. – V. 7. – P. 625–655.
143. Bayston K. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxaemia / K. Bayston, J. Cohen // *J. Med. Microbiol.* – 1990. – V. 31, N 2. – P. 73–83.
144. Городин В. Н. Синдром полиорганной недостаточности при иктерогеморрагическом лептоспирозе : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В. Н. Городин. – М., 1998. – 23 с.
145. Vernel-Pauillac F. Proinflammatory and immunomodulatory cytokine mRNA time course profiles in hamsters infected with a virulent variant of *Leptospira interrogans* / F. Vernel-Pauillac, F. Merien // *Infect. Immun.* – 2006. – V. 74, N 7. – P. 4172–4179.
146. Содержание некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных лептоспирозом / О. А. Петрова, Н. А. Стоянова, Н. К. Токаревич [и др.] // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* – 2014. – № 5. – С. 60–64.
147. Kyriakidis I. Serum TNF- $\alpha$ , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in Weil's syndrome / I. Kyriakidis, P. Samara, A. Papa // *Cytokine.* – 2011. – V. 54, N 2. – P. 117–120.

148. Пришляк О. Я. Перебіг лептоспірозу у хворих із супутньою патологією та принципи лікування : дис. ... доктора мед. наук / О. Я. Пришляк. – Івано-Франківськ, 2005. – 321 с.

149. Prevalence of leptospira in acute hepatitis syndrome and assessment of IL-8 and TNF-alpha level in leptospiral hepatitis / M. Rizvi, M. Azam, M. R. Ajmal [et al.] // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2011. – V. 105, N 7. – P. 499–506.

150. Human leptospirosis: seroreactivity and genetic susceptibility in the population of São Miguel Island (Azores, Portugal) / L. M. Esteves, S. M. Bulhões, C. C. Branco [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9, N 9:e108534.

151. High leptospiremia is associated with low gamma-delta T cell counts / L. Raffray, C. Giry, Y. Thirapathi [et al.] // *Microbes Infect.* – 2015. – V. 17, N 6. – P. 451–455.

152. Fraga T. R. Leptospirosis: aspects of innate immunity, immunopathogenesis and immune evasion from the complement system / T. R. Fraga, A. S. Barbosa, L. Isaac // *Scand. J. Immunol.* – 2011. – V. 73, N 5. – P. 408–419.

153. Association of Toll-like receptor 2 Arg753Gln and Toll-like receptor 1 Ile602Ser single-nucleotide polymorphisms with leptospirosis in an argentine population / M. Cédola, Y. Chiani, G. Pretre [et al.] // *Acta Trop.* – 2015. – V. 146. – P. 73–80.

154. Особенности взаимодействия лептоспир с организмом хозяина при инфекционном процессе у золотистых хомяков / В. Н. Семенович, Ю. Е. Полоцкий, А. Б. Дайгер, А. С. Клейнерман // *Журн. микробиол.* – 1988. – № 3. – С. 76–82.

155. Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira* / C. A. Ganoza, M. A. Matthias, M. Saito [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2010. – V. 4, N 2:e612.

156. Нікіфорова Т. О. Діагностика уражень печінки у хворих на безжовтяничну форму лептоспірозу / Т. О. Нікіфорова, В. Ф. Пюрик, О. Я. Пришляк // *Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18–19.05.2000 р., Львів).* – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – С. 134–136.

157. Анисимова Ю. Н. Клинико-морфологическая характеристика летальных исходов при лептоспирозе / Ю. Н. Анисимова, В. И. Матяш // *Сучасні інфекції.* – 2000. – № 2. – С. 64–66.

158. Шувалова Е. П. Клинико-анатомические параллели при желтушной форме лептоспироза / Е. П. Шувалова, Т. В. Антонова // *2-й съезд инфекционистов УССР (15–17.09.83 г., Донецк) : тез. докл.* – К., 1983. – С. 268–269.

159. Эпидемиология, патогенез и патологическая анатомия лептоспирозов / Л. С. Ходасевич, Ю. Л. Перов, А. Л. Ходасевич, Н. М. Кочетков // *Арх. патол.* – 2002. – № 6. – С. 57–60.
160. Яворський І. Г. Клініко-патоморфологічна характеристика летальних випадків лептоспірозу / І. Г. Яворський, О. О. Зубач, О. М. Зінчук // *Інфекційні хвороби.* – 2007. – № 2. – С. 54–57.
161. K otazke poskodenia pecene pri leptospirozach / J. Hruzik, P. Majens, O. Balint [et al.] // *Cas. Lek. cesk.* – 1967. – R. 106, N 46. – L. 1240–1245.
162. Herms G. Bioptisch-histologische Befunde an der Leber bei Brucellose und Leptospirose / G. Herms // *Z. ges. inn. Med.* – 1972. – Bd. 27, N 11. – S. 474–476.
163. Жукова Л. И. Клинико-патогенетическое обоснование гепаторенальных поражений у больных лептоспирозом (диагностика, прогноз, принципы лечения) : автореф. дисс. ... доктора мед наук / Л. И. Жукова. – СПб, 2002. – 34 с.
164. Morbus Weil und seine Differentialdiagnose / H. Weinand, K. Haberland, R. Janssen [et al.] // *Med. Welt.* – 1977. – Bd. 28, N 3. – S. 132–133.
165. Shintaku M. Weil's disease (leptospirosis) manifesting as fulminant hepatic failure: Report of an autopsy case / M. Shintaku, H. Itoh, Y. Tsutsumi // *Pathol. Res. Pract.* – 2014. – May 16. doi: 10.1016/j.prp.2014.05.002.
166. Ананьина Ю. В. Возможные механизмы гостальной персистенции *Leptospira interrogans* / Ю. В. Ананьина, А. П. Самсонова // *Журн. микробиол.* – 1997. – № 6. – С. 22–25.
167. Бактерійна інфекція та гломерулярні захворювання нирок / Л. А. Пиріг, І. О. Дудар, М. Б. Величко, С. О. Ротова // *Інфекційні хвороби.* – 1999. – № 2. – С. 55–59.
168. Sitprijia V. Leptospiral nephropathy / V. Sitprijia, K. Losuwanrak, T. Kanjanabuch // *Semin. Nephrol.* – 2003. – V. 23, N 1. – P. 42–48.
169. Renal lesion in leptospirosis / K. N. Lai, I. Arrons, A. J. Woodroffe [et al.] // *Austr. N.-Z. J. Med.* – 1982. – V. 12. – P. 276–279.
170. Visith S. Nephropathy in leptospirosis / S. Visith, P. Kearkiat // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 184–188.
171. Taylor P. L. Serologic, pathologic and immunologic features of experimentally induced leptospiral nephritis in dogs / P. L. Taylor, L. E. Hanson, J. Simon // *Am. J. Vet. Res.* – 1970. – V. 31. – P. 1033–1049.
172. Morrison W. I. Canine leptospirosis: An immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola* / W. I. Morrison, N. G. Wright // *J. Pathol.* – 1976. – V. 120. – P. 83–89.

173. Фролов В. М. Клиническая оценка аутоиммунных и иммунокомплексных реакций у больных лептоспирозом / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, А. В. Бакланова // *Клин. медицина.* – 1996. – Т. 74, № 1. – С. 68.

174. Leptospiral antigens (*L. interrogans* serogroup icterohaemorrhagiae) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury / V. A. F. Alves, L. C. Gayotto, P. H. Yasuda [et al.] // *Exp. Pathol.* – 1991. – V. 42, N 2. – P. 81–93.

175. Human leptospirosis – a review of 50 cases / H. Lecour, M. Miranda, C. Magro [et al.] // *Infection.* – 1989. – V. 17, N 1. – P. 8–12.

176. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995 / S. R. Zaki, W.-J. Shien, J. Amador [et al.] // *Lancet.* – 1996. – V. 347, N 9000. – P. 535–536.

177. Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea pig (*L. icterohaemorrhagiae*) / A. J. D. Arriaga, A. S. Rocha, P. H. Yasuda, T. de Brito // *J. Pathol.* – 1981. – V. 138. – P. 145–161.

178. Electron microscopy of the biopsied kidney in human leptospirosis / T. de Brito, E. Freymüller, D. O. Penna [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1965. – V. 14, N 3. – P. 397–403.

179. Некоторые особенности течения и лечения тяжелых форм лептоспироза / З. Б. Березовская, И. И. Мищук, А. Б. Оссовская [и др.] // *Лікарська справа.* – *Врачеб. дело.* – 1994. – № 2. – С. 84–85.

180. Edwards C. N. Prevention and treatment of leptospirosis / C. N. Edwards, P. N. Levett // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2004. – V. 2, N 2. – P. 293–298.

181. Мельник Г. В. Клинико-патогенетическая роль миоглобина при лептоспирозе / Г. В. Мельник, Л. И. Жукова // *Клин. лаб. диагн.* – 2004. – № 6. – С. 25–27.

182. Role of nonesterified unsaturated fatty acids in the pathophysiological processes of leptospiral infection / P. Burth, M. Younes-Ibrahim, M. C. Santos [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 191, N 1. – P. 51–57.

183. Renal involvement in leptospirosis: A pathophysiologic study / A. J. Magaldi, P. N. Yasuda, L. H. Kudo [et al.] // *Nephron.* – 1992. – V. 62, N 3. – P. 332–339.

184. Seguro A. C. Pathophysiology of leptospirosis / A. C. Seguro, L. Andrade // *Shock.* – 2013. – V. 39, N 7, Suppl. 1. – P. 17–23.



185. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation / E. R. Araujo, A. C. Seguro, A. Spichler [et al.] // *Virchows Arch.* – 2010. – V. 56, N 4. – P. 367–375.
186. Kuo H. L. Reversible thick ascending limb dysfunction and aseptic meningitis syndrome: early manifestation in two leptospirosis patients / H. L. Kuo, C. L. Lin, C. C. Huang // *Ren. Fail.* – 2003. – V. 25, N 4. – P. 639–646.
187. Матяш В. І. Екстремальні стани при лептоспірозі та їх корекція : автореф. дис. ... доктора мед. наук / В. І. Матяш. – К., 2000. – 33 с.
188. Гоженко А. І. Клініко-лабораторні особливості ниркової недостатності при лептоспірозі / А. І. Гоженко, О. С. Федорук // *Інфекційні хвороби.* – 2001. – № 1. – С. 9–14.
189. Лечение терминальных форм иктерогеморрагического лептоспироза / Д. Б. Кривулис, А. Н. Грошев, Г. И. Цимермане [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 1989. – № 2. – С. 59–62.
190. Endothelial Glycocalyx Damage is Associated with Leptospirosis Acute Kidney Injury / A. B. Libório, M. B. Braz, A. C. Seguro [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – V. 92, N 3. – P. 611–616.
191. Solbrig M. V. Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's disease) / M. V. Solbrig, J. H. Sher, R. W. Kula // *J. Infect. Dis.* – 1987. – V. 156, N 4. – P. 692–693.
192. Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis / G. Watt, L. P. Padre, M. L. Tuazon, C. Calubaquib // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 162, N 1. – P. 266–269.
193. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби : у 3 т. / Ж. І. Возіанова. – К. : Здоров'я, 2002. – Т. 2. – С. 623–656.
194. Smythe L. Leptospirosis world wide, 1999 / L. Smythe // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 1999. – V. 74. – P. 237–242.
195. La leptospirose: une cause rare de rhabdomyolyse / M. Strobel, B. De-La-Vareille, J. L. Coquard [et al.] // *Med. Mal. Infect.* – 1992. – V. 22. – P. 874–875.
196. Rhabdomyolyse massive au cours des leptospiroses: 6 observations / B. Hory, Y. Saint-Hillier, J. Leroy, J. M. Estavoyer // *Rev. Med. Interne.* – 1993. – V. 14. – P. 427.
197. 7-th Eur. Congress for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Vienna/Austria, March 26–30) : Abstracts. – 1995. – P. 286–288.
198. Митченко І. К. Некоторые клинические особенности лептоспирозов / И. К. Митченко, В. М. Плетнев, М. И. Слободянюк // *Врач. дело.* – 1971. – № 6. – С. 138–142.

199. Complications respiratoires des leptospiroses: a propos de 6 cas dont trois avec etude hemodynamique / A. Bourdais, B. Lonjon, R. Vergez-Pascal [et al.] // *Med. Trop.* – 1988. – V. 48. – P. 149–160.

200. Ercolani M. G. Osservazioni clinico-radiologiche sulle manifestazioni polmonari da leptospirosi durante l'epidemia del Montefeltro / M. G. Ercolani, M. Papa // *Radiol. Med. (Torino)*. – 1988. – V. 76, N 1–2. – P. 64–67.

201. MOFS (Multiple Organs Failure Syndrome) in corso di infezione da *Leptospira* ittero-emorragica / G. Tulli, R. Gabini, M. Feri [et al.] // *Minerva Anestesiol.* – 1989. – V. 55, N 10. – P. 423–426.

202. Pneumonia due to *Leptospira* spp.: Results of an epidemiological and clinical study / V. Perani, C. Farina, L. Maggi [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. – 1998. – V. 2, N 9. – P. 766–770.

203. Petty T. L. Adult respiratory distress syndrome: Definition and historical perspective / T. L. Petty // *Clin. Chest Med.* – 1982. – V. 3. – P. 3–7.

204. Коломоец Н. Респираторный дистресс-синдром взрослых / Н. Коломоец, Ю. Антонов // *Врач.* – 1999. – № 6. – С. 33–34.

205. Emmanouilidis Ch. E. Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome: case report / Ch. E. Emmanouilidis, O. F. Kohn, R. Garibaldi // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – V. 18, N 6. – P. 1004–1006.

206. Leptospiral pneumonia / O. F. Teglia, C. Battagliotti, R. L. Villavicencio, B. A. Cunha // *Chest*. – 1995. – V. 108, N 3. – P. 874–875.

207. Leptospirosis of the lung: Radiographic findings in 58 patients / J. G. Im, K. M. Yeon, M. Ch. Han [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1989. – V. 152, N 5. – P. 955–959.

208. Yang G. G. Nitric oxide production and immunoglobulin deposition in leptospiral hemorrhagic respiratory failure / G. G. Yang, Y. H. Hsu // *J. Formos Med. Assoc.* – 2005. – V. 104, N 10. – P. 759–763.

209. Leptospiral pneumonias / M. Dolhnikoff, T. Mauad, E. P. Bethlem, C. R. Carvalho // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2007. – V. 13, N 3. – P. 230–235.

210. Pulmonary manifestations of leptospirosis / F. Paganin, A. Bourdin, G. Borgherini [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2011. – V. 28, N 9. – e131–139.

211. Outbreak of acute febrile illness and pulmonary hemorrhage – Nicaragua, 1995 / F. Munoz, C. Jarquin, A. Gonzalez [et al.] // *JAMA*. – 1995. – V. 247, N 21. – P. 1668.

212. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage – Nicaragua, 1995 / R. T. Trevejo, J. G. Rigau-Perez, D. A. Ashford [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – V. 178, N 5. – P. 1457–1463.

213. Hemorragies intra-alveolaires patentes et occultes au cours des leptospiroses / L. du Couedic, J. P. Courtin, P. Poubeau [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 1998. – V. 15, N 1. – P. 61–67.

214. Pulmonary haemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles / C. Yersin, P. Bovet, F. Merien [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – V. 94, N 1. – P. 71–76.

215. Miller N. G. The pathogenesis of hemorrhage in the lung of the hamster during acute leptospirosis / N. G. Miller, J. E. Allen, R. B. Wilson // *Med. Microbiol. Immunol.* – 1974. – V. 160, N 4. – P. 269–278.

216. Клишевич Б. А. Легочный синдром при лептоспирозе у лиц молодого возраста / Б. А. Клишевич, И. К. Асаулюк, С. И. Завгородный // *Современные аспекты военной медицины: сб. науч. тр.* – К., 1998. – С. 243–245.

217. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical and ultrastructural features related to thrombocytopenia / A. C. Nicodemo, M. I. S. Duarte, V. A. F. Alves [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1997. – V. 56, N 2. – P. 181–187.

218. Friedland J. S. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Leptospirosis: Possible Pathogenesis and Review / J. S. Friedland, D. A. Warrell // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – V. 13, N 2. – P. 207–210.

219. Tajiki M. H. Association of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis / M. H. Tajiki, R. Salomao // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – V. 23, N 5. – P. 1177–1178.

220. Tumor necrosis factor in patients with leptospirosis / J. M. Estavoyer, E. Racadot, G. Couetdic [et al.] // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – V. 13, N 6. – P. 1245.

221. Mackey-Dick J. Penicillin in the treatment of 84 cases of leptospirosis in Malaya / J. Mackey-Dick, J. F. Robinson // *J. Royal Army Med. Corps.* – 1957. – N 103. – P. 186–197.

222. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis / C. Vaughan, C. C. Cronin, E. K. Walsh, M. Whelton // *Postgrad. Med. J.* – 1994. – V. 70, N 820. – P. 118–121.

223. Reaction de Jarisch-Herxheimer au cours d'une leptospirose / L. Swiader, P. Disdier, F. Retornaz [et al.] // *Presse Med.* – 1995. – V. 4, N 37. – P. 1753.

224. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality / J. F. Wagenaar,

M. G. Goris, D. L. Partiningrum [et al.] // *Trop. Med. Int. Health.* – 2010. – V. 15, N 2. – P. 152–159.

225. Outbreak of leptospirosis among white-water rafters. Costa Rica, 1996 / B. E. Reisberg, R. Wurtz, B. Francis [et al.] // *JAMA.* – 1997. – V. 278, N 10. – P. 808–809.

226. Is thrombocytopenia seen in patients with leptospirosis immunologically mediated? / A. Davenport, F. P. Rugman, M. J. Desmond, R. Ganta // *J. Clin. Pathol.* – 1989. – V. 42, N 4. – P. 439–440.

227. Oxidative stress markers correlate with renal dysfunction and thrombocytopenia in severe leptospirosis / A. M. Araújo, E. A. Reis, D. A. Athanazio [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – V. 90, N 4. – P. 719–723.

228. Leptospirosis and thrombocytopenia / N. Issa, O. Guisset, G. Mourissoux [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2014. – Nov 20. pii: S0248–8663(14)01013–3.

229. Laing R. W. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating leptospirosis: a previously undescribed association / R. W. Laing, C. Teh, C. H. Toh // *J. Clin. Pathol.* – 1990. – V. 43, N 11. – P. 961–962.

230. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura / K. Sükran, B. Tatar, G. Ersan, S. Topaloğlu // *Balkan. Med. J.* – 2013. – V. 30, N 4. – P. 436–438.

231. Мойсова Д. Л. Этиопатогенетические механизмы и некоторые способы коррекции анемии при лептоспирозе : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д. Л. Мойсова. – М., 2001. – 22 с.

232. Iron metabolism in hamsters experimentally infected with *Leptospira interrogans* serovar Pomona: influence on disease pathogenesis / Â. O. Sobroza, A. A. Tonin, A. S. Da Silva [et al.] // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – V. 37, N 5–6. – P. 299–304.

233. Важливі зоонози : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (13–14.05.99 р., Луцьк). – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – С. 47–50, 87–90, 109–110.

234. Estavoyer J. M. Leptospirose grave avec localisation cardiaque / J. M. Estavoyer, D. Marquelet, G. H. Baufle [et al.] // *Nouv. Presse Med.* – 1980. – V. 9. – P. 257.

235. Constans J. Myopericardite et fibrillation auriculaire revelatrices d'une leptospirose septicemique / J. Constans, C. Conri, P. Gosse // *Presse Med.* – 1996. – V. 25, N 36. – P. 1805.

236. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality / H. Dupont, D. Dupont-Perdrizet, J. L. Perie [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – V. 25, N 3. – P. 720–724.

237. Manifestations cardiaques au cours des leptospiroses. A propos de 15 cas observes en Nouvelle-Caledonie / G. V. Dussarat, F. Cointet, P. Capdevielle [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 1988. – V. 37. – P. 449–453.

238. Lucht F. Myopericardite et fibrillation auriculaire revelatrices d'une leptospirose septicemique / F. Lucht, P. Lafond, J. C. Bertrand // *Presse Med.* – 1996. – T. 25, N 36. – P. 1805.

239. Severe myocardial damage caused by leptospirosis. Report of a fatal case in Mexico / O. Velasco-Castrejón, B. Rivas-Sánchez, J. Soriano-Rosas, H. H. Rivera-Reyes // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2009. – V. 79, N 4. – P. 268–273.

240. Ramachandran S. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis / S. Ramachandran, M. V. F. Perera // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1977. – V. 71. – P. 56–59.

241. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen / T. de Brito, C. F. Morais, P. H. Yasuda [et al.] // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1987. – V. 81. – P. 207–214.

242. Leptospirosis and pancreatitis: a report of ten cases / M. M. O'Brien, J. M. Vincent, D. A. Person, B. A. Cook // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17, N 5. – P. 436–438.

243. Jaspersen D. Icterus und Pankreatitis bei einem 50-jährigen Patienten (Leptospirosis icterohaemorrhagica) (Clinico-pathological conference) / D. Jaspersen, C.-H. Hammar, W. Fassbinder // *Med. Klinik.* – 1991. – Bd. 86, N 10. – S. 518–520.

244. Pancreatitis and myocarditis followed by pulmonary hemorrhage, a rare presentation of leptospirosis – a case report and literature survey / N. Ranawaka, V. Jeevagan, P. Karunanayake, S. Jayasinghe // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – V. 13. – P. 38.

245. Hypothalamicpituitary deficiency after Weil's syndrome: a case report / D. Panidis, D. Rousso, S. Skiadopoulos [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1994. – V. 62, N 5. – P. 1077–1079.

246. Особенности течения лептоспирозного менингита у детей / О. К. Александрова, Л. В. Дубова, А. Г. Ключко, О. В. Бевзенко // V Все-росс. съезд врачей-инфекционистов : тез. докл. – М., 1998. – С. 8–9.

247. Особенности лептоспирозного менингита / Б. Д. Луцик, М. Б. Титов, Ю. Ф. Собко, В. И. Бельдий // *Врачеб. дело.* – 1988. – № 8. – С. 110–112.

248. Yagoob M. Mononeuritis multiplex as an unusual complication of leptospirosis / M. Yagoob, R. Ahmad // *J. Infect.* – 1989. – V. 19, N 2. – P. 188–189.

249. Hancox R. J. Mononeuritis multiplex in leptospirosis / R. J. Hancox, N. Karalus, V. Singh // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1991. – V. 23, N 3. – P. 395–396.

250. Forwell M. A. Leptospirosis complicated by fatal intracerebral haemorrhage / M. A. Forwell, P. J. Redding, M. J. Brodie // *Br. Med. J.* – 1984. – V. 289, N 6458. – P. 1583.

251. Leptospira, does it simulate or cause leukemia? / O. Velasco-Castrejón, B. Rivas-Sánchez, E. Gutiérrez [et al.] // *Rev. Cubana Med. Trop.* – 2005. – V. 57, N 1. – P. 17–24.

252. Алексеева Е. А. Клинико-биохимические критерии тяжести течения и прогнозирования лептоспироза : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е. А. Алексеева. – СПб, 1996. – 32 с.

253. Шувалова Е. П. Значение перекисного окисления липидов в патогенезе лептоспироза и его осложнений / Е. П. Шувалова, Т. В. Антонова, Е. А. Алексеева // *Терапевт. архив.* – 1996. – Т. 68, № 11. – С. 38–40.

254. Каталазная активность эритроцитов у больных тяжелой формой иктерогеморрагического лептоспироза / В. П. Городин, С. В. Зотов, В. В. Лебедев [и др.] // *Вестн. интенсив. терапии.* – 2000. – № 5–6. – С. 203–205.

255. Leptospirosis in North West Greece. Main clinical and laboratory findings / N. K. Acritidis, D. Kourtesas, K. Chiras [et al.] // 6-th International Congress for Infectious Diseases (Prague, Czech Republic, April 26–30) : Abstracts. – 1994. – P. 116.

256. Leptospiral Uveitis / J. M. Koshy, J. Koshy, M. John [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2014. – V. 62, N 11. – P. 65–67.

257. Зінчук О. М. Сезонні особливості перебігу лептоспірозу / О. М. Зінчук // *Інфекційні хвороби.* – 1997. – № 1. – С. 46–47.

258. Thermography in medical diagnostics / M. Prasał, K. M. Sawicka, A. Wysokiński, T. Wolski // *Przegl Lek.* – 2010. – V. 67, N 2. – P. 127–130.

259. Infrared thermography for temperature measurement and non-destructive testing / R. Usamentiaga, P. Venegas, J. Guerediaga [et al.] // *Sensors (Basel).* – 2014. – V. 14, N 7. – P. 12305–12348.

260. Mass Thermography Screening for Infection and Prevention: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. – 2014 Nov.

261. Марьянович А. Т. Терморегуляция: от физиологии к клинике (Лекции) / А. Т. Марьянович, В. Н. Цыган, Ю. В. Лобзин. – СПб : ВМА, 1997. – 62 с.
262. Allen J. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements / J. Allen, K. Howell // *Physiol. Meas.* – 2014. – V. 35, N 7. – R91–R141.
263. Андрейчин М. А. Теплобачення в медицині / М. А. Андрейчин. – К. : Т-во «Знання» УРСР, 1990. – 24 с.
264. Тепловидение и его применение в медицине / М. М. Мирошников, В. И. Алипов, М. А. Гершанович [и др.]. – М. : Медицина, 1981. – 184 с.
265. Гнатович И. Г. Клинико-термографическое обследование гепатобилиарной системы при вирусных гепатитах : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И. Г. Гнатович. – К., 1990. – 18 с.
266. Результаты диспансеризации и серодиагностики лептоспироза у реконвалесцентов на Кубани / З. А. Гольденштейн, Ю. А. Арапов, Р. Н. Черная, Г. И. Мажникова // *Журн. микробиол.* – 1989. – № 2. – С. 46–49.
267. Чалисов И. А. Руководство по патологоанатомической диагностике важнейших инфекционных заболеваний человека / И. А. Чалисов, А. Т. Хазанов. – Л. : Медицина, 1980. – 165 с.
268. Вепхвадзе Р. Я. Медицинская термография / Р. Я. Вепхвадзе. – Тбилиси : Сабчота Сакартвело, 1975. – 109 с.
269. Мусаев А. В. Клинико-тепловизионная оценка эффективности нафталанотерапии у больных с диабетическими микроангиопатиями нижних конечностей / А. В. Мусаев, С. Н. Насруллаева, Д. З. Намазов // *Вопр. курортологии.* – 1998. – № 4. – С. 26–29.
270. Сороколетов С. М. Современные взгляды на гемореологию, определяющие ее факторы / С. М. Сороколетов, Е. А. Проценко // *Реологические исследования в медицине.* – М., 1997. – Вып. 1. – С. 74–80.
271. Некрасова Т. А. Реологические показатели крови и их роль в нарушении процессов микроциркуляции у больных острыми пневмониями / Т. А. Некрасова, А. Н. Кузнецов, И. В. Зонов // *Реологические исследования в медицине.* – М., 1997. – Вып. 1. – С. 81.
272. Clark M. R. Red cell deformability and lipid composition in two forms of acantocytosis: Enrichment of acantocytic population by density gradient centrifugation / M. R. Clark, M. J. Aminoff, D. T.-Y. Chiu // *J. Lab. Clin. Med.* – 1989. – V. 113, N 4. – P. 469–481.
273. Изучение агрегации эритроцитов на лазерном агрегометре / А. А. Спасов, О. В. Островский, А. Н. Дегтярев, А. Ф. Кучерявенко // *Клин. лаб. диагн.* – 2000. – № 5. – С. 21–23.

274. Lavkan A. H. Effects of proinflammatory cytokines and bacterial toxins on neutrophil rheologic properties / A. H. Lavkan, M. E. Astiz, E. C. Raskow // *Crit. Care Med.* – 1998. – V. 26, N 10. – P. 1677–1682.

275. Red blood cell nitric oxide synthase modulates red blood cell deformability in sickle cell anemia / A. Mozar, P. Connes, B. Collins [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2016. – Feb 17. [Epub ahead of print].

276. Oxidative stress and rheologic properties of stored red blood cells before and after transfusion to surgical patients / E. Nagababu, A. V. Scott, D. J. Johnson [et al.] // *Transfusion.* – 2016 Jan 6. doi: 10.1111/trf.13458. [Epub ahead of print].

277. Patient-specific blood rheology in sickle-cell anaemia / X. Li, E. Du, H. Lei [et al.] // *Interface Focus.* – 2016. – V. 6, N 1:20150065. doi: 10.1098/rsfs.2015.0065.

278. Hamlin S. K. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics / S. K. Hamlin, P. S. Benedik // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* – 2014. – V. 26, N 3. – P. 337–344.

279. Родионов В. В. Калькулезный холецистит (осложненный механической желтухой) / В. В. Родионов, М. И. Филимонов, В. М. Могучев. – М. : Медицина, 1991. – 320 с.

280. Кедров А. А. Реография: сущность, перспективы, направления и ошибки использования (к 50-летию методики) / А. А. Кедров // *Клин. медицина.* – 1989. – № 1. – С. 13–18.

281. Пюрик В. Ф. Серцево-судинні розлади у хворих на лептоспіроз і методи їх корекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Ф. Пюрик. – К., 1999. – 16 с.

282. Берхану К. Г. Клініко-епідеміологічна характеристика та корекція лікування жовтяничного лептоспірозу в умовах Донецького регіону : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. Г. Берхану. – К., 1999. – 16 с.

283. Гемосорбция при инфекционной патологии / В. И. Покровский, Г. Г. Радзивил, А. В. Змызгова [и др.] // *Терапевт. архив.* – 1989. – № 5. – С. 130–134.

284. Паталах П. К. Дифференциально-диагностические и клинико-патогенетические особенности лептоспироза в зоне промышленного города / П. К. Паталах, Л. А. Задорожная, Л. М. Кужильная // *Вирусы и вирусные заболевания : респ. межведом. сб.* – К., 1985. – Вып. 13. – С. 57–60.

285. Зубарев А. Р. Ультразвуковое ангиосканирование / А. Р. Зубарев, Р. А. Григорян. – М. : Медицина, 1991. – 176 с.



286. Генина Э. А. Ультразвуковые методы диагностики и лечения в современной медицине / Э. А. Генина, В. В. Петров // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 5. – С. 52–55.

287. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В. В. Митькова. – М. : Видар, 1996. – Т. 1. – 335 с.

288. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: Value of the resistive index / M. D. Rifkin, L. Needleman, M. E. Pasto [et al.] // AJR. – 1987. – V. 148, N 4. – P. 759–762.

289. Пыков М. И. Состояние почечной гемодинамики при хроническом описторхозе и хроническом вирусном гепатите / М. И. Пыков, В. И. Постников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 50–53.

290. Дворяковский И. В. Клиническое значение доплерографии при гломерулонефрите у детей / И. В. Дворяковский, Л. Ш. Коберидзе // Визуализация в клинике. – 1992. – № 1. – С. 23–26.

291. Глазун Л. О. Роль дуплексной доплерографии в диагностике почечной патологии / Л. О. Глазун, М. И. Петричко // Ультразвук. диагност. – 1997. – № 2. – С. 13.

292. Normal renal artery spectral Doppler waveform: a closer look / E. J. Halpern, C. R. Deane, L. Needleman [et al.] // Radiology. – 1995. – V. 196, N 3. – P. 667–673.

293. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease / D. A. Leung, U. Hoffmann, T. Pfammatter [et al.] // Hypertension. – 1999. – V. 33, N 2. – P. 726–731.

294. Gottlieb R. H. Duplex ultrasound evaluation of normal native kidneys and native kidneys with urinary tract obstruction / R. H. Gottlieb, K. Luhmann, R. P. Oates // J. Ultrasound. Med. – 1989. – V. 8, N 11. – P. 609–611.

295. Петров Д. А. Ультразвуковые методы диагностики и лечения пиелонефрита : обзор литературы / Д. А. Петров, Н. С. Игнашин // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 48–51.

296. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease / J. F. Platt, J. H. Ellis, J. M. Rubin [et al.] // Hepatology. – 1994. – V. 20, N 2. – P. 362–369.

297. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В. В. Митькова. – М. : Видар, 1997. – Т. 4. – 388 с.

298. Association of Renal Resistive Index with Markers of Extrarenal Vascular Changes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus /

M. Morreale, G. Mulè, A. Ferrante [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2016. – Feb 25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.12.025.

299. Doppler sonography of the hepatic vasculature / P. Zimmerman, S. Farooki, M. L. Melany [et al.] // *AJR.* – 1997. – V. 168, N 3, Suppl. – P. 225.

300. Состояние периферической и центральной гемодинамики у детей с хроническими болезнями печени / И. В. Дворяковский, Г. М. Дворяковская, А. П. Иванов, Н. М. Аббас // *Ультразвук. диагност.* – 1997. – № 1. – С. 5–11.

301. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: Relationship to histological features / K. M. Walsh, E. Leen, R. N. Mc. MacSween, A. J. Morris // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – V. 43, N 12. – P. 2584–2590.

302. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C / C. F. Dietrich, J.-H. Lee, R. Gottschalk [et al.] // *AJR.* – 1998. – V. 171, N 2. – P. 437–443.

303. Liver cirrhosis: Changes of Doppler waveform of hepatic veins / L. Bolondi, S. Li Bassi, S. Gaiani [et al.] // *Radiology.* – 1991. – V. 178, N 2. – P. 513–516.

304. Doppler waveform of hepatic veins in healthy children / S. Jequier, J. C. Jequier, S. Hanquinet [et al.] // *AJR.* – 2000. – V. 175, N 1. – P. 85–90.

305. Квятковский Е. А. Диагностика острозастойной почки при почечной колике с помощью ультразвуковой доплерометрии почечных артерий / Е. А. Квятковский, В. Б. Хархота // *Лікарська справа. – Врacheб. дело.* – 1998. – № 2. – С. 58–60.

306. Джавад-заде М. Д. Изменения портального и печеночного кровотока у больных с хронической почечной недостаточностью по данным доплерсонографии / М. Д. Джавад-заде, Э. А. Гасанова // *Урология и нефрология.* – 1998. – № 6. – С. 12–15.

307. Ультразвуковая оценка диаметра и показателей кровотока сосудов печени: методика определения и значения у здоровых лиц / Ю. Р. Камалов, В. А. Сандриков, Т. С. Бохян [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 1999. – Т. 5, № 2. – С. 25–41.

308. Parks D. A. Physiology of the splanchnic circulation / D. A. Parks, E. D. Jacobson // *Arch. Intern. Med.* – 1985. – V. 145, N 7. – P. 1278–1283.

309. Жарский С. Л. Значение сонографии в выявлении патологии печени у перенесших геморрагическую лихорадку с почеч-

ным синдромом / С. Л. Жарский, И. М. Жарская, В. В. Кищенко // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2000. – № 4. – С. 54–58.

310. Effects of positive pressure on both femoral venous and arterial blood velocities and the cutaneous microcirculation of the forefoot / B. Fromy, M.-S. Legrand, P. Abraham [et al.] // *Cardiol. Res.* – 1997. – V. 36, N 3. – P. 372–376.

311. Kozielowicz D. Leptospirosis – disease with many faces / D. Kozielowicz, K. Karwowska, W. Halota // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2013. – V. 35, N 209. – P. 279–282.

312. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua / D. A. Ashford, R. M. Kaiser, R. A. Spiegel [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – V. 63, N 5–6. – P. 249–254.

313. Acute renal failure in leptospirosis in the black-sea region in Turkey / K. Cengiz, C. Sahan, M. Sunbul [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2002. – V. 33, N 1. – P. 133–136.

314. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб / М. А. Андрейчин, А. О. Руденко, О. Л. Івахів, М. Д. Чемич. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – 144 с.

315. Fatal leptospirosis presenting as musculoskeletal chest pain / F. M. O'Leary, J. S. Hunjan, R. Bradbury, G. Thanakrishnan // *Med. J. Aust.* – 2004. – V. 180, N 1. – P. 29–31.

316. Study of the leptospiriotic etiology in the digestive pathology, particularly in acute abdomen / N. Andreescu, A. Badulescu, S. Garvila, A. C. Siderof // *Rom. Arch. Microbiol. Immunol.* – 1998. – V. 57, N 1. – P. 11–21.

317. Хаймзон Б. И. Длительное течение полимиозита при лептоспирозе у больного хроническим описторхозом / Б. И. Хаймзон, Г. Н. Максименко // *Клин. медицина.* – 1986. – Т. 64, № 4. – С. 131–132.

318. Severe leptospirosis with unusual manifestation / N. Othman, H. I. Intan, C. W. Yip [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2007. – V. 53, N 1. – P. 55–58.

319. Overlooked Risk for Chronic Kidney Disease after Leptospirosis Infection: A Population-Based Survey and Epidemiological Cohort Evidence / H. Y. Yang, C. C. Hung, S. H. Liu [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2015. – V. 9, N 10:e0004105. doi: 10.1371/journal.pntd.0004105. eCollection 2015.

320. Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infection / M. Turgut, M. Sunbul, D. Bayirli [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2002. – V. 30, N 5. – P. 535–540.

321. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease) / E. F. Daher, G. B. Silva, C. O. Silveira [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2014. – V. 69, N 2. – P. 106–110.

322. A case of severe sinus bradycardia complicating anicteric leptospirosis / S. F. Assimakopoulos, S. Michalopoulou, C. Papakonstantinou [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2007. – V. 333, N 6. – P. 381–383.

323. Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador / E. Sacramento, A. A. Lopes, E. Costa [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2002. – V. 78, N 3. – P. 267–270.

324. Increased risk of acute coronary syndrome among leptospirosis patients: A nationwide cohort analysis / W. S. Chung, Y. H. Chu, C. L. Lin, C. H. Kao // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – V. 184. – P. 576–580.

325. Ictero-haemorrhagic leptospirosis with a cardiac presentation in a patient returning from an endemic zone / J. R. Caignault, P. Staat, B. Poncet [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2006. – V. 99, N 3. – P. 259–261.

326. Myocarditis causing severe heart failure – an unusual early manifestation of leptospirosis: a case report / J. Pushpakumara, T. Prasath, G. Samarajiwa [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2015. – N 8. – P. 80.

327. Carvalho C. R. Pulmonary complications of leptospirosis / C. R. Carvalho, E. P. Bethlem // *Clin. Chest Med.* – 2002. – V. 23, N 2. – P. 469–478.

328. Unilateral leptospiral pneumonia and cold agglutinin disease / B. Bowsher, C. W. Callahan, D. A. Person, L. Ruess // *Chest.* – 1999. – V. 116, N 3. – P. 830–832.

329. Respiratory functional characteristics of human leptospirosis / A. P. Fontes, D. P. Ribeiro, L. S. de Jesus [et al.] // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2010. – V. 43, N 2. – P. 161–165.

330. Lung involvement in leptospirosis / E. Marquez-Martin, B. Valera-Bestard, R. Luque-Marquez, A. Alarcon-Gonzalez // *Arch. Bronconeumol.* – 2006. – V. 42, N 4. – P. 202–204.

331. Thammakumpee K. Leptospirosis and its pulmonary complications / K. Thammakumpee, K. Silpajakul, B. Borrirak // *Respirology.* – 2005. – V. 10, N 5. – P. 656–659.

332. Vieira S. R. Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients / S. R. Vieira, J. S. Brauner // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 6, N 3. – P. 135–139.

333. Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis / K. Niwattayakul, J. Homvijitkul, S. Niwattayakul [et al.] // *Ren. Fail.* – 2002. – V. 24, N 3. – P. 297–305.

334. Leptospirosis presenting with fever and pulmonary hemorrhage / Y. C. Lin, M. C. Lin, C. W. Yang [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2005. – V. 104, N 1. – P. 50–53.

335. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden / E. R. Segura, C. A. Ganoza, K. Campos [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – V. 40, N. 3. – P. 343–351.

336. O'Neil K. M. Pulmonary manifestations of leptospirosis / K. M. O'Neil, L. S. Rickman, A. A. Lazarus // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – V. 13, N 4. – P. 705–709.

337. Chest radiograph abnormalities in patients hospitalized with leptospirosis in the city of Salvador, Bahia, Brazil / E. D. Matos, E. Costa, E. Sacramento [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 5, N 2. – P. 73–77.

338. Pulmonary Leptospirosis With Diffuse Alveolar Hemorrhage: High-Resolution Computed Tomographic Findings in 16 Patients / F. M. von Ranke, G. Zanetti, D. L. Escuissato [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2015. – Sep 23. [Epub ahead of print].

339. Случай лептоспироза, симулюючий міліарний туберкулез легких / С. В. Зайков, М. А. Мажбиц, Г. Т. Панченко [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* – 1990. – № 9. – С. 70–72.

340. Agrawal V. K. A rare case of leptospirosis with isolated lung involvement / V. K. Agrawal, A. Bansal, M. Pujani // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2015. – V. 19, N 3. – P. 174–176.

341. Jha S. Leptospirosis presenting as acute meningoencephalitis / S. Jha, M. K. Ansari // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2010. – V. 4, N 3. – P. 179–182.

342. Maldonado F. Bilateral facial palsy in a case of leptospirosis / F. Maldonado, H. Portier, J. P. Kisterman // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2004. – V. 36, N 5. – P. 386–388.

343. Silva A. A. Bilateral facial palsy associated with leptospirosis / A. A. Silva, M. Ducroquet, J. C. Jr. Pedrozo // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2009. – V. 13, N 4. – P. 319–321.

344. Peripheral nerve palsy in a case of leptospirosis / A. L. de Souza, J. Sztajn bok, A. Spichler [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – V. 100, N 7. – P. 701–703.

345. Kavitha S. Leptospirosis with transverse myelitis / S. Kavitha, B. A. Shastry // *J. Assoc. Physicians India.* – 2005. – V. 53. – P. 159–160.

346. Acute disseminated encephalomyelitis following leptospirosis / S. R. Chandra, D. Kalpana, T. V. Anilkumar [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2004. – V. 52. – P. 327–329.

347. Anti-ganglioside antibodies-mediated leptospiral meningo-myelo-encephalopolyneuritis / D. Lepur, J. Himbele, I. Klinar [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2007. – V. 39, N 5. – P. 472–475.

348. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis / V. Turhan, M. G. Senol, G. Sonmez [et al.] // *J. Infect.* – 2006. – V. 53, N 6. – P. 247–249.

349. Leptospirosis presenting with mania and psychosis: four consecutive cases seen in a military hospital in Turkey / U. B. Semiz, V. Turhan, C. Basoglu [et al.] // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2005. – V. 35, N 3. – P. 299–305.

350. Cavernous sinus thrombosis syndrome and brainstem involvement in patient with leptospirosis: Two rare complications of leptospirosis / S. Alian, M. Taghipour, R. Sharifian, M. A. Fereydouni // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – V. 19, N 9. – P. 907–910.

351. Baburaj P. Hypokalemic paralysis in leptospirosis / P. Baburaj, S. S. Varma, B. L. Harikrishnan // *J. Assoc. Physicians India.* – 2012. – V. 60. – P. 53–54.

352. Myocarditis, pancreatitis, polyarthritis, mononeuritis multiplex and vasculitis with symmetrical peripheral gangrene of the lower extremities as a rare presentation of leptospirosis: a case report and review of the literature / P. Panagopoulos, I. Terzi, M. Karanikas [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2014. – V. 8, N 1. – P. 150.

353. The incidence and clinical characteristics of the immune phase eye disease in treated cases of human leptospirosis / J. M. Pappachan, S. Mathew, B. Thomas [et al.] // *Indian J. Med. Sci.* – 2007. – V. 61, N 8. – P. 441–447.

354. Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis / M. G. Martins, K. T. Matos, M. V. da Silva, M. T. de Abreu // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 1998. – V. 6, N 2. – P. 75–79.

355. Identification of leptospira species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in South India / K. M. Chu, R. Rathinam, P. Namperumalsamy, D. Dean // *J. Infect. Dis.* – 1998. – V. 177, N 5. – P. 1314–1321.

356. Rathinam S. R. Ocular manifestations of leptospirosis / S. R. Rathinam // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 189–194.

357. Васильєва Н. А. Особливості клінічних проявів безжовтяничної форми лептоспірозу / Н. А. Васильєва, Н. Ю. Вишневіська,

О. Л. Івахів // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19–20.05.2011 р., Суми). – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 88–90.

358. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: Mild to severe complications / F. S. Erdinc, S. T. Koruk, C. A. Hatipoglu [et al.] // *J. Infect.* – 2005. – Jul 1. [Epub ahead of print].

359. Anicteric leptospirosis and renal involvement / V. Turhan, E. M. Atasoyu, E. Solmazgul [et al.] // *Ren. Fail.* – 2005. – V. 27, N 4. – P. 491–492.

360. Severe acute renal failure in a child: a rare complication of anicteric leptospirosis / P. S. da Silva, R. W. Lipinski, R. P. Magalhães, E. C. Romero // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – V. 22, N 11. – P. 1971–1974.

361. Anacleto F. E. Jr. Profile of acute kidney injury in pediatric leptospirosis / F. E. Jr. Anacleto, A. B. Collado, A. M. Wyson // *Ren. Fail.* – 2014. – May 15. – P. 1–5.

362. Van de Weyer R. W. Leptospirosis / R. W. van de Weyer, B. P. Ramakers, P. Pickkers // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2015. – V. 59 (0). – A7797.

363. Acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with anicteric leptospirosis / F. P. Hurst, R. T. Neff, A. R. Katz [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2009. – V. 72, N 3. – P. 186–192.

364. Anicteric leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome: a case series study / S. F. Assimakopoulos, F. Fligou, M. Marangos [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – V. 344, N 4. – P. 326–329.

365. Anicteric leptospirosis with pneumonitis, pericarditis and acalculous cholecystitis / V. M. Santos, U. M. Santos, D. G. Gebrin [et al.] // *Infez. Med.* – 2014. – V. 22, N 3. – P. 236–240.

366. Damasco P. V. Atypical lymphocytosis in leptospirosis: a cohort of hospitalized cases between 1996 and 2009 in State of Rio de Janeiro, Brazil / P. V. Damasco, C. A. Avila, A. T. Barbosa // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2011. – V. 44, N 5. – P. 611–615.

367. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil / A. S. Spichler, P. J. Vilaça, D. A. Athanazio [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – V. 79, N 6. – P. 911–914.

368. Pulmonary involvement predicts mortality in severe leptospirosis patients / E. Budiono, B. S. Sumardi Riyanto, B. Hisyam, A. B. Hartopo // *Acta Med. Indones.* – 2009. – V. 41, N 1. – P. 11–14.

369. Severe pulmonary manifestation of leptospirosis / H. J. Helmerhorst, E. N. van Tol, P. R. Tuinman [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2012. – V. 70, N 5. – P. 215–221.

370. Chawla V. Epidemic of leptospirosis: an ICU experience / V. Chawla, T. H. Trivedi, M. E. Yeolekar // *J. Assoc. Physicians India.* – 2004. – V. 52. – P. 619–622.

371. Tantitanawat S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis / S. Tantitanawat, S. Tanjatham // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2003. – V. 86, N 10. – P. 925–931.

372. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model / P. C. Marotto, A. I. Ko, C. Murta-Nascimento [et al.] // *J. Infect.* – 2010. – V. 60, N 3. – P. 218–223.

373. Panaphut T. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand / T. Panaphut, S. Domrongkitchaiporn, B. Thinkamrop // *Int. J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 6, N 1. – P. 52–59.

374. Prognostic factors associated with severe leptospirosis / B. Doudier, S. Garcia, V. Quennee [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – V. 12, N 4. – P. 299–300.

375. Clinical aspects and prognostic factors of icterohemorrhagic leptospirosis in adults. Apropos of 249 cases in La Reunion / E. Pertuiset, M. Fen Chong, G. Duval, R. Genin // *Rev. Med. Interne.* – 1988. – Vol. 9, N 5. – P. 487–493.

376. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France / P. Abgueguen, V. Delbos, J. Blanvillain [et al.] // *J. Infect.* – 2008. – V. 57, N 3. – P. 171–178.

377. Acute renal failure: a common manifestation of leptospirosis / B. D. Cetin, O. Harmankaya, H. Hasman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2004. – V. 26, N 6. – P. 655–661.

378. Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: an observational study / D. L. Dassanayake, H. Wimalaratna, D. Nandadewa [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – V. 12. – P. 4.

379. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis / S. Esen, M. Sunbul, H. Leblebicioglu [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.* – 2004. – V. 134, N 23–24. – P. 347–352.

380. Comparative study of the in-hospital case-fatality rate of leptospirosis between pediatric and adult patients of different age



groups / A. A. Lopes, E. Costa, Y. A. Costa [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2004. – V. 46, N 1. – P. 19–24.

381. Disproportional exaggerated aspartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis / M. L. Chang, C. W. Yang, J. C. Chen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11, N 35. – P. 5553–5556.

382. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India / R. P. Goswami, R. P. Goswami, A. Basu [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – V. 108, N 12. – P. 791–796.

383. Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala / M. J. Pappachan, S. Mathew, K. P. Aravindan [et al.] // *Natl. Med. J. India*. – 2004. – V. 17, N 5. – P. 240–242.

384. Dutta T. K. Leptospirosis – an overview / T. K. Dutta, M. Christopher // *J. Assoc. Physicians India*. – 2005. – V. 53. – P. 545–551.

385. Rajapakse S. Developing a clinically relevant classification to predict mortality in severe leptospirosis / S. Rajapakse, C. Rodrigo, R. Haniffa // *J. Emerg. Trauma Shock*. – 2010. – V. 3, N 3. – P. 213–219.

386. A case of acute pancreatitis due to Weil's disease / S. Karaahmetoglu, A. Ciftci, I. Ozer [et al.] // *Mikrobiyol. Bul.* – 2003. – V. 37, N 4. – P. 297–299.

387. Acute acalculous cholecystitis and pancreatitis in a patient with concomitant leptospirosis and scrub typhus / N. C. Wang, Y. H. Ni, M. Y. Peng, F. Y. Chang // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2003. – V. 36, N 4. – P. 285–287.

388. Acute pancreatitis caused by leptospirosis: report of two cases / E. Kaya, A. Dervisoglu, C. Eroglu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11, N 28. – P. 4447–4449.

389. Acute necrotising pancreatitis and acalculous cholecystitis: a rare presentation of leptospirosis / S. M. Lim, F. Hoo, W. A. Sulaiman [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2014. – V. 64, N 8. – P. 958–959.

390. Pai N. D. Painless pancreatitis: a rare manifestation of leptospirosis / N. D. Pai, P. Adhikari // *J. Assoc. Physicians India*. – 2002. – V. 50. – P. 1318–1319.

391. Zamri Z. Leptospirosis complicating with acute large bowel gangrene: a case report / Z. Zamri, A. H. Shaker, J. Razman // *Clin. Ter.* – 2012. – V. 163, N 5. – P. 399–400.

392. Panserositis in ictero-hemorrhagic leptospirosis / L. Fruttaldo, G. Schettino, F. Mongio [et al.] // 6-th Intern. Congress for Infectious

Diseases (Prague, Czech Republic, April 26–30) : Abstracts. – 1994. – P. 117.

393. A case of Weil's syndrome developing steroid resistant immune haemolytic anaemia / E. Solmazgul, V. Turhan, S. Unver [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 37, N 9. – P. 700–702.

394. Bee P. C. A case of severe leptospirosis with pancytopenia / P. C. Bee, S. K. Chow, L. H. Tan // *Med. J. Malaysia.* – 2003. – V. 58, N 5. – P. 777–779.

395. Leptospirosis and pancytopenia: two case reports and review of the literature / A. Stefos, S. P. Georgiadou, C. Gioti [et al.] // *J. Infect.* – 2005. – V. 51, N 5. – P. 277–280.

396. Амбалов Ю. М. Спонтанный разрыв селезенки у больного лептоспирозом / Ю. М. Амбалов, В. П. Кузнецов, К. И. Жукова // *Клин. медицина.* – 1991. – № 11. – С. 91.

397. Leptospirose mit akutem Nierenversagen, schwerem Ikterus, disseminierten Blutungen und Xanthopsie / W. Fuchs, T. Wolber, E. Woss [et al.] // *Schwiz. Med. Wochenschr.* – 1999. – Bd. 129, N 22. – S. 847–850.

398. A case of leptospirosis simulating colon cancer with liver metastases / A. Granito, G. Ballardini, M. Fusconi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – V. 10, N 16. – P. 2455–2456.

399. Unusual causes of reactive arthritis: *Leptospira* and *Coxiella burnetii* / G. Pappas, N. Akritidis, L. Christou [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2003. – V. 22, N 4–5. – P. 343–346.

400. Bal A. M. Unusual clinical manifestations of leptospirosis / A. M. Bal // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 179–183.

401. Jones S. Fulminant leptospirosis in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature / S. Jones, T. Kim // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – V. 33, N 5. – P. 31–33.

402. Mild, self-resolving acute leptospirosis in an HIV-infected patient in the Peruvian Amazon / C. A. Ganoza, E. R. Segura, M. A. Swancutt [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – V. 73, N 1. – P. 67–68.

403. Concurrent outbreak of leptospirosis and dengue in Mumbai, India, 2002 / S. Karande, D. Gandhi, M. Kulkarni [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 174–181.

404. Golubic D. Leptospirosis and hemorrhagic fever with renal syndrome in northwestern Croatia / D. Golubic, A. Markotic // *Acta Med. Croatica.* – 2003. – V. 57, N 5. – P. 369–372.

405. Nicolescu M. May human leptospirosis develop as a chronic infection? / M. Nicolescu, N. Andreescu // *Zbl. Bakt. Hyg. A.* – 1984. – V. 257, N 4. – P. 531–534.

406. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рек. / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – 31 с.

407. Васильев В. С. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине / В. С. Васильев, В. И. Комар // *Здравоохранение Белоруссии.* – 1983. – № 2. – С. 38–40.

408. Леонова Т. С. Катамнез переболевших лептоспирозом / Т. С. Леонова, Г. В. Мельник // *Эпизоотология, эпидемиология, средства диагностики и специфической профилактики инфекционных болезней, общих для человека и животных : тез. Всесоюз. конф.* – Львов, 1988. – С. 181–182.

409. Cellular immune response analysis of patients with leptospirosis / E. H. Jamashiro-Kanashiro, G. Benard, M. N. Sato [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1991. – V. 45, N 1. – P. 138–145.

410. Калинин А. В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при лептоспирозе / А. В. Калинин, О. А. Данильченко // *V Росс. съезд врачей-инфекционистов : тез. докл.* – М., 1998. – С. 136–137.

411. Матяш В. И. Некоторые показатели иммунного гомеостаза при тяжелом течении лептоспироза / В. И. Матяш, Т. Л. Власик // *Современные аспекты военной медицины : сб. науч. тр.* – К., 1998. – С. 262–263.

412. Деклараційний патент на винахід 65236. А Україна, МПК 7 G01N33/53. Спосіб прогнозування перебігу лептоспірозу / Н. А. Васильєва, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів. – № 2003065782 ; заявл. 23.06.2003 ; опубл. 15.03.2004, Бюл. 3.

413. Дунаевский О. А. Особенности течения инфекционных болезней у лиц пожилого и старческого возраста / О. А. Дунаевский, В. А. Постовит. – Л. : Медицина, 1982. – 272 с.

414. Rajajee S. Pediatric presentations of leptospirosis / S. Rajajee, J. Shankar, L. Dhattatri // *Indian J. Pediatr.* – 2002. – V. 69, N 10. – P. 851–853.

415. Leptospirosis in children. Clinico-biological and therapeutic aspects for the cases hospitalised between 1992–2005 / C. Manciu, C. Dorobăţ, M. Hurmuzache [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2007. – V. 111, N 2. – P. 383–385.

416. Comparative analysis of severe pediatric and adult leptospirosis in Sao Paulo, Brazil / A. Spichler, D. A. Athanzio, P. Vilaça [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2012. – V. 86, N 2. – P. 306–308.

417. Differences among children, adolescents and adults with severe leptospirosis: A comparative analysis / E. F. Daher, A. P. Vieira, C. N. Jacinto [et al.] // *Indian J. Nephrol.* – 2014. – V. 24, N 3. – P. 166–170.

418. Leptospirosis-induced meningitis and acute renal failure in a 19-month-old male child / A. L. de Souza, J. Sztajn bok, S. R. Marques, A. C. Seguro // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – V. 55, Pt 6. – P. 795–797.

419. Report of three children with leptospirosis in rural area of the east of Turkey / M. G. Kurtoglu, O. Tuncer, H. Bozkurt [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2003. – V. 201, N 1. – P. 55–60.

420. Leptospirosis among schoolchildren of the Andaman & Nicobar Islands, India: low levels of morbidity and mortality among pre-exposed children during an epidemic / P. Vijayachari, A. P. Sugunan, M. V. Murhekar [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2004. – V. 132, N 6. – P. 1115–1120.

421. Leptospirosis: clinical presentation and correlation with serovars / N. Chidambaram, M. Ramanathan, V. Anandi [et al.] // *J. Commun. Dis.* – 2007. – V. 39, N 2. – P. 105–108.

422. Анализ летальности при лептоспирозе в Санкт-Петербурге / В. В. Русальчук, Ю. И. Буланьков, Е. Г. Бушнев [и др.] // *Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней : тез докл. конф. (27–28.10.99).* – СПб, 1999. – С. 258–259.

423. Кириченко П. Л. Специализированная помощь больным лептоспирозом / П. Л. Кириченко, Ю. В. Кобыща, Л. С. Ленартович // *Сов. медицина.* – 1987. – № 3. – С. 59–61.

424. Leptospirosis / A. J. McBride, D. A. Athanzio, M. G. Reis, A. I. Ko // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2005. – V. 18, N 5. – P. 376–386.

425. Волошинский А. В. Хирургические методы детоксикации при лечении тяжелых форм лептоспироза / А. В. Волошинский, Б. Н. Дикий, Ю. Р. Палийчук // *Интенсивная терапия инфекционных больных : тез докл. научн. конф. 17.11.93 г.* – СПб, 1993. – С. 14–15.

426. Taylor A. J. A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis / A. J. Taylor, D. H. Paris, P. N. Newton // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2015. – V. 9, N 6:e0003866. doi: 10.1371/journal.pntd.0003866.

427. Severe course of an infection with *Leptospira grippotyphosa* / K. P. Meuter, T. R. Weihrauch, H. Kohler, H. P. Gmandiger // *Med. Klin.* – 1976. – V. 71, N 15. – P. 631–634.

428. Leptospirosis in Mexico: Epidemiology and Potential Distribution of Human Cases / S. Sánchez-Montes, D. V. Espinosa-Martínez, C. A. Ríos-Muñoz [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N 7:e0133720. doi: 10.1371/journal.pone.0133720.

429. Budihal S. V. Leptospirosis diagnosis: competency of various laboratory tests / S. V. Budihal, K. Perwez // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – V. 8, N 1. – P. 199–202.

430. Разработка тест-системы для выявления *Leptospira interrogans* методом полимеразной цепной реакции / А. П. Самсонова, М. Ю. Аксенов, Ю. В. Ананьина [и др.] // *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология.* – 1994. – № 1. – С. 15–19.

431. Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis / P. D. Brown, C. Gravekamp, D. G. Carrington [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 1995. – V. 43, N 2. – P. 110–114.

432. Persistence of anti-leptospiral IgM, IgG and agglutinating antibodies in patients presenting with acute febrile illness in Barbados 1979–1989 / P. Cumberland, C. O. Everard, J. G. Wheeler, P. N. Levett // *Eur. J. Epidemiol.* – 2001. – V. 17, N 7. – P. 601–608.

433. Thiele D. The technique of polymerase chain reaction – a new diagnostic tool in microbiology and other scientific fields (Review) / D. Thiele // *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. A.* – 1990. – V. 273, N 4. – P. 431–454.

434. Анализ геномного полиморфизма лептоспир в полимеразной цепной реакции с произвольными праймерами / М. Ю. Першина, И. А. Шагинян, Ю. В. Ананьина, С. В. Прозоровский // *Молекул. генетика.* – 1998. – № 1. – С. 29–32.

435. Use of a New High Resolution Melting Method for Genotyping Pathogenic *Leptospira* spp. / F. Naze, A. Desvars, M. Picardeau [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N 7:e0127430. doi: 10.1371/journal.pone.0127430.

436. Идентификация лептоспир методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) / Г. И. Ежов, Датье Кулибали, И. А. Морозов, С. К. Артюшин // *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 1995. – № 2. – С. 65–69. – (Серия «Экспериментальная, профилактическая и тропическая медицина»).

437. Полимеразная цепная реакция – перспективный метод диагностики лептоспироза / Н. К. Токаревич, В. Н. Куликов, Ю. В. Андрейчук [и др.] // *Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней : тез. докл. конф. (27–28.10.99).* – СПб, 1999. – С. 299–300.

438. Detection of leptospira DNA in patients with aseptic meningitis by PCR / E. C. Romero, A. E. C. Billerbeck, V. S. Lando [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – V. 36, N 5. – P. 1453–1455.

439. Molecular detection and speciation of pathogenic *Leptospira* spp. in blood from patients with culture-negative / S. Boonsilp,

J. Thaipadungpanit, P. Amornchai [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – V. 11. – P. 338.

440. Клинические особенности и современная лабораторная диагностика лептоспироза серогруппы *Grippityphosa* / Т. Н. Пантюхова, Л. С. Карань, В. П. Чуланов [и др.] // *Терапевт. архив.* – 2006. – № 11. – С. 44–48.

441. Detection of Leptospire in Urine by PCR for Early Diagnosis of Leptospirosis / A. E. Bal, C. Gravekamp, R. A. Hartskeere [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – V. 32, N 8. – P. 1894–1898.

442. Ананьина Ю. В. Диагностическая эффективность полимеразной цепной реакции на различных стадиях лептоспирозной инфекции / Ю. В. Ананьина, А. П. Самсонова // *Клин. лаб. диагн.* – 1999. – № 11. – С. 10.

443. Molecular Detection of Leptospira in Two Returned Travelers: Higher Bacterial Load in Cerebrospinal Fluid Versus Serum or Plasma / J. J. Waggoner, E. A. Soda, R. Seibert [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – V. 93, N 2. – P. 238–240.

444. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka / S. B. Agampodi, M. A. Matthias, A. C. Moreno, J. M. Vinetz // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – V. 54, N 9. – P. 1249–1255.

445. Применение прямого иммуноферментного анализа с родоспецифическим пероксидазным конъюгатом при лептоспирозе / Е. Г. Волина, А. П. Иванов, В. С. Киктенко [и др.] // *Журн. микробиол.* – 1986. – № 12. – С. 72–75.

446. Development of an immunochromatographic test with anti-LipL32-coupled gold nanoparticles for Leptospira detection / C. Chirathaworn, W. Janwitthayanan, A. Sereemasun [et al.] // *New Microbiol.* – 2014. – V. 37, N 2. – P. 201–207.

447. Evaluation of two immunodiagnostic tests for early rapid diagnosis of leptospirosis in Sri Lanka: a preliminary study / E. J. Eugene, S. M. Handunnetti, S. A. Wickramasinghe [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – V. 15. – P. 319.

448. Diagnosis of Leptospirosis: Comparison between Microscopic Agglutination Test, IgM-ELISA and IgM Rapid Immunochromatography Test / R. Niloofa, N. Fernando, N. L. de Silva [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N 6:e0129236. doi: 10.1371/journal.pone.0129236.

449. Diagnostic efficacy of lsa63 antigen for human leptospirosis / S. A. Alizadeh, S. S. Eshraghi, M. R. Pourmand [et al.] // *Iran Red. Crescent. Med. J.* – 2014. – V. 16, N 3:e14753.

450. Palmer M. F. A comparison of live and formalised leptospiral microscopic agglutination test / M. F. Palmer, Sh. A. Waitkins, S. W. Wanyangu // *Zbl. Bakt., Hyg. A: Med. Microbiol.* – 1987. – V. 65, N 1/2. – P. 151–159.

451. Macroscopic agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis / A. P. Brandao, E. D. Camargo, E. D. da Silva [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – V. 36, N 11. – P. 3138–3142.

452. Выявление противолептоспирозных антител в сыворотках крови больных людей в реакции латекс-агглютинации / Е. Г. Волина, Л. Е. Саруханова, Н. В. Яшина [и др.] // *Журн. микробиол.* – 2001. – № 3. – С. 89–90.

453. Strategies for diagnosis and treatment of suspected leptospirosis: a cost-benefit analysis / Y. Suputtamongkol, W. Pongtavornpinyo, Y. Lubell [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2010. – V. 4, N 2:e610.

454. Rapid serodiagnosis of leptospirosis by latex agglutination test and flow-through assay / T. Senthilkumar, M. Subathra, M. Phil [et al.] // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2008. – V. 26, N 1. – P. 45–49.

455. Estudio serologico de pacientes con leptospirosis mediante el antigeno TR / J. D. R. Segui, C. L. Acosta, P. P. Pena, L. R. R. Perez // *Rev. Cubana Med. Trop.* – 1990. – V. 42, N 2. – P. 208–218.

456. Шамардин В. А. Эффективность некоторых иммунологических методов в диагностике лептоспироза / В. А. Шамардин, Н. В. Рудь, Б. К. Ильясов // *Журн. микробиол.* – 1995. – № 2. – С. 84–86.

457. Мельницька О. В. Принципи імунодіагностики лептоспірозу та розробка імунодіагностичних та імунотерапевтичного препаратів : автореф. дис. ... доктора мед. наук / О. В. Мельницька. – К., 1995. – 42 с.

458. Serodiagnosis of leptospirosis in China by the one-point MCA method / Y. Arimitsu, T. Matuhasi, S. Kobayashi [et al.] // *Epidem. Infect.* – 1987. – V. 99, N 2. – P. 393–398.

459. Evaluation of a passive microcapsule agglutination test for the screening of human leptospirosis / B. Cacciapuoti, L. Ciceroni, Y. Arimitsu [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 1993. – V. 9, N 1. – P. 92–96.

460. Кондратенко В. М. Діагностичні можливості використання діагностикуму лептоспірозного рідкого в реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) / В. М. Кондратенко, К. В. Курищук // *Лабор. діагностика.* – 2005. – № 4. – С. 53–54.

461. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human leptospirosis / H. Appassakij, Kh. Silpapojakul, R. Wansit, J. Woodtayakorn // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1995. – V. 52, N 4. – P. 340–343.

462. The rapid diagnosis of leptospirosis: a prospective comparison of the DotEnzyme-Linked immunosorbent assay and the genus-specific microscopic agglutination test at different stages of illness / G. Watt, L. M. Alquiza, L. P. Padre [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1988. – V. 157, N 4. – P. 840–842.

463. Prospective serological study of leptospirosis in Southern Spain / C. Dastis-Bendala, E. de Villar-Conde, I. Marin-Leon [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 1996. – V. 12, N 3. – P. 257–262.

464. Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature / M. L. Signorini, J. Lottersberger, H. D. Tarabla, N. B. Vanasco // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – Sep. 7. – P. 1–11.

465. Human leptospirosis in the Caribbean, 1997–2005: characteristics and serotyping of clinical samples from 14 countries / A. A. Adesiyun, S. Baboolal, S. Suepaul [et al.] // *Rev. Panam. Salud Publica.* – 2011. – V. 29, N 5. – P. 350–357.

466. Диагностика противолептоспирозных антител у людей методом твердофазного иммуноферментного анализа / А. А. Сергеев, Ю. Г. Чернуха, К. Л. Шаханина [и др.] // *Журн. микробиол.* – 1989. – № 7. – С. 66–71.

467. Production and characterization of a polyclonal antibody of anti-rLipL21-IgG against leptospira for early detection of acute leptospirosis / A. Seenichamy, A. R. Bahaman, A. R. Mutalib, S. Khairani-Bejo // *Biomed. Res. Int.* – 2014; 2014:592858. Apr 22.

468. Блажная Л. П. О ранней диагностике лептоспироза / Л. П. Блажная, Г. В. Мельник, Ю. П. Арапов // *Сов. медицина.* – 1991. – № 2. – С. 78–80.

469. Raoult D. Serologic diagnosis of leptospirosis: Comparison of line blot and immunofluorescence techniques with the genus-specific-microscopic agglutination test / D. Raoult, P. Bres, G. Baranton // *J. Infect. Dis.* – 1989. – V. 160, N 4. – P. 734–735.

470. Myers D. M. Serodiagnosis by counterimmunoelectrophoresis / D. M. Myers // *J. Clin. Microbiol.* – 1987. – V. 25, N 5. – P. 897–899.

471. Fuentes A. M. O. Evaluacion de la tecnica de contra-immunoelectroforesis para el diagnostico serologico de la leptospirosis / A. M. O. Fuentes, C. L. Acosta, C. P. Herrera // *Rev. Cubana Med. Trop.* – 1993. – V. 45, N 1. – P. 67–71.

472. Petchclai B. Gold immunoblot analysis of IgM-specific antibody in the diagnosis of human leptospirosis / B. Petchclai, S. Hiranras, U. Potha // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1991. – V. 45, N 6. – P. 672–675.



473. Koury M. C. The use of methanol extract of *Leptospira interrogans* in complement fixation tests for leptospirosis / M. C. Koury, E. O. Cisalpino, H. de Araujo Rangel // *Can. J. Microbiol.* – 1991. – V. 37, N 6. – P. 455–458.

474. Recombinant ligA for leptospirosis diagnosis and ligA among the *Leptospira* spp. clinical isolates / P. Srimanote, N. Wongdeethai, P. Jieanampunkul [et al.] // *J. Microbiol. Methods.* – 2008. – V. 72, N 1. – P. 73–81.

475. *Leptospira* immunoglobulin-like proteins as a serodiagnostic marker for acute leptospirosis / J. Croda, J. G. Ramos, J. Matsunaga [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – V. 45, N 5. – P. 1528–1534.

476. Romero E. C. The persistence of leptospiral agglutinins titers in human sera diagnosed by the microscopic agglutination test / E. C. Romero, C. R. Caly, P. H. Yasuda // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* – 1998. – V. 40, N 3. – P. 183–184.

477. Serological follow-up of patients involved in a localized outbreak of leptospirosis / R. Lupidi, M. Cinco, D. Balanzin [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – V. 29, N 4. – P. 805–809.

478. Mild leptospirosis with three-year persistence of IgG- and IgM-antibodies, initially manifesting as carpal tunnel syndrome / J. Finsterer, C. Stollberger, E. Sehnal, G. Stanek // *J. Infect.* – 2005. – V. 51, N 2. – P. 67–70.

479. Toyokawa T. Diagnosis of acute leptospirosis / T. Toyokawa, M. Ohnishi, N. Koizumi // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2011. – V. 9, N 1. – P. 111–121.

480. Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: a retrospective study in a single center in Eastern France / J. F. Faucher, C. Chirouze, B. Hoen [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – V. 21, N 3. – P. 227–228.

481. Kobayashi Y. Human leptospirosis: management and prognosis / Y. Kobayashi // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 201–204.

482. Pappas G. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections / G. Pappas, A. Cascio // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2006. – V. 28, N 6. – P. 491–496.

483. Efficacy of fluoroquinolones against *Leptospira interrogans* in a hamster model / M. E. Griffith, J. E. Moon, E. N. Johnson [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, N 7. – P. 2615–2617.

484. Efficacy of cefepime, ertapenem and norfloxacin against leptospirosis and for the clearance of pathogens in a hamster model /

W. Zhang, N. Zhang, W. Wang [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2014. – V. 77. – P. 78–83.

485. Определение чувствительности к антибиотикам штаммов лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, выделенных в Украине / Е. П. Бернасовская, Е. В. Мельницкая, В. Н. Кондратенко [и др.] // *Лаб. диагност.* – 1999. – № 2. – С. 44–46.

486. Alexander A. D. Penicillins, cephalosporins, and tetracyclines in treatment of hamsters with fatal leptospirosis / A. D. Alexander, P. L. Rule // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1986. – V. 30, N 6. – P. 835–839.

487. Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin, ofloxacin, and doxycycline for treatment of experimental leptospirosis / J. Truccolo, F. Charavay, F. Merien, P. Perolat // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – V. 46, N 3. – P. 848–853.

488. Effect of timing and duration of azithromycin therapy of leptospirosis in a hamster model / J. E. Moon, R. G. Rivard, M. E. Griffith [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – V. 59, N 1. – P. 148–151.

489. Murray C. K. Determination of susceptibilities of 26 *Leptospira* sp. serovars to 24 antimicrobial agents by a broth microdilution technique / C. K. Murray, D. R. Hospenthal // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, N 10. – P. 4002–4005.

490. In vitro susceptibilities of *Leptospira* spp. and *Borrelia burgdorferi* isolates to amoxicillin, tilmicosin, and enrofloxacin / D. Kim, D. Kordick, T. Divers, Y. F. Chang // *J. Vet. Sci.* – 2006. – V. 7, N 4. – P. 355–359.

491. Thangkhiew I. Cefotaxime for therapy of acute leptospirosis / I. Thangkhiew // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – V. 31, N 10. – P. 1656.

492. Raptis L. Use of ceftriaxone in patients with severe leptospirosis / L. Raptis, G. Pappas, N. Akritidis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2006. – V. 28, N 3. – P. 259–261.

493. Карпов И. А. Случай эффективного лечения лептоспироза роцефином / И. А. Карпов, В. В. Щерба, П. Л. Новиков // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 1998. – № 4. – С. 58–59.

494. Иванов К. С. Применение пefлоксадина при лечении больных гнойными менингитами лептоспирозной этиологии / К. С. Иванов, О. И. Кошиль, В. В. Пилипенко // *Интенсивная терапия инфекционных больных : тез. докл. науч. конф.* – СПб, 1993. – С. 30–31.

495. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus / K. Phimda, S. Hoontrakul, C. Suttinont [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, N 9. – P. 3259–3263.

496. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis / G. Watt, M. L. Tuazon, E. Santuago [et al.] // *Lancet*. – 1988. – V. 1, N 8583. – P. 433–435.

497. Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial / E. Costa, A. A. Lopes, E. Sacramento [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2003. – V. 45, N 3. – P. 141–145.

498. Daher E. F. Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure / E. F. Daher, C. B. Nogueira // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2000. – V. 42, N 6. – P. 327–332.

499. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis / T. Panaphut, S. Domrongkitchaiporn, A. Vibhagool [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 36, N 12. – P. 1507–1513.

500. Лептоспироз: особенности диагностики и лечения / В. В. Лютов, В. Г. Алексеев, И. А. Козловский [и др.] // *Воен.-мед. журнал*. – 1994. – № 6. – С. 41–43.

501. In vitro and in vivo activity of first generation cephalosporins against *Leptospira* / B. M. Harris, P. J. Blatz, M. K. Hinkle [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2011. – V. 85, N 5. – P. 905–908.

502. Brett-Major D. M. Antibiotics for leptospirosis / D. M. Brett-Major, R. Coldren // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Feb 15; N 2:CD008264.

503. Терапевтическая эффективность лептоспирозного гамма-глобулина при водной лихорадке / А. А. Варфоломеева, К. С. Перова, Е. С. Станиславский [и др.] // *Лептоспирозы*. – М., 1962. – С. 142–149.

504. Тыналиева Т. А. Об эффективности лечения больных лептоспирозом специфическим гамма-глобулином / Т. А. Тыналиева // *Материалы краевой эпидемиологии*. – Фрунзе, 1972. – Т. XI, Ч. 1. – С. 122–123.

505. Агузарова М. Х. Применение специфического гамма-глобулина для лечения больных лептоспирозом / М. Х. Агузарова, А. А. Цебоева, Н. И. Румянцева, М. А. Мисикова // *Материалы симпозиума по лептоспирозу*. – М., 1975. – С. 41–42.

506. Барышев П. М. Лептоспироз / П. М. Барышев, Г. Н. Кареткина // *Руководство по инфекционным болезням* / под ред. В. И. Покровского и К. М. Лобана. – М.: Медицина, 1986. – С. 121–135.

507. Лобзин Ю. В. Клиника, диагностика и лечение лептоспироза / Ю. В. Лобзин, К. С. Иванов // *Воен.-мед. журн.* – 1998. – № 2. – С. 15–20.

508. Интенсивная терапия инфекционных болезней / Т. М. Зубик, К. В. Жданов, А. Ю. Ковеленов, А. И. Лешанков. – СПб : ЭЛБИ-СПб, 2010. – 304 с.

509. Бунин К. В. Возможности усовершенствования иммунологической диагностики лептоспирозов с учетом результатов анамнестических реакций / К. В. Бунин // Современные проблемы зоонозных инфекций. – М., 1981. – С. 144–145.

510. Interet des gammaglobulines intraveineuses a forte dose au cours d'une thrombopenie dans un cas de leptospirose / J. P. Routy, A. P. Blanc, R. Costello [et al.] // Presse Med. – 1988. – V. 17, N 1. – P. 37.

511. Immunomodulation in severe leptospirosis with multiple organ failure: plasma exchange, intravenous immunoglobulin or corticosteroids? / E. Meaudre, Y. Asencio, A. Montriciol [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2008. – V. 27, N 2. – P. 172–176.

512. Radosevich B. M. Viral safety of intravenous immunoglobulins G for therapeutic use / B. M. Radosevich // Transfus. Clin. Biol. – 1995. – V. 2, N 3. – P. 167–179.

513. Мартин Т. Д. Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина / Т. Д. Мартин // Терапевт. архив. – 1996. – № 10. – С. 83–88.

514. Dalakas M. C. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases / M. C. Dalakas // Ann. Intern. Med. – 1997. – V. 126, N 9. – P. 721–730.

515. Dwyer J. M. Manipulating the immune system with immune globulin / J. M. Dwyer // N. Engl. J. Med. – 1992. – V. 326, N 2. – P. 107–116.

516. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases / M. Ballou // Cancer. – 1991. – V. 68, N 6. – P. 1430–1436.

517. Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in the treatment of autoimmune disease / L. Mouthon, V. Hurez, M. Kazatchkine // Ann. Med. Interne (Paris). – 1993. – V. 144, N 8. – P. 506–513.

518. Duhem C. Side-effects of intravenous immune globulins / C. Duhem, M. A. Dicato, F. Ries // Clin. Exp. Immunol. – 1994. – V. 97, Suppl. 1. – P. 79–83.

519. Васильева Н. А. Імуноглобулін для внутрішньовенного введення: використання, механізм дії, ускладнення / Н. А. Васильева // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 42–47.

520. Застосування алогенного імуноглобуліну в комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз / М. А. Андрейчин, Н. Р. Юнка, Н. А. Васильєва, П. І. Лучанко // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 2. – С. 10–13.

521. Совершенствование иммунобиологических противолептоспирозных препаратов / Э. Я. Яговкин, Н. И. Костина, Б. Ф. Вачаев [и др.] // Журн. микробиол. – 1990. – № 2. – С. 47–50.

522. Назарчук Л. В. Антилептоспирозные антитела в сыворотке крови доноров / Л. В. Назарчук, Е. В. Мельницкая // Врачеб. дело. – 1989. – № 4. – С. 108–109.

523. Патент № 13292 (Україна). Спосіб відбору сировини для одержання антилептоспирозної плазми / Л. В. Назарчук, О. В. Мельницька, В. М. Кондратенко, О. О. Федоровська, Є. П. Бернасовська. – 1997. – Бюл. № 1.

524. Сурмашева О. В. Експериментальне вивчення нового імунопрепарату для лікування лептоспірозу – лептоспірозою плазми людини / О. В. Сурмашева, Є. П. Бернасовська, В. М. Кондратенко // Зб. наук. робіт до 100-річчя С. С. Дяченко. – К., 1998. – С. 43–45.

525. Деклараційний патент на винахід 44667 А. Україна, МПК А61К 39/395, 35/16. Спосіб отримання протилептоспирозного імуноглобуліну / М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, Н. Р. Юнка, П. І. Лучанко, Л. В. Назарчук. – № 98031331; заявл. 17.03.98; опубл. 15.02.02, Бюл. 2.

526. Деклараційний патент на винахід 44676 А. Україна, МПК А61К 39/395. Спосіб лікування хворих на лептоспіроз / М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва. – № 99052629; заявл. 12.05.99; опубл. 15.02.02, Бюл. 2.

527. Беляков Н. А. Энтеросорбция – механизмы лечебного действия / Н. А. Беляков, А. В. Соломенников, И. Н. Журавлева // Эффективная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 20–26.

528. Николаев В. Г. Энтеросгель / В. Г. Николаев. – К. : Богдана, 2010. – 159 с.

529. Андрейчин М. А. Бактериальные диареи / М. А. Андрейчин, О. Л. Ивахив. – К. : Здоров'я, 1998. – 412 с.

530. Використання ентеросорбентів у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції : метод. рек. / [М. А. Андрейчин, В. В. Гебеш, О. Л. Ивахив та ін.]. – Тернопіль, 1992. – 18 с.

531. Комплексное применение методов сорбционной детоксикации в терапии лептоспироза / А. Ф. Фролов, В. М. Плетнев, Л. С. Лепнартович [и др.] // Врачеб. дело. – 1986. – № 4. – С. 102–105.

532. Ентеросорбція в лікуванні хворих на лептоспіроз / Б. М. Дикий, Т. О. Нікіфорова, Л. В. Василик [та ін.] // Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю заснування КНДІЕІХ. – К., 1996. – С. 49.

533. Бабак О. Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Н. В. Харченко. – Харьков, 2005. – 455 с.

534. Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике. – Киев; Харьков; Луганск, 2003. – С. 44–51, 57–76, 103–119, 157–163, 169–179.

535. Скрипник І. М. Застосування глутаргину у комплексному лікуванні алкогольної хвороби печінки : метод. рек. / І. М. Скрипник, І. І. Дегтярєва, Г. В. Невоїт. – К., 2004. – 19 с.

536. Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л. Л. Громашевская // Лаборат. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.

537. Дранник Г. Н. Патогенетическое обоснование применения глутаргина при лечении больных с синдромом повышенной утомляемости / Г. Н. Дранник, В. М. Фролов // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 5. – С. 50–53.

538. Зузук Б. М. Уролесан – 30 лет успеха / Б. М. Зузук // Провизор. – 2004. – № 21. – С. 14–16.

539. Нейко Е. М. Применение уролесана и феникаберана в комплексном лечении хронических холециститов / Е. М. Нейко, Н. В. Скробач // Врачеб. дело. – 1985. – № 7. – С. 13–16.

540. Гресько І. В. Комплексне лікування хронічного пієлонефриту з використанням уролесану, біотичних доз хлориду кобальту та норваску : автореф. дис. ... канд. мед. наук / І. В. Гресько. – Івано-Франківськ, 1997. – 21 с.

541. Невоїт Г. В. Детоксикаційна функція печінки та стан антиоксидантної системи у хворих на хронічний токсичний гепатит: метаболічні механізми детоксикації та шляхи її фармакологічної корекції / Г. В. Невоїт // Ліки України. – 2003. – № 12. – С. 76–81.

542. Синглетно-киснева терапія. – 2000. – С. 8–9, 10–15, 18–19, 24, 26–29, 41.

543. Бабешко В. Г. Застосування СКТ при лікуванні захворювань крові / В. Г. Бабешко, К. М. Бруслова, О. Н. Джурина // Врачебная практика. – 1998. – № 4. – С. 50–54.

544. Нейко Є. М. Синглетно-киснева терапія в комплексному лікуванні бронхіальної астми / Є. М. Нейко, Р. М. Думка // Медици-

ская реабилитация, курортология и физиотерапия : тез. междунар. науч.-практ. конф. – Ялта, 1999. – С. 98–99.

545. Функції нейтрофілів у хворих з вторинним імунодефіцитним синдромом за умов дії синглетно-кисневої терапії / О. В. Ванівська, А. М. Гаврилюк, О. В. Цвенгрош [та ін.] // Імунологія та алергологія. – 1999. – № 3. – С. 1–3.

546. Van der Valk T. Singlet oxygen therapy: a manual / T. Van der Valk. – Goteborg : Polyvalk AB, 1996. – 18 p.

547. Скалыга И. М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза / И. М. Скалыга, В. М. Фролов. – Харьков, Луганск, 1994. – 154 с.

548. Niwattayakul K. Leptospiral acute renal failure: effects of dopamine and furosemide / K. Niwattayakul, V. Sitprija // Ren. Fail. – 2007. – V. 29, N 2. – P. 159–162.

549. Клініка, діагностика та лікування лептоспірозу : метод. рек. / М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, Р. М. Дегтярьова [та ін.]. – К., 2000. – 18 с.

550. Опыт использования артерио-венозной гемофильтрации при острой почечной недостаточности / Л. В. Новицкий, В. И. Гранкин, И. Л. Новосельцев, С. Е. Хорошилов // Интенсивные методы лечения в клинической практике : тез. докл. науч.-практ. конф., 19.12.96. – М., 1996. – С. 64.

551. Пономарев С. В. Острая почечная недостаточность при инфекционных заболеваниях / С. В. Пономарев, И. Л. Новосельцев, С. Е. Хорошилов // Интенсивные методы лечения в клинической практике : тез. докл. науч.-практ. конф., 19.12.96. – М., 1996. – С. 73.

552. Мельник Г. В. Гемокарбоперфузия в комплексном лечении больных лептоспирозом / Г. В. Мельник, О. В. Пискунов // Клиническая медицина. – 1998. – № 2. – С. 36–38.

553. Карабанов В. Р. Применение гемосорбции у больных лептоспирозом с выраженной тромбоцитопенией / В. Р. Карабанов, Г. Н. Виноградова, В. П. Галузинский // Врачеб. дело. – 1990. – № 7. – С. 114–116.

554. Асаулюк И. К. Гемосорбция в комплексном лечении больных лептоспирозом в стадии печеночно-почечной недостаточности / И. К. Асаулюк, О. К. Станиславский, А. Н. Бубнов // Клиническая медицина. – 1985. – № 4. – С. 114–117.

555. Опыт применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии больных лептоспирозом / Б. В. Стуков, Д. В. Попов, А. А. Шамаев [и др.] // Современные тех-

нологии диагностики и терапии инфекционных болезней : тез. докл. конф. (27–28.10.99). – СПб, 1999. – С. 90–91.

556. Городин В. Н. Лечение лептоспироза (обзор) / В. Н. Городин, В. В. Лебедев // Росс. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 45–50.

557. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration / T. Siritwanij, C. Suttinont, T. Tantawichien [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2005. – V. 10, N 1. – P. 1–6.

558. Renal involvement in leptospirosis – new insights into pathophysiology and treatment / T. B. Cerqueira, D. A. Athanzio, A. S. Spichler, A. C. Seguro // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2008. – V. 12, N 3. – P. 248–252.

559. Ефективність застосування гіпербаричної оксигенації в терапії гострої ниркової недостатності при лептоспірози / В. С. Подкопаєв, М. Г. Демченко, Л. Р. Корецька [та ін.] // Актуальні питання клінічної інфектології : матеріали V з'їзду інфекціоністів України (7–9.10.98). – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – С. 171–173.

560. К вопросу применения гипербарической оксигенации в клинике инфекционных болезней / В. Г. Ляшенко, М. М. Городецкий, Ю. В. Румянцев [и др.] // *Современные аспекты военной медицины : сб. науч. тр.* – К., 1998. – С. 265–267.

561. Лечение лептоспироза, осложненного тяжелой печеночно-почечной недостаточностью / Р. И. Новикова, В. П. Шано, Л. В. Логвиненко, Е. К. Шраменко // *Врачеб. дело.* – 1991. – № 1. – С. 81–84.

562. Potential benefit of plasma exchange in treatment of severe icteric leptospirosis complicated by acute renal failure / K. C. Tse, P. S. Yip, K. M. Hui [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2002. – V. 9, N 2. – P. 482–484.

563. Cerdas-Quesada C. Potential benefits of plasma exchange by apheresis on the treatment of severe Icteric Leptospirosis: case report and literature review / C. Cerdas-Quesada // *Transfus. Apher. Sci.* – 2011. – V. 45, N 2. – P. 191–194.

564. Successful treatment of pulmonary hemorrhage associated with leptospirosis and scrub typhus coinfection by early plasma exchange / Y. S. Chen, S. L. Cheng, H. C. Wang, P. C. Yang // *J. Formos Med. Assoc.* – 2007. – V. 106, Suppl 2. – S. 1–6.

565. Severe pulmonary haemorrhage accompanying hepatorenal failure in fulminant leptospirosis / B. Dursun, F. Bostan, M. Artac [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – V. 61, N 1. – P. 164–167.



566. Plasma exchange with immunosuppression in pulmonary alveolar haemorrhage due to leptospirosis / S. V. Trivedi, A. H. Vasava, L. C. Bhatia [et al.] // *Indian. J. Med. Res.* – 2010. – V. 131. – P. 429–433.

567. Мельник Г. В. Клиническая оценка метода реинфузии ультрафиолетом облученной аутокрови в комплексном лечении больных лептоспирозом / Г. В. Мельник, О. В. Пискунов // *Терапевт. архив.* – 1997. – № 11. – С. 30–32.

568. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review / C. Rodrigo, N. Lakshitha de Silva, R. Goonaratne [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – V. 108, N 12. – P. 743–750.

569. Severe *Leptospira interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae* infection with hepato-renal-pulmonary involvement treated with corticosteroids / M. H. Schulze, H. Raschel, H. J. Langen [et al.] // *Clin. Case Rep.* – 2014. – V. 2, N 5. – P. 191–196.

570. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis / S. V. Trivedi, R. K. Chavda, P. Z. Wadia [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2001. – V. 49. – P. 901–903.

571. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone / V. V. Shenoy, V. S. Nagar, A. A. Chowdhury [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – V. 82, N 971. – P. 602–606.

572. Xiao G. Experimental study of the effect of dexamethasone on pulmonary diffuse hemorrhage and energy metabolism of mitochondria in the liver of guinea pig infected with leptospirosis / G. Xiao, N. Huang // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 1999. – V. 30, N 4. – P. 424–427.

573. Murray C. K. Susceptibility of *Leptospira* serovars to anti-malarial agents / C. K. Murray, M. W. Ellis, D. R. Hospenthal // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2004. – V. 71, N 5. – P. 685–686.

574. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome caused by leptospire sepsis / J. M. Kahn, H. M. Muller, A. Kulier [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2006. – V. 102, N 5. – P. 1597–1598.

575. John T. J. The prevention and control of human leptospirosis / T. J. John // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 205–209.

576. Про заходи профілактики та оздоровлення тварин від лептоспірозу : інструкція № 5 від 15.03.1994 р. – К. : Міністерство сільськогосподарства і продовольства України, 1994.

577. Verma R. Whole-cell inactivated leptospirosis vaccine: future prospects / R. Verma, P. Khanna, S. Chawla // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – V. 9, N 4. – P. 763–765.

578. Wang Z. Leptospirosis vaccines / Z. Wang, L. Jin, A. Wegrzyn // *Microb. Cell Fact.* – 2007. – N 6. – P. 39.

579. Koizumi N. Leptospirosis vaccines: past, present, and future / N. Koizumi, H. Watanabe // *J. Postgrad. Med.* – 2005. – V. 51, N 3. – P. 210–214.

580. Leptospiral outer membrane proteins OmpL1 and LipL41 exhibit synergistic immunoprotection / D. A. Haake, M. K. Mazel, A. M. McCoy [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – V. 67, N 12. – P. 6572–6582.

581. Whole-genome analysis of *Leptospira interrogans* to identify potential vaccine candidates against leptospirosis / M. Gamberini, R. M. Gomez, M. V. Atzingen [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2005. – V. 244, N 2. – P. 305–313.

582. Immunoprotection of recombinant leptospiral immunoglobulin-like protein A against *Leptospira interrogans* serovar Pomona infection / R. U. Palaniappan, S. P. McDonough, T. J. Divers [et al.] // *Infect. Immun.* – 2006. – V. 74, N 3. – P. 1745–1750.

583. Protection against *Leptospira interrogans sensu lato* challenge by DNA immunization with the gene encoding hemolysin-associated protein 1 / C. Branger, B. Chatrenet, A. Gauvrit [et al.] // *Infect. Immun.* – 2005. – V. 73, N 7. – P. 4062–4069.

584. Настанова по застосуванню полівалентної вакцини проти лептоспірозу тварин від 15.03.99. – Міністерство аграрної політики України, Держдепартамент ветеринарної медицини.

585. A new tetravalent canine leptospirosis vaccine provides at least 12 months immunity against infection / H. L. Klaasen, M. van der Veen, D. Sutton, M. J. Molkenboer // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2014. – V. 158, N 1–2. – P. 26–29.

586. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов / под ред. С. Г. Дзагурова, Ф. Ф. Резепова. – М. : Медицина, 1975. – 224 с.

587. Оценка реактогенности и иммуногенной активности новой концентрированной инактивированной лептоспирозной вакцины / В. Н. Икоев, М. А. Горбунов, Б. Ф. Вахаев [и др.] // *Журн. микробиол.* – 1999. – № 4. – С. 39–43.

588. Reactogenicity and immunogenicity of Cuban trivalent inactivated vaccine against human leptospirosis in different vaccination schedules / R. M. Sanchez, A. P. Sierra, A. M. Obregon Fuentes [et al.] // *Rev. Cubana Med. Trop.* – 2002. – V. 54, N 1. – P. 37–43.

589. Efficacy and safety of a vaccine against human leptospirosis in Cuba / R. Martinez, A. Perez, C. Quinones Mdel [et al.] // *Rev. Panam Salud. Publica.* – 2004. – V. 15, N 4. – P. 249–255.

590. Antibiotics for treating leptospirosis / F. Guidugli, A. A. Castro, A. N. Atallah, M. G. Araújo // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Jan 20; (1):CD 001306.

591. Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: a non-randomized controlled trial / S. Chusri, E. B. McNeil, T. Hortiwakul [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2014. – V. 20, N 11. – P. 709–715.

592. Brett-Major D. M. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis / D. M. Brett-Major, R. J. Lipnick // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Jul 8; N 3:CD007342. doi: 10.1002/14651858.CD007342.pub2.

593. Роль дератизації в профілактиці лептоспірозу на прикладі ліквідації наслідків повеней в Закарпатській області / В. Ф. Марієвський, В. П. Маркович, М. М. Балко, І. М. Рогач // *Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я в Україні.* – 2007. – № 1. – С. 46–47.

Наукове видання

**Васильєва Наталя Аврумівна  
Андрейчин Михайло Антонович**

## **ЛЕПТОСПИРОЗ**

Монографія

Редагування і коректура	<i>Л. Т. Гайда</i>
Технічний редактор	<i>С. Т. Демчишин</i>
Дизайн обкладинки	<i>П. С. Кушик</i>
Комп'ютерне верстання	<i>І. Т. Петрикович</i>

Підп. до друку 06.09.2016. Формат 60×84/16.  
Папір офсет. № 1. Гарн. «JournalC». Друк офсет.  
Ум. друк. арк. 16,04. Обл.-вид. арк. 15,57.  
Тираж 300 пр. Зам. № 244.

Видавець і виготівник  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів  
видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.