

# Патогенетичні аспекти ураження легень при лептоспірозі: сучасний погляд

О.К. Дуда<sup>1</sup>, Р.О. Колесник<sup>1</sup>, В.В. Сидоренко<sup>2</sup>, В.О. Бойко<sup>1</sup>, І.О. Вовк<sup>1</sup>, П.В. Чегусов<sup>2</sup>, О.В. Марунчак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 4

Патогенез ураження легень при лептоспірозі залишається достеменно не з'ясованим. Існує три основні теорії розвитку патологічного процесу – токсин-опосередкована, механічна та імунна. Кожна з них має свої переваги та недоліки. На сучасному етапі вважається, що геморагічні прояви лептоспірозу у людей не являються результатом ДВЗ-синдрому. Диселектролітні порушення в альвеолярному просторі відіграють важливу роль в розвитку легеневої недостатності, а можливо, і легеневої кровотечі. Ураження легень завжди двобічне, не обмежується однією долею та має чітку тенденцію до локалізації у периферійних відділах. Ці особливості необхідно враховувати в діагностиці та лікуванні хворих на лептоспіроз.

**Ключові слова:** лептоспіроз, респіраторний дистрес-синдром, ДВЗ-синдром, набряк легень, легенева кровотеча.

**Актуальність.** Лептоспіроз – одне з найпоширеніших зоонозних захворювань, що реєструють більш ніж у 80 країнах світу, в тому числі і в Україні. Незважаючи на те що в структурі інфекційної патології лептоспірози займають далеко не перші позиції, фактична захворюваність значно (в десять і більше разів) більша за зареєстровану. Так, показник захворюваності в Білорусі складає 0,54 на 100 тис. населення, а протилептоспірози антитіла виявляють у 4,2% громадян республіки. Гіподіагностика підтверджується виявленням антитіл до лептоспіру у 9,6% хворих із лихоманкою неясного генезу [1].

Посилена увага до лептоспірозу пояснюється схильністю до важкого перебігу із розвитком поліорганної недостатності. Характерними є ураження органів детоксикації (нирки, печінка, легені, травний тракт і, можливо, шкіра), серцево-судинної, центральної і периферійної нервової систем. Нерідко у хворих розвиваються загрозливі для життя ускладнення: інфекційно-токсичний шок, набряк-набухання головного мозку, набряк легень, шлунково-кишкові та легеневі кровотечі, інфекційно-токсичний міокардит та інші.

Тяжкість перебігу захворювання зумовлює також можливість приєднання вторинної флори, що нерідко призводить до смерті хворого.

Частота ураження легень при лептоспірозі за різними даними складає від 20% до 70% і за останні роки постійно зростає. Якщо у кінці 80-х років минулого сторіччя кровохаркання було характерним для 3–25% хворих, а біль у грудях – для 10% [2–5], то на початку нинішнього століття респіраторні симптоми відзначають у 65% пацієнтів [6]. Зазвичай дихальна недостатність клінічно не проявляється. Рідко можуть відзначати ядуху, сухий кашель, акроціаноз. Аускультативна картина вирізняється різноманітністю і залежить від ступеня ураження легень. Фактори, що призводять до ураження легень при лептоспірозі представлені на мал. 1.

**Епідеміологія.** Втягування в патологічний процес легень характерне лише для неендемичних щодо лептоспірозу районів. Проспективне дослідження проводиться в Перу для виявлення лептоспірозу серед хворих із лихоманкою та жовтухою. Серед 321 хворого, у яких в крові були виявлені антилептоспірози антитіла у високих титрах, 189 були із міст і 132 – із сільської місцевості. Для останніх тяжкі легеневі прояви були не характерні. Серед міського населення у 7 (3,7%) хворих відзначалася виражена легенева недостатність (п'ять пацієнтів померли: четверо внаслідок легеневої кровотечі, один – респіраторного дистрес-синдрому (РДС) із поліорганною недостатністю) [7].

**Прогностичні фактори.** Виділяють декілька факторів, що можуть бути пов'язані із ураженням легень та тяжким прогнозом у хворих на лептоспіроз. Не відзначено чіткого корелятивного зв'язку із наявністю інфільтративних змін на рентгенограмі в поєднанні з ядухою та тяжкістю перебігу захворювання і смертністю. У тому ж дослідженні виявлено, що куріння є фактором ризику в розвитку уражень легень при лептоспірозі. Серед зав'язятих курців відзначали 66,7% смертельних випадків легеневої кровотечі. Припускають, що куріння може спричинювати посилення проникності



Мал. 1. Фактори, що призводять до ураження легень при лептоспірозі

капілярів легень та місцевої запальної відповіді і пошкодження альвеолярної базальної мембрани [6].

У проспективному дослідженні за участі 42 хворих на лептоспіроз та гостре ураження легень, яке потребувало штучної вентиляції легень, установили чітку кореляцію між легневими кровотечами та смертністю. Так, лише 19 (45%) пацієнтів вижили, а 23 (55%) померли (у тому числі двоє внаслідок приднання вторинної флори). Три незалежні змінні були пов'язані зі смертністю: гемодинамічні порушення, рівень креатиніну більше 265,2 мкмоль/л та рівень калію більше 4,0 ммоль/л у сироватці крові. На думку авторів, ці фактори можуть бути використані в прогнозуванні тяжкої легеневої патології та смертності при лептоспірозі [8].

**Патологічна анатомія.** При гістологічному дослідженні загальними проявами ураження легень при лептоспірозі є набряк та крововиливи. Хоча інфільтрація альвеолярного простору моноцитами та нейтрофілами відзначається в усіх випадках, виражені запальні зміни відсутні. Частими ознаками лептоспірозу є відкладення фібрину, проліферація фіброblastів та дифузні пошкодження альвеолоцитів. Лептоспіри локалізуються в міжальвеолярному просторі, фіксуються до ендотеліальних клітин капілярів, рідше – до альвеолоцитів [9].

При патологоанатомічному дослідженні 12 пацієнтів, що померли від лептоспірозу, легенева кровотеча ізольовано або в поєднанні із шлунково-кишковою була причиною смерті у 8 хворих. При світловій мікроскопії виявлені: набряк інтраальвеолярних перетинок; слабо виражений запальний інфільтрат з переважанням макрофагів, лімфоцитів та плазматичних клітин; гіпертрофія ендотеліоцитів судин та альвеолярні крововиливи. Імуногістохімічним методом лептоспірозний антиген (LAg) виявлено на поверхні та в цитоплазмі ендотеліоцитів. Кореляції між кількістю LAg та тяжкістю ураження легень не виявлено. Знаходження інтактних лептоспір та їхніх продуктів метаболізму дозволяє верифікувати діагноз специфічної пневмопатії. Відкладення фібрину спостерігалось на капілярних стінках, у просвіті та на поверхні альвеол, що характерно для дифузного альвеолярного пошкодження. Жодних ознак тромбозу чи ДВЗ-синдрому не було знайдено [10].

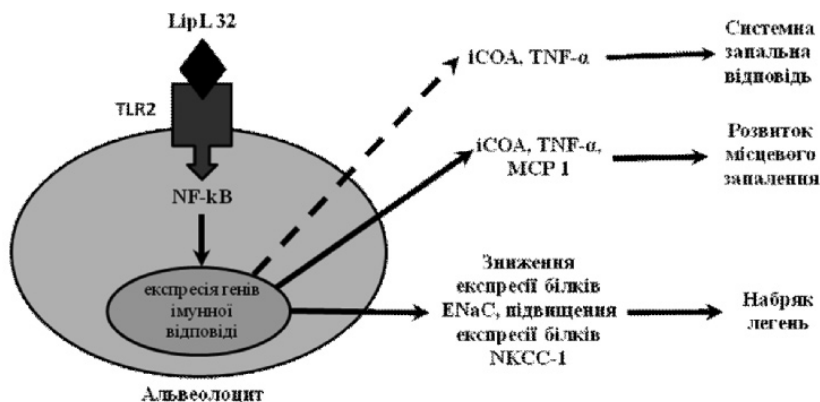
Електронна мікроскопія капілярів у зонах без крововиливів характеризувалася гіпертрофією ендотеліальних клітин із утворенням псевдоподій, піноцитозом та наявністю в цитоплазмі гігантських щільних тілець. Також були виявлені морфологічні зміни, що характерні для активації тромбоцитів, – ізольовані або агреговані тромбоцити знаходилися в просвіті капілярів прикріплені до ендотеліоцитів [10].

**Патогенез.** Патогенез ураження легень при лептоспірозі достеменно не з'ясований. Основними вважаються три теорії – токсин-опосередкована, механічна та імунна. Згідно з першою продукти метаболізму лептоспір та токсичні фактори утворюються позалегенево, переважно в печінці, і гематогенно потрапляють в альвеолярний простір [11]. Основна роль відводиться фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та індукційної синтази оксиду азоту (iCOA). У результаті циркуляції токсинів розвивається васкуліт, що і є причиною легневих кровотеч. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  в крові, тяжкістю перебігу захворювання та смертністю, ступенем ниркової і печінкової недостатності, втягненням у патологічний процес легень [12]. Підтвердженням цієї теорії служить той факт, що при гістологічному дослідженні лептоспіри в легеневій тканині знаходять рідко і в невеликій кількості. Колонізація ж мікроорганізмами характерна лише для печінки та нирок [10].

**Механічна теорія.** Поліорганність уражень при лептоспірозі зумовлена рухливістю лептоспір, які здатні проходити через клітини та базальні мембрани. Існує думка, що тяжкість органних уражень залежить не стільки від здатності збудника проникати крізь бар'єри, скільки від швидкості, з якою вони проходять крізь них. Висока швидкість спричинює значне поширення, неможливість адекватної відповіді з боку місцевих (органних) імунних систем та знаходження органів із оптимальними умовами для розмноження [13]. Така міграція лептоспір можлива аж до формування специфічної імунної відповіді. Як відомо, запальні зміни в органах і системах непропорційно слабкі по відношенню до порушення функції. Тому було зроблено припущення, що лептоспіри використовують спеціальні фактори, аби ослабити відповідь макроорганізму на проникнення патогену [14].

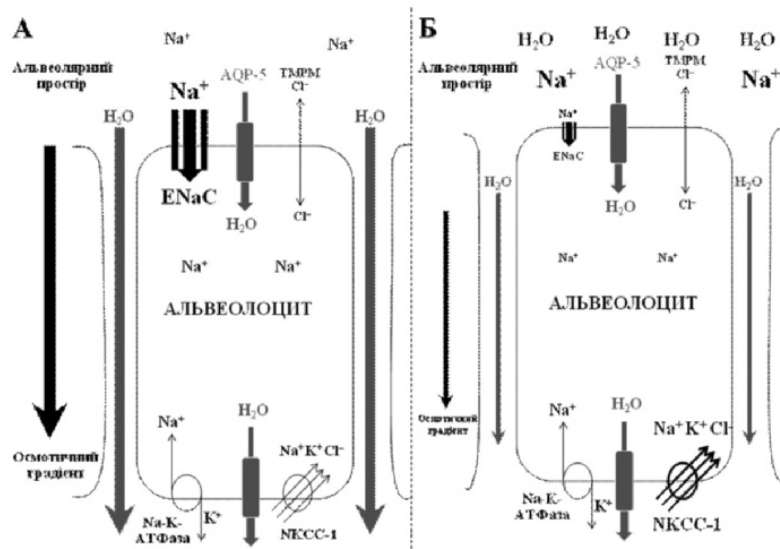
Лептоспіри можуть прикріплюватися до альвеолоцитів та ендотеліоцитів судин, ініціюючи таким чином їхнє ушкодження. Основними факторами патогенності є мембранні гліко- та ліпопротеїни, гемолізину та ліпополісахариди. Останні можуть безпосередньо активувати ендотеліальні клітини з розвитком місцевого запалення [15]. Роль глікопротеїнів та ліпополісахаридів у патологічному процесі достеменно не вивчена. Найбільш важливим у розвитку інфекційного процесу є ліпопротеїн лептоспір 32 (Lip-32). Він впливає безпосередньо на альвеолоцити, значно підсилюючи експресію генів імунної відповіді та прозапальних білків iCOA, блок хемотаксису моноцитів 1 типу (MCP 1), TNF- $\alpha$  (мал. 2) [16].

Експериментально встановлено, що внаслідок активації NF- $\kappa$ B знижується експресія білків каналів транспортування натрію (ENaC) та підвищується експресія білків натрій-



**Мал. 2.** Шляхи розвитку патологічного процесу при лептоспірозі внаслідок активації Toll-подібних рецепторів другого типу альвеолоцитів (Daher de Francesco, 2010, адаптована авторами):

LipL 32 – лептоспірозний ліпопротеїн 32; TLR2 – Toll-подібний рецептор другого типу; NF- $\kappa$ B – ядерний фактор «каппа-бі»; iCOA – індукційна синтаза оксиду азоту; – TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ; MCP 1 – блокхемотаксису моноцитів першого типу; ENaC – епітеліальний натрієвий канал; NKCC-1 – натрієво-калієво-хлорний контранспортер



Мал. 3. Порівняльна схема роботи транспортних насосів в нормі (А) та при лептоспірозі (Б) (L. Andrade, 2007):

AQP-5 – аквапорин п'ятого типу; TMPM – трансмембранний регулятор муковісцидозу; ENaC – канал транспортування натрію; NKCC-1 – натрієво-калієво-хлорний котранспортер.

**А:** нормальна активність Na-R-АТФази створює осмотичний тиск, що сприяє входу натрію через ENaC. Внаслідок цього відбувається безперервний транспорт натрію із альвеолярного простору в альвеолоцит. Незважаючи на присутність AQP-5 як на апікальній, так і на базальній мембранах альвеолоцита, осмотичний градієнт між альвеолярним та інтерстиційним просторами забезпечує рух води через міжклітинний простір. NKCC-1 регулює баланс електролітів і, як наслідок, води в альвеолоциті.

**Б:** при лептоспірозі надходження натрію в альвеолоцити знижується (внаслідок зниження експресії білків ENaC). Разом з тим посилюється надходження натрію із інтерстиційного простору в клітину (внаслідок надмірної експресії білків NKCC-1). Результатом таких змін є блок виходу натрію і води із альвеолярного в судинний простір

калієво-хлорного котранспортного комплексу першого типу (NKCC-1). При цьому експресія аквапорину п'ятого типу (AQP-5) та білків натрій-калієвої-АТФази при лептоспірозі не порушується (мал. 3). Такі порушення призводять до дисбалансу електролітів, зниження осмотичного градієнта, накопичення води в альвеолярному просторі і, як наслідок, зниженню вентиляційної спроможності легень та піддатливості альвеолоцитів до пошкоджень (мал. 3) [17].

Останнім часом за допомогою генного секвестрування була визначена велика кількість генів лептоспір, що потенційно можуть відігравати роль в патогенезі захворювання [18]. Ці гени кодують такі білки-ферменти:

- 1) протеази та колагенази – беруть участь в пошкодженні ендотелію судин;
- 2) ферменти системи гемостазу – тромбоцитарний фактор активації ацетилгідролази та тип А фактора фон Віллебранда;
- 3) ферменти, роль яких в патогенезі захворювання ще не до кінця з'ясована, – параоксаназа.

Автори дослідження вважають, що поєднання протеаз та ферментів системи гемостазу відіграє важливу роль в генезі геморагічних ускладнень при лептоспірозі [18].

**Імунна теорія.** У бразильському дослідженні не було виявлено жодних кореляційних зв'язків між рівнем ранніх антитіл (специфічні IgM та IgA) і тяжкістю або розвитком пневмопатій. Лише серед пацієнтів із титром IgG вище 400 легеневої кровотечі розвивалися частіше, а ниркова недостатність була більш вираженою та тривалішою [19].

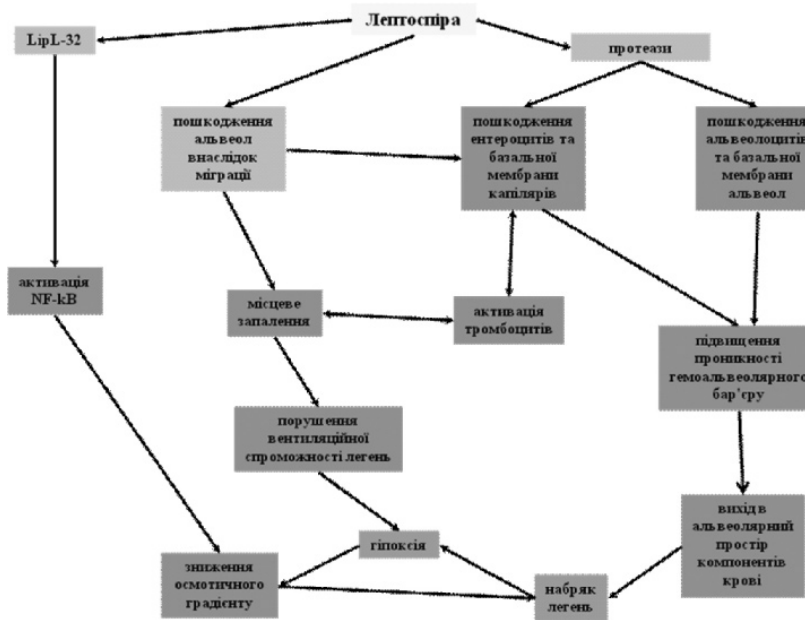
У нещодавно опублікованому описі клінічного випадку повідомляється про легеневу кровотечу у хворого на лептоспіроз, що призвела до смерті. Здоровий 41-річний чоловік звернувся в лікарню на четвертий день захворювання зі скаргами на міалгію, сухий кашель та підвищення температури тіла. Рентгенографія органів грудної клітки не виявила відхилень від норми під час госпіталізації. Через декілька годин у хворого розвинулася гостра дихальна недостатність. Під час

інтубації із трубки виділялася кров'яниста рідина. Повторне рентгенологічне дослідження виявило дрібні вогнища в усіх відділах легень. Біологічну смерть задокументовано через 16 год після підключення хворого до апарату штучної вентиляції легень. На розтині виявлено дифузну легеневу кровотечу, міокардит, інтерстиційний нефрит та гепатит. У легеневій та нирковій тканині знайдені лептоспіри. Імуногістохімічне дослідження виявило підвищену концентрацію іСОА в макрофагах. За допомогою імунофлуоресцентного методу виявлені імуноглобуліни в альвеолярній перетинці та альвеолярному просторі. На думку авторів дослідження, даний випадок свідчить, що дифузне геморагічне альвеолярне пошкодження із некурабельним інфекційно-токсичним шоком пов'язані з відкладенням імуноглобуліну та підвищеною продукцією іСОА [20]. На жаль, в опис відсутні дані про якісний склад імуноглобулінів, ступінь пошкодження альвеолоцитів та легневих каплярів, призначену «стартову» терапію. Тому висновок авторів є доволі сумнівним.

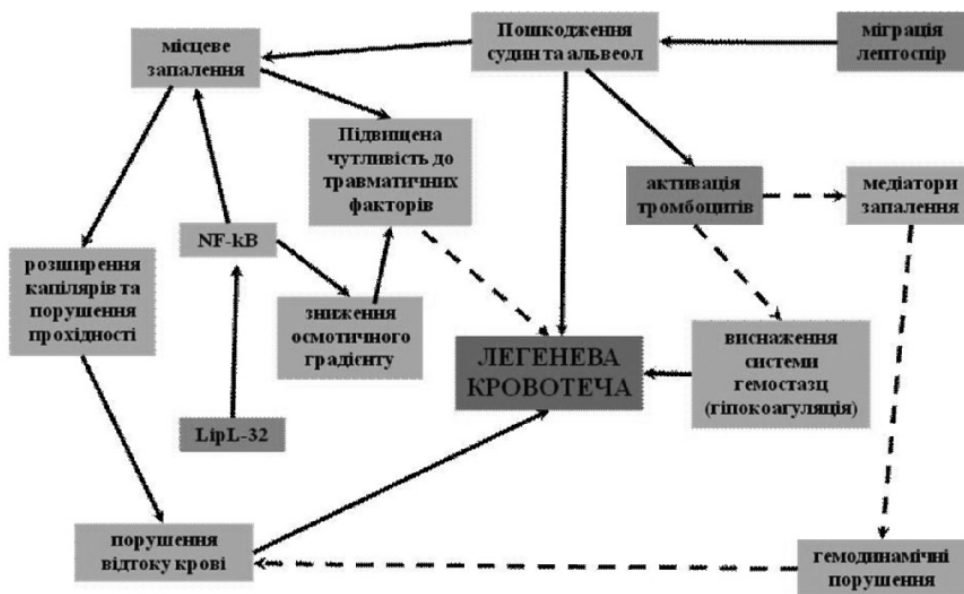
У декількох експериментальних дослідженнях були розглянуті імунологічні аспекти лептоспірозу. У морських свинках знайдені відкладення IgG, IgA та C3 у альвеолярній базальній мембрані [21]. Пригнічення CD4- та CD8-лімфоцитів у мишей спричинило більш обширні крововиливи в легені, які були пов'язані з васкулітом. Більш тяжке ураження легеневої тканини супроводжувалося глибокими порушеннями у нирках (гострим тубулярним некрозом) [22]. Ці дані свідчать про роль імунопатологічних реакцій у патогенезі лептоспірозу серед тварин.

Однак слід зауважити, що у лабораторних тварин специфічні IgG починають визначати вже на третій день після зараження. У людей імунна фаза захворювання розпочинається з третього тижня. Ці факти ще раз підтверджують різницю в імунологічній відповіді серед різних біологічних видів.

**ДВЗ-синдром.** Питання розвитку ДВЗ-синдрому при лептоспірозі є дискусійним. У двох експериментальних



Мал. 4. Патогенез набряку легень та гіпоксії при лептоспірозі



Мал. 5. Патогенез легеневої кровотечі при лептоспірозі

дослідженнях, що проводилися на морських свинках, було встановлено розвиток даної коагулопатії. Підтвердженням цьому служили підвищення кількості протромбіну, зниження рівня фібриногену та пришвидшення протромбопластичного часу на фоні виснаження тромбоцитарної ланки гемостазу [23]. В іншому ж дослідженні під час розвитку легеневої кровотечі жодних ознак ДВЗ не було виявлено [24]. На сьогодні вважають, що геморагічні прояви лептоспірозу у людей не є проявом ДВЗ-синдрому [10].

**Гемодинамічні порушення.** Дослідження, що було проведене в Таїланді серед пацієнтів із важкими формами лептоспірозу, виявило три моделі гемодинамічних порушень. Перша модель спостерігалася у 60% хворих та характеризувалася збільшенням серцевого викиду, тахікардією та зниженням системного судинного опору. Клінічно такі зміни проявлялися інфекційно-токсичним шоком, що розвивався внаслідок дії медіаторів запалення (цитокіни, іСОА та ін.). Друга модель (20% випадків) характеризувалася нормаль-

ними серцевим викидом та системним судинним опором при підвищеному легеневому судинному супротиві. Автори припускають, що підвищення легеневого судинного опору пов'язане із периваскулярним набряком та гуморальними факторами (лейкотрієни та тромбоксан А2). При третій моделі відзначали підвищений системний судинний опір, нормальний легеневий судинний супротив та відносно зниження серцевого викиду. Такі зміни клінічно проявлялися інфекційно-токсичним міокардитом, що характерний для найбільш тяжкого перебігу лептоспірозу [25].

**Дискусія.** Ураховуючи вищевикладене, патогенез уражень легеневої тканини при лептоспірозі вирізняється дискутабельністю та багатофакторністю. Деякі ланки патологічного процесу вивчити в експерименті на тваринах не вдається через невідповідність перебігу серед представників різних біологічних видів. Підсумовуючи розділ, наводимо найбільш вірогідні схеми розвитку набряку легень та легеневої кровотечі при лептоспірозі (мал. 4–5).

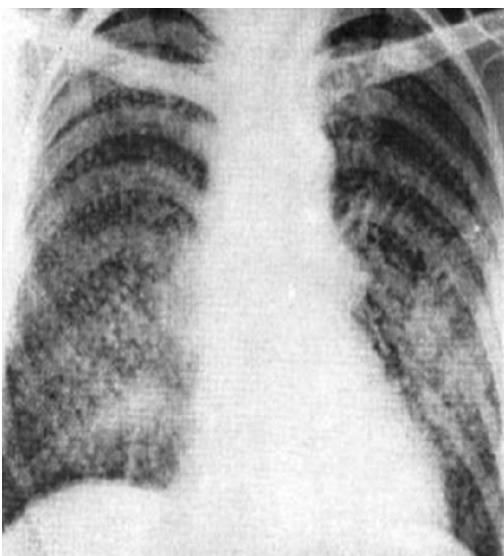




Мал. 6. Пневмония при лептоспірозі



Мал. 7. Дрібні інфільтративні вогнища в легенях при лептоспірозі



Мал. 8. Зливні вогнища консолідації в легенях при лептоспірозі



Мал. 9. Гострий РДС при лептоспірозі

**Рентгенологічна картина** при лептоспірозі характеризується наявністю невеликих дифузних затемнень, що можуть зливатися в більш великі області консолідації. Рідко можливий розвиток лептоспірозої пневмонії (мал. 6). Виділяють три моделі рентгенологічних змін [26]:

1. Дрібні інфільтративні вогнища (мал. 7).
2. Вогнища зливної консолідації (мал. 8).
3. Дифузні, із низькою щільністю вогнища (РДС – мал. 9).

Ураження легень при лептоспірозі завжди двобічне, не обмежується однією долею та має чітку тенденцію до ураження периферійних відділів.

Результати комп'ютерної томографії легень не виявили особливих відмінностей порівняно із рентгенографією. У рідкісних випадках були знайдені незначний плевральний выпіт та вогнища крововиливів [27].

Найбільшу інформативність рентгенологічні дослідження мають на 4–6-у добу від початку захворювання [26], що в більшості випадків співпадає із госпіталізацією хворого в стаціонар. Рентгенологічна картина будь-якої пневмопатії, починаючи з 14-го дня захворювання, повинна розцінювати-

ся як вторинна (внаслідок приєднання внутрішньолікарняної інфекції). Лептоспірозої пневмопатії при адекватному лікуванні рентгенологічно швидко регресують. У контролі вже на 4–7-й день від початку терапії жодних змін не відзначають.

#### ВИСНОВКИ

1. За останні роки відзначають збільшення частоти уражень легень при лептоспірозі.
2. Куріння є фактором ризику в розвитку уражень легень при лептоспірозі.
3. Тяжкість ураження легень не залежить від кількості лептоспір у легеневої тканині.
4. Дисбаланс електролітів в альвеолярному просторі є основним фактором у розвитку набряку легень, а можливо, і легеневої кровотечі, при лептоспірозі.
5. Геморагічні прояви лептоспірозу у людей не є проявом ДВЗ-синдрому.
6. Найбільшу інформативність рентгенологічні дослідження органів грудної клітки мають на 4–6-у добу від початку захворювання.

**Патогенетические аспекты поражения легких при лептоспирозе: современный взгляд****А.К. Дуда, Р.А. Колесник, В.В. Сидоренко, В.А. Бойко, И.Е. Вовк, П.В. Чегусов, О.В. Марунчак**

Патогенез поражения легких при лептоспирозе остается выясненным не до конца. Существуют три основные теории развития патологического процесса – токсин-опосредованная, механическая и иммунная. Каждая из них имеет свои недостатки и достоинства. На современном этапе считается, что геморрагические проявления лептоспироза у людей не являются проявлениями ДВС-синдрома. Дисэлектrolитные нарушения в альвеолярном пространстве играют важную роль в развитии дыхательной недостаточности, а возможно, и легочных кровотечений. Поражение легких всегда двустороннее, не ограничено одной долей и имеет четкую тенденцию к локализации в периферических отделах. Эти особенности необходимо учитывать в диагностике и лечении больных лептоспирозом.

**Ключевые слова:** лептоспироз, респираторный дистресс-синдром, ДВС-синдром, отек легких, легочное кровотечение.

**Pathogenetic aspects of lung disease leptospirosis: a modern view****A.K. Duda, R.A. Kolesnik, V.V. Sidorenko, V.A. Boyko, I.E. Vovk, P.V. Chegusov, O.V. Marunchak**

Pathogenesis of lung disease leptospirosis is not fully elucidated. There are three main theories of the pathological process - toxin mediated, mechanical and immune. Each of them has its advantages and disadvantages. At the present stage it is believed that haemorrhagic manifestations of leptospirosis in humans are not manifestations of DIC. Diselectrolitnye violations in the alveolar space play an important role in the development of respiratory failure, and possibly pulmonary hemorrhage. Pulmonary disease is always bilateral, not limited to a single share, and has a clear tendency to localize in the peripheral regions. These features should be considered in the diagnosis and treatment of patients with leptospirosis.

**Key words:** leptospirosis, respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, pulmonary edema, pulmonary hemorrhage.

**Сведения об авторах**

**Дуда Александр Константинович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: duda-doc@yandex.ru

**Колесник Роман Александрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: big-papa@ukr.net

**Сидоренко Виктор Владимирович** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17. E-mail: kmk14@health.kiev.ua

**Бойко Валентина Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Вовк Ирина Емельяновна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Чегусов Петр Владимирович** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

**Марунчак Ольга Владимировна** – Киевская городская клиническая больница № 4, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Лисенко И.В. Оценка диагностической эффективности клинических и лабораторных методов диагностики при лептоспирозе: Автореф. ... дис. канд. мед. наук – Ростов-на-Дону, 2006. – 22 с.
- Zaki S.R., Shieh W.J. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary hemorrhage, Nicaragua, 1995. The Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua // *Lancet*. – 1996. – № 347. – P. 535–538.
- Yersin C., Bovet P., Merien F., et al. Pulmonary hemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. – 2000. – № 94. – P. 71–76.
- Divate S.A., Chaturvedi R., Jadhav N.N., Vaideeswar P. Leptospirosis associated with diffuse alveolar hemorrhage // *J Postgrad Med*. – 2002. – № 48. – P. 131–132.
- Vijayachari P., Sehgal S.C., Goris M.G., et al. Leptospira interrogans serovar Valbuzzi: a cause of severe pulmonary hemorrhages in the Andaman Islands // *J Med Microbiol*. – 2003. – № 52. – P. 913–918.
- Martinez Garcia M.A., de Diego Damia A., Menendez Villanueva R., Lopez Hontagas J.L. Pulmonary involvement in leptospirosis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2000. – № 19. – P. 471–474.
- Seguro E.R., Ganoza C.A., Campos K., et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden // *Clin Infect Dis*. – 2005. – № 40. – P. 343–351.
- Marotto P.C., Nascimento C.M., Eluf-Neto J., et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome and factors associated with mortality // *Clin Infect Dis*. – 1999. – № 29. – P. 1561–1563.
- Luks A.M., Lakshminarayanan S., Hirschmann J.V. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review // *Chest*. – 2003. – № 123. – P. 639–643.
- Nicodemo A.C., Duarte M.J., Alves V.A., et al. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia // *Am J Trop Med Hyg*. – 1997. – № 56. – P. 181–187.
- Bharti A.R., Nally J.E., Ricaldi J.N., et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance // *Lancet Infect Dis*. – 2003. – № 3. – P. 757–771.
- Carvalho C.R.R., Bethlem E.P. Pulmonary complications of leptospirosis. // *Clin Chest Med*. – 2002. – № 23. – P. 469–478.
- Barocchi M.A., Ko A.I., Reis M.G., et al. Rapid translocation of polarized MDCK cell monolayers by Leptospira interrogans, an invasive but nonintracellular pathogen // *Infect Immun*. – 2002. – № 70. – P. 6926–6932.
- Cullen P.A., Haake D.A., Adler B. Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes // *FEMS Microbiol Rev*. – 2004. – № 28. – P. 291–318.
- De-Souza L., Koury M.C. Chemical and biological properties of endotoxin from Leptospira interrogans serovars canicola and icterohaemorrhagiae // *Braz J Med Biol Res*. – 1992. – № 25. – P. 467–475.
- Daher E. de F., de Abreu K.L., da Silva Junior G.B. Leptospirosis-associated acute kidney injury // *J Bras Nefrol*. – 2010. – № 32 (4). – P. 400–407.
- Andrade L, Rodrigues A.C., Sanches T.R.C., Souza R.B., Seguro A.C. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2007. – № 292. – P. 586–592.
- Nascimento A.L., Ko A.I., Martins E.A., et al. Comparative genomics of two Leptospira interrogans serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis // *J Bacteriol*. – 2004. – № 186. – P. 2164–2172.
- Abdulkader R.C., Daher E.F., Camargo E.D., et al. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. – 2002. – № 44. – P. 79–83.
- Yano Y., Takise A., Suzuki K., Shiina K., Kawata T., Horie T., Itou H. Case report; a case of leptospirosis with alveolar hemorrhage // *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. – 2012. – № 101 (10). – P. 2961–2963.
- Nally J.E., Chantranuwat C., Wu X.Y., et al. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis // *Am J Pathol*. – 2004. – № 164. – P. 1115–1127.
- Pereira M.M., Andrade J., Marchevsky R.S., Ribeiro dos Santos R. Morphological characterization of lung and kidney lesions in C3H/HeJ mice infected with Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae: defect of CD4+ and CD8+ T-cells are prognosticators of the disease progression // *Exp Toxicol Pathol*. – 1998. – № 50. – P. 191–198.
- Higgins R., Cousineau G. The pathogenesis of leptospirosis. Hemorrhages in experimental leptospirosis in guinea pigs. // *Can J Comp Med*. – 1977. – № 41. – P. 174–181.
- Silva J.J., Netto B.A., Lilebaum W., et al. The hemorrhagic syndrome of leptospirosis: an experimental study in guinea pigs // *Rev Soc Bras Med Trop*. – 1995. – № 28. – P. 169–177.
- Siriwanij T., Suttinont C., Tantawichien T., Chusil S., Kanjanabuch T., Sitprijia V. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration // *Nephrology*. – 2005. – № 10 (1). – P. 1–6.
- Im J.G., Yeon K.M., Han M.C., et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients // *Am J Roentgenol*. – 1989. – № 152. – P. 955–959.
- Marchiori E., Muller N.L. Leptospirosis of the lung: high-resolution computed tomography findings in five patients // *J Thorac Imaging*. – 2002. – № 17. – P. 151–153.

Статья поступила в редакцию 20.10.2013