

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

---

*На правах рукописи*

УДК 616.98:579.834.115]-06-08

ГОРОДИН Владимир Николаевич

**СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ПРИ ИКТЕРОГЕМОМОРРАГИЧЕСКОМ ЛЕПТОСПИРОЗЕ**

14.00.10 - Инфекционные болезни  
14.00.37 - Анестезиология и реаниматология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 1998

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В КУБАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

д.м.н. В.В. Лебедев

д.м.н., профессор И.Б. Заболотских

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук,

профессор А.К. Токмолаев

Доктор медицинских наук,

профессор Н.Е. Буров

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Российский государственный медицинский университет

им. Н.И. Пирогова

Защита диссертации состоится "\_\_\_\_" декабря 1998г. в 10 часов на заседании Диссертационного Совета Д.074.04.02 Российской медицинской академии последипломного образования по адресу: г. Москва, Баррикадная ул., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РМАПО (г. Москва, ул. Беломорская, 19)

Автореферат разослан "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Погорельская

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Лептоспироз – один из самых распространенных природноочаговых зоонозов, характеризующийся тяжелым течением, высокой летальностью и приводящий к значительному экономическому и социальному ущербу во многих странах мира [Федоров Ю.М., Горшенко В.В., 1990; Лебедев В.В., 1996; Bernard W., 1993]. Заболевание регистрируется на 58 из 89 административных территорий Российской Федерации. В Краснодарском крае высокая заболеваемость (8,1 - 29,6 на 100 тыс. населения) обусловлена напряженностью эпизоотического процесса среди носителей лептоспир, ландшафтно-климатическими факторами и развитием рисосеяния на Кубани. По этиологической структуре в регионе преобладает иктерогеморрагический лептоспироз.

В настоящее время установлено, что заболевание, вызванное серогруппой *Icterohaemorrhagiae*, протекает наиболее тяжело с более частым поражением почек, печени, легких, сердечно-сосудистой, нервной и других систем [Кривулис Д.В., 1990; Лебедев В.В., 1996; Seguljev Z., 1994]. Высокий уровень эндотоксикоза при тяжелом течении заболевания, частота развития критических состояний, нередкое их сочетание приводят к развитию полиорганной недостаточности. Несостоятельность лечения тяжелых больных с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) приводит к высокой летальности, которая в зависимости от числа пораженных органов, составляет от 40 до 100 % [Цыбуляк Г.Н., Самохвалов И.М., 1992; Яковлева И.И., Тимохов В.С., 1996; Frey D.E. et al., 1980; Wiecek A. et al., 1994; Biegel E., Mortensen N., 1995; Levin J.H. et al., 1996].

Нарушения функций органов и систем, их взаимосвязь с уровнем эндогенной интоксикации при развитии полиорганной недостаточности являются малоизученными, а существующая терапевтическая тактика, направленная на предотвращение этой недостаточности часто малоэффективной [Марусанов В.Е., 1992; Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В., 1995; Zimmetman J.E. et al., 1996; Kellum J.A., Decker J.M., 1996; Michie H.R., 1996]. Перечисленные обстоятельства определяют необходимость поиска новых подходов к ранней диагностике критических состояний и лечебной тактике при этом заболевании.

Цель исследования:

Снижение летальности больных лептоспирозом путем совершенствования диагностики синдрома полиорганной недостаточности и комплексной патогенетической терапии с применением эфферентных методов лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить клинику и диагностику иктерогеморрагического лептоспироза.
2. Определить информативность и прогностическую значимость применяемых клинико-

лабораторных и инструментальных методов исследования у больных лептоспирозом с различными формами течения и тяжести заболевания.

3. Изучить клинико-лабораторные показатели уровня эндогенной интоксикации, в том числе связывающую способность альбумина сыворотки крови, и содержание метгемоглобина у больных лептоспирозом в динамике заболевания.
4. На основании изученных клинико-лабораторных показателей разработать классификацию стадий эндогенной интоксикации при лептоспирозе.
5. Определить клиническую эффективность применения в комплексной терапии лептоспироза ингибитора биосинтеза простагландинов индометацина.
6. Оценить эффективность применяемых методов эфферентной терапии у больных лептоспирозом.

**Научная новизна работы.** Впервые для оценки уровня эндогенной интоксикации при лептоспирозе использованы показатели связывающей способности альбумина сыворотки крови и содержание метгемоглобина в крови; предложена клинико-лабораторная классификация стадий эндогенной интоксикации у больных лептоспирозом, предложены прогностические критерии тяжести течения заболевания. В комплексной патогенетической терапии лептоспироза применен ингибитор биосинтеза простагландинов индометацин и установлена его клиническая эффективность. Дана оценка эффективности комплексной патогенетической терапии лептоспироза с использованием эфферентных методов детоксикации и гемокоррекции.

**Практическая значимость работы.** Дана характеристика современного клинического течения тяжелых форм иктерогеморрагического лептоспироза, как системного генерализованного заболевания. Для различных периодов заболевания определены характерные клинические симптомы и лабораторные показатели, что необходимо как для диагностики, прогнозирования тяжести течения заболевания, развития полиорганной недостаточности, так и коррекции проводимой терапии. Показана возможность использования показателей связывающей способности альбумина сыворотки крови, содержания метгемоглобина, других лабораторных показателей (ЛИИ, КПИ, ГПИ, мочевого кислоты, активности КФК, ЛДГ, ГТПП, НСТ-теста, содержания ЦИК) для оценки тяжести состояния больных. На основе изученных клинико-лабораторных показателей дана характеристика стадий эндогенной интоксикации. Оценена клиническая эффективность применения индометацина при лечении лептоспироза. Проанализированы результаты комплексной интенсивной терапии с применением эфферентных методов детоксикации и гемокоррекции при тяжелом течении заболевания.

### *Основные положения, выносимые на защиту*

- ♦ Современное течение иктерогеморрагического лептоспироза характеризуется преимущественно тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности.
- ♦ В основе формирования полиорганной недостаточности при лептоспирозе лежит высокий уровень эндогенной интоксикации и развитие инфекционно-токсического шока.
- ♦ В качестве интегральных маркеров синдрома эндогенной интоксикации при лептоспирозе можно использовать эффективную концентрацию альбумина сыворотки крови, относительное содержание метгемоглобина крови, кровяные показатели интоксикации (ЛИИ, ККП, ГПИ), пул средних молекул, содержание креатинина, мочевины, мочевого кислоты, активность ферментов - КФК, ГТПП, ЛДГ в сыворотке крови, а также цитохимические и иммунологические показатели (активность щелочной фосфатазы и миелопероксидазы нейтрофильных лейкоцитов, НСТ-тест, содержание ЦИК).
- ♦ Использование эфферентных методов детоксикации и гемокоррекции при тяжелых формах лептоспироза с развитием полиорганной недостаточности патогенетически обосновано и клинически эффективно.

**Внедрение результатов работы.** Результаты диссертационной работы внедрены в клиниках Кубанской государственной медицинской академии, используются в городской инфекционной больнице Краснодара и других инфекционных стационарах (отделениях) Краснодарского края. Отдельные положения диссертации включены в лекции и практические занятия для студентов, интернов и курсантов факультета последипломной подготовки врачей в КГМА. Результаты исследования вошли в информационное письмо для практических врачей Краснодарского края "Иктерогеморрагический лептоспироз" (Краснодар, 1993).

**Апробация диссертационного материала.** Основные положения работы доложены на III Всероссийском съезде инфекционистов (Смоленск, 1989), заседаниях Краснодарского краевого научного общества инфекционистов (Краснодар, 1990 - 1992), научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционной патологии" (Иркутск, 1992), II Международном симпозиуме врачей "Традиционные и нетрадиционные методы реабилитации больных" (Анапа, 1994), Ассоциации инфекционистов Кубани (Краснодар, 1996 - 1998), юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней (Санкт-Петербург, 1996), Всероссийской конференции инфекционистов (Волгоград, 1996), 3-й Российско-итальянской конференции по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 1998).

Статистическая и математическая обработка материала проводилась на персональном компьютере IBM PC AT по стандартной методике.

Клинико-биохимические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГИБ г.Краснодара, цитохимические исследования и определение содержания мет-гемоглобина крови - на кафедре инфекционных болезней КГМА, иммунологические - в лаборатории краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, сотрудникам которых я приношу свою глубокую благодарность.

#### Результаты собственных исследований

Для характеристики частоты развития критических состояний и основных нарушений гомеостаза при иктерогеморрагическом лептоспирозе 350 больных были распределены на 3 группы в зависимости от тяжести состояния: первая - больные со среднетяжелым течением заболевания (70), вторая - с тяжелым течением и благоприятными исходами (155), третья - с тяжелым течением и летальными исходами (125). Для характеристики синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) использовались две последние группы больных. СПОН диагностировался при одномоментном поражении 3-х и более органов и систем. У 170 (60,7%) из 280 больных с тяжелым течением лептоспироза отмечалась недостаточность 3-5 органов и систем. Во второй группе развитие СПОН отмечалось у 45 (29%), в третьей - у 125 (100%) больных. С возрастанием количества органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, возрастало число летальных исходов. При поражении 3-х органов и систем летальность составляла 9,8 %, 4-х - 71,4 %, 5-и - 97,9 %, более 5-и органов и систем - 100 % ( $Q=1,0$ ).

У больных с тяжелым течением лептоспироза наиболее часто развивались следующие критические состояния: инфекционно-токсический шок (73,6%), острая почечно-печеночная недостаточность (81,1%), ДВС-синдром (74,6%), токсическая энцефалопатия (71,8%), РДСВ (63,9%), инфекционно-токсический миокардит (8,9%).

Клиническое наблюдение за больными иктерогеморрагическим лептоспирозом в начальном периоде заболевания выявило в 96,5% случаев острое начало заболевания. Ведущим клинико-патогенетическим синдромом был синдром интоксикации: лихорадка (100%), выраженная общая слабость (94,9%), головная боль (90,2%), боли в мышцах (94,9%), инъекция сосудов склер (79,5%), тошнота (83,5%), рвота (67,7%). Максимальное повышение температуры с ознобом отмечалось в первые 3 дня болезни у 93,8% больных. Лихорадка носила постоянный или ремиттирующий характер и продолжалась от 2-х до 12 дней, в среднем 5,8 ± 0,2 дней. Вторая лихорадочная волна имела место в 15,2% случаев. Нарушения микроциркуляции отмечались на первой неделе заболевания у 70,9% больных и проявлялись инъекцией

сосудов склер, усилением «сосудистого рисунка» кожных покровов, положительным симптомом Маневича, спазмом артериального колена микроциркуляторного русла при бульбарной микроскопии.

Инфекционно-токсический шок наблюдался у 206 (73,6%) больных с тяжелым течением лептоспироза. Развивался он на 3-8 сутки болезни, в среднем на 5,3 ± 0,2 день. ИТШ I ст. был у 23,8%, II ст. - у 47,6%, III ст. - у 28,6% больных. Стадии шока определялись на основании общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных данных согласно классификации В.И.Покровского (1977). Продолжительность шока у больных с неблагоприятным исходом составила, в среднем, 2,4 ± 0,1 дня и была достоверно в 1,3 раза больше, чем в группе больных с благоприятными исходами. У больных на фоне снижения ОЦК (61,29 ± 2,0 мл/кг), резкого нарастания ОПСС существенно снижались МЛЖ, насосная функция сердца, развивался гиподинамический тип гемодинамики. Сопоставление изменения показателей центральной гемодинамики с синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ) при лептоспирозе выявило, что с прогрессированием СЭИ в разгар заболевания в 2,8 раза увеличивался УИ, показатели МОК возрастали в 2 раза. Вместе с тем, на фоне интенсивной терапии отмечено снижение ОПСС в 1,9 раза, что является прогностически неблагоприятным признаком.

В течение ближайших 12-36 часов от момента развития шока у больных развивался ряд критических состояний, приводящих к нарушению важнейших систем жизнеобеспечения.

Геморрагический синдром имел место у 221 (63,1%) из 350 больных лептоспирозом с тяжелым и среднетяжелым течением, выявлялся на 2-12 дни болезни, в среднем, на 5,8 ± 0,3 день. При тяжелой форме заболевания геморрагические проявления отмечены у 209 (74,6%) больных. Геморрагическая сыпь на коже наблюдалась у 182 (65%) тяжелых больных. Кровоизлияния в склеры отмечены у 125 (44,6%), носовые кровотечения у 101 (36,1%), геморрагический герпес у 47 (16,8%), желудочно-кишечное кровотечение у 52 (18,6%), кровохаркание у 23 (8,2%) больных. Сочетание трех и более симптомов было прогностически неблагоприятно: при тяжелом течении с благоприятным исходом имело место в 46,8%, с летальным исходом - в 68% случаев ( $Q=1,0$ ).

Уровень тромбоцитопении четко коррелировал с тяжестью течения заболевания, особенно в начальный период - на первой неделе болезни. Так, у больных с тяжелым течением заболевания и благоприятным исходом он был, в среднем,  $123,9 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ ; у больных с тяжелым течением и летальным исходом -  $95,8 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ). Несмотря на проводимую терапию, та же тенденция сохранялась и в период разгара заболевания.

Изменения на электрокоагулограмме у тяжелых больных при поступлении в стационар и до начала комплексной терапии были разнонаправленными. У 118 (71,1%) из 166 больных, не получавших терапии на догоспитальном этапе, имелись признаки гиперкоагуляции с различным состоянием фибринолиза, у 37 (22,3%) больных отмечалась гипокоагуляция и активация фибринолиза. Электрокоагулографически и биохимически ДВС-синдром диагностирован у 209 (74,6%) из 280 больных с тяжелым течением лептоспироза.

Респираторный дистресс – синдром взрослых выявлен у 179 (63,9%) наблюдаемых больных тяжелыми формами лептоспироза. У 134 (74,9%) больных развитию РДСВ предшествовал инфекционно-токсический шок. При наличии ИТШ II-III ст. РДСВ развивался у 100% больных. В среднем сроки развития дыхательных расстройств от момента развития шока были  $1,5 \pm 0,8$  суток. В группе больных с тяжелым течением и летальными исходами РДСВ развивался в 2 раза чаще. У всех больных с летальным исходом рентгенологическая картина характеризовалась слиянием очаговоподобных теней и линий однообразной плотности, усилением рельефа сосудистого рисунка в области корня легкого, снижением прозрачности легочной ткани.

Развитие РДСВ у больных лептоспирозом значительно ухудшало прогноз заболевания. Одним из наиболее точных признаков РДСВ было увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду. Среди наиболее неблагоприятных клинических признаков, по определенному коэффициенту ассоциации, следует выделить тахипноэ с ЧДД свыше 40 в 1 мин. с участием вспомогательной мускулатуры ( $Q=1,0$ ), боли в грудной клетке ( $Q=0,86$ ), кашель с кровавистой пенистой мокротой ( $Q=0,73$ ), выраженные нарушения периферического кровообращения ( $Q=0,9$ ), артериальную гипотензию ( $Q=0,9$ ) и церебральные расстройства, обусловленные нарастающей гипоксией ( $Q=0,9$ ).

Острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН) у больных с тяжелым течением лептоспироза наблюдалась в 227 (81,1%) случаев. Для объективной оценки степени острых нарушений функции почек и печени использовались критерии классификации ОППН по И.И.Шиманко и Е.А.Лужникову (1974). У 171 (75,3%) больного развитию ОППН предшествовал инфекционно-токсический шок.

Течение ОППН у всех больных тяжелым течением желтушного лептоспироза сопровождалось высоким уровнем эндогенной интоксикации, нарушениями электролитного, пигментного, липидного и белкового обменов, изменением ферментного спектра крови. Нефропатия тяжелой степени в 2,1 раза чаще наблюдалась у больных с тяжелыми летальными формами. Длительность азотемии была от 2 до 20 дней, в среднем,  $6,3 \pm 0,8$  дней. В разгар заболевания были резко изменены парциальные функции почек. Отмечалось значительное

сокращение клубочковой фильтрации (КФ) и уменьшение канальцевой реабсорбции (КР). Причем, наиболее выраженные изменения отмечались в группе тяжелых больных с летальным исходом -  $КФ = 18,3 \pm 4,1$  мл/мин;  $КР = 52,1 \pm 0,5$  % ( $p < 0,001$ ). Изменения концентрационной и осморегулирующей функций почек характеризовались снижением осмолярности мочи, достоверным снижением концентрационного коэффициента ( $U_{осм} / P_{осм}$ ), увеличением осмолярного клиренса.

При тяжелых формах лептоспироза желтуха наблюдалась у 97,3 % больных. Печень была увеличена у всех больных. Уровень гипербилирубинемии коррелировал, как со степенью гепатопатии, так и со степенью тяжести течения заболевания. Повышение общего билирубина происходило в основном за счет прямой его фракции. В разгар заболевания уровень общего билирубина крови при тяжелом течении с благоприятным исходом достигал  $188,6 \pm 6,9$  мкмоль/л, при тяжелом течении с летальным исходом –  $309,2 \pm 12,4$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). При тяжелых формах заболевания достоверно увеличивался уровень холестерина, триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов. Диспротеинемия при тяжелых формах заболевания проявлялась достоверным снижением содержания общего белка, гипоальбуминемией, гипергаммаглобулинемией, изменением белковых осадочных проб. При тяжелом течении лептоспироза повышение активности аланин- и аспаратаминотрансфераз было умеренным - в 2,3 – 2,5 раза. Наибольшая активность других сывороточных ферментов отмечена в группе больных с летальным исходом: ГГТП –  $486,6 \pm 52,3$  УЛ, ЛДГ –  $786,7 \pm 84,6$  УЛ, КФК –  $405,2 \pm 75,6$  УЛ ( $p < 0,001$ ). Полученные данные позволяют констатировать, что у больных желтушным лептоспирозом на фоне имеющихся расстройств центральной и периферической гемодинамики, изменений реологических свойств крови, повышенного тромбообразования поражение печени проявляется преимущественно в виде мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Во всех случаях при тяжелой форме лептоспироза гепатопатия сочеталась с поражением почек. У наблюдавшихся больных ОППН являлся ведущим компонентом полиорганной недостаточности и во многом определял исход заболевания. Среди тяжелых форм с благоприятным исходом заболевания ОППН регистрировалась в 73,5 %, с летальным исходом существенно чаще – в 90,4 % случаев.

Поражение центральной нервной системы у больных лептоспирозом проявлялось токсической энцефалопатией, отеком-набуханием головного мозга (ОНГМ), лептоспирозным менингитом. Токсическая энцефалопатия, как компонент полиорганной недостаточности, регистрировалась у 201 (71,8%) больного с тяжелым течением лептоспироза. Клинические проявления токсической энцефалопатии были различными: от состояния оглушения, возбуждения на фоне оглушенности до комы. В среднем признаки токсической энцефалопатии

развивались у больных с тяжелым течением заболевания на  $8,9 \pm 1,1$  день болезни. В группе больных с летальным исходом сроки наступления психоневрологических расстройств были более ранними - на  $7,6 \pm 0,8$  день от начала заболевания и достоверно в 2,7 раза продолжительнее, чем при благоприятных исходах. Менингит у наблюдавшихся нами 350 больных лептоспирозом зарегистрирован в 96 (27,4%) случаях. Ранний лептоспирозный менингит в конце 1-й - начале 2-й недели болезни выявлен у 52 (54,2%) больных. Поздний менингит - в конце 3-й - на 4 неделе болезни развился у 44 из 96 (45,8 %) больных. По характеру изменений в ликворе ранние менингиты чаще относились к гнойным, поздние - к серозным. ОНГМ наблюдался у 55 (19,6%) больных с тяжелыми формами лептоспироза. У больных с тяжелым неблагоприятным течением заболевания он развивался в 15,7 раз чаще, чем в группе больных с благоприятным течением.

Инфекционно-токсический миокардит (ИТМ) выявлен у 38 (10,9%) из 350 больных лептоспирозом, причем у 25 из них, в сочетании с другими осложнениями и формированием полиорганной недостаточности. ИТМ развивался на 5-14-й дни болезни. Несмотря на то, что ИТМ был относительно редким осложнением, в 2-х наблюдаемых нами случаях, он явился причиной летального исхода. Электрокардиографические изменения при лептоспирозном миокардите были весьма вариабельны и не имели специфических изменений. Дополнительным лабораторным признаком развития миокардита было повышение активности ферментов в сыворотке крови. В нашем исследовании КФК и ЛДГ повышались в 1,7 раза, АСТ - в 2,5 раза, по сравнению с нормой.

#### Лабораторные показатели интоксикации при лептоспирозе

Изучение гематологических показателей интоксикации выявило, что ЛПИ в начале заболевания был максимально увеличен в 12,8 раз, по сравнению с нормой, независимо от степени тяжести течения заболевания и сохранялся повышенным в периоде ранней реконвалесценции ( $p < 0,001$ ). ККП также был повышен в начальный период и в разгар заболевания соответственно в 4 и 2,9 раза, по сравнению с нормой; нормализовался к концу 4-й недели болезни. Наиболее рано и значительно на фоне нарастания эндотоксикоза изменялся ГПИ - к концу первой недели от начала заболевания он увеличивался в 37,5 раз, по сравнению с нормой. Причем, у больных с тяжелым течением он в 2 раза превышал таковой при среднетяжелом течении. При сравнении показателей в период разгара заболевания у тяжелых больных с благоприятным и летальным исходами установлено достоверное превышение ККП, ЛПИ, ГПИ в группе больных с неблагоприятным исходом ( $p < 0,01$ ), что может быть расценено как прогностически неблагоприятный факт.

Общая концентрация альбумина сыворотки крови (ОКА) у больных лептоспирозом в начальный период заболевания была в среднем  $42,4 \pm 1,4$  г/л, в разгар болезни -  $40,2 \pm 1,4$  г/л, что существенно ниже нормы. Наиболее низкие показатели ОКА регистрировались у больных тяжелой желтушной формой лептоспироза (на 1-й неделе -  $36,2 \pm 1,9$  г/л, на 2-й неделе -  $34,2 \pm 1,6$  г/л;  $p < 0,01$ ). Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) существенно уменьшалась у больных желтушной формой заболевания, составляя на 1-й неделе болезни  $27,9 \pm 1,8$  г/л, на 2-й -  $24,4 \pm 1,6$  г/л ( $p < 0,001$ ). При тяжелой желтушной форме заболевания ЭКА была достоверно ниже, чем при среднетяжелой. У больных тяжелой желтушной формой заболевания наиболее низкие значения показателя регистрировались в период разгара - в 2,2 раза ниже нормы, что клинически соответствовало нарастанию эндогенной интоксикации и дисфункции наиболее важных органов и систем. Анализ изменений резерва связывания альбумина (РСА) выявил те же закономерности, что и исследование эффективной концентрации альбумина.

Нами установлено, что уровень содержания метгемоглобина в периферической крови больных лептоспирозом в первые 5 дней болезни был в пределах нормы и не отличался от такового у здоровых лиц (0 - 0,5% от общего гемоглобина). Начиная с 6-го дня болезни, уровень метгемоглобина превышал контрольный в 9,75 раза ( $p < 0,001$ ). Особо выраженное нарастание содержания метгемоглобина наблюдалось при развитии РДСВ - в 15-20 раз. В целом, у больных лептоспирозом среднее содержание метгемоглобина было выше в 6,1 раза, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Результаты исследования содержания метгемоглобина в крови больных лептоспирозом свидетельствовали о наличии глубоких нарушений метаболизма эритроцитов. Показатель может служить объективным критерием оценки степени тяжести состояния, прогнозирования риска развития критических состояний при лептоспирозе.

Пул средних молекул, содержание общего билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты значительно увеличивались уже в начальный период и достигали максимальных значений (в 2 - 15 раз выше нормы) в период разгара заболевания. Наиболее высокие значения этих показателей регистрировались у больных тяжелой формой лептоспироза с летальным исходом.

Спонтанный НСТ-тест у всех обследованных больных лептоспирозом, в среднем был существенно выше нормы в начальный период заболевания; в период разгара болезни и ранней реконвалесценции достоверно от нормы не отличался. Наиболее высокие значения спонтанного НСТ-теста регистрировались у больных среднетяжелой формой заболевания, наиболее низкие - у больных тяжелой формой с летальным исходом, то есть повышение спонтанного НСТ-теста было прогностически благоприятно. Активность ЩФн существенно повы-

шалась во все периоды болезни, наибольшие значения показателя регистрировались в начальный период заболевания у больных при тяжелом течении - в 8-9 раз выше нормы. Однако, существенной разницы в активности фермента у больных тяжелой формой заболевания с благоприятным и летальным исходами не отмечено. Показатель активности МПн у больных лептоспирозом в начальный период и период разгара заболевания достоверно снижен. Имелась зависимость снижения активности фермента от степени тяжести состояния больных и исходов: чем тяжелее протекало заболевание, тем показатель был ниже.

Содержание ЦИК возрастало в разгар заболевания при желтушных формах, особенно при тяжелом течении с неблагоприятным исходом. У больных с тяжелым течением желтушной формы лептоспироза при развитии полиорганной недостаточности отмечено достоверное снижение количества Ig M и G.

Таким образом, наиболее информативными лабораторными показателями уровня эндогенной интоксикации при лептоспирозе являются ОКА и ЭКА, кровяные индексы интоксикации, концентрация общего билирубина, креатинина, мочевины в сыворотке крови. Такие показатели как ГПИ, содержание метгемоглобина, ЭКА, ЦИК, НСТ-тест, активность ЩФн и МПн могут быть использованы в прогнозе тяжести течения и исходов заболевания.

Учитывая важность дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм лептоспироза рассматриваемые нами 350 случаев иктерогеморрагического лептоспироза для характеристики стадий эндогенной интоксикации мы разделили на 4 группы. В первую группу вошли больные со среднетяжелым течением заболевания (70 человек), во вторую - больные с тяжелым течением без развития полиорганной недостаточности (110 человек), в третью группу - 45 больных с тяжелым течением, осложненным полиорганной недостаточностью, но с благоприятным исходом, в четвертую группу - 125 крайне тяжелых больных с полиорганной недостаточностью и летальными исходами.

В результате программированного анализа нарушений основных лабораторных показателей гомеостаза и интегральных показателей эндогенной интоксикации, прежде всего ОКА и ЭКА, была уточнена характеристика и разработана классификация стадий эндогенной интоксикации при лептоспирозе. Установлены статистически достоверные различия показателей интоксикации (ОКА, ЭКА, средних молекул, кровяных показателей интоксикации и др.) в каждой из указанных 4 групп больных и контрольной группой здоровых лиц.

В результате проведенного исследования нами выделяются 4 стадии эндогенной интоксикации при иктерогеморрагическом лептоспирозе: начальной токсемии, компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Средние величины интегральных лабораторных маркеров

эндогенной интоксикации и достоверность их различия в зависимости от стадии представлены в таблице 1.

В стадию начальной токсемии у больных отмечались фебрильная лихорадка с ознобом, выраженная общая слабость, разбитость, умеренная головная боль; сознание ясное; кожные покровы горячие на ощупь, гиперемия лица и инъекция сосудов склер. На фоне лихорадки наблюдались диффузные боли в мышцах и суставах, чувство «ломоты» во всем теле. АД в пределах возрастной нормы, тахикардия. УО не изменен, МОК и СИ умеренно повышены, ЦВД в пределах нормы. Суточный диурез не менее 1 л/сут. *Лабораторные показатели:* лейкоцитоз, ускорение СОЭ, тромбоцитопения, начальная гиперкоагуляция с угнетением фибринолиза. Достоверное повышение концентрации СМГ, показателей ГПИ, ЛПИ, ККП, снижение ОКА и ЭКА, в сравнении с контрольной группой; умеренное повышение содержания азотистых шлаков, мочевой кислоты, содержания общего билирубина. КФ, КР в пределах нормы. Достоверное повышение активности сывороточных ферментов - КФК, ЛДГ, ГТТФ в 1,5 - 2 раза, активности ЩФ, и снижение МПн.

Вторая стадия - компенсации. Характеризовалась субфебрильной или нормальной температурой; клиническая симптоматика предыдущей стадии более выражена: резкая общая слабость, головокружение, интенсивная головная боль, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в мышцах; появляются расстройства микроциркуляции, элементы петехиальной сыпи; АД нестабильно с тенденцией к гипотензии, тахикардия; УИ, ЦВД снижены, СИ в пределах нормы. Диурез менее 600 мл/сут. *Лабораторные показатели:* нарастающий лейкоцитоз с нейтрофилиезом, ускорение СОЭ до 35 - 45 мм/час; гиперкоагуляция с активацией фибринолиза; снижение ОКА и ЭКА. Достоверно, в сравнении с 1-й стадией, нарастание тромбоцитопении, повышение концентрации средних молекул; возрастание гематологических показателей интоксикации, уровня общего билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты. Достоверное снижение КФ при сохранной КР. Повышение активности сывороточных ферментов в 2,5 - 3 раза и ЩФ; снижение активности МПн.

Третья стадия - субкомпенсации. Температура тела нормальная или субнормальная, оглушенность или возбуждение, эйфория. Анорексия, упорная тошнота, неоднократная рвота, возможно с наличием прожилков крови. Нарушения микроциркуляции, цианоз губ. Геморрагическая сыпь на теле, носовое кровотечение, кровоизлияния в склеры и в местах инъекций. Затруднение дыхания, инспираторная одышка до 24 - 30 в 1 мин. Нестабильность показателей гемодинамики, тахикардия, снижение ОЦК, ЦВД, достоверное снижение УО. Непостоянные боли в животе, возможна дисфункция кишечника. Олигурия. *Лабораторные показатели:* лейкоцитоз более  $15 \times 10^9/л$ , нейтрофилия, токсическая зернистость нейтрофилов,

ускорение СОЭ до 40 – 45 мм/час. Разнонаправленные изменения на электрокоагулограмме, чаще гипокоагуляция с активация фибринолиза. В сравнении с предыдущей стадией, достоверное снижение количества тромбоцитов, нарастание уровня средних молекул, гематологических показателей интоксикации, уровня билирубина, креатинина, мочевины; дальнейшее снижение ОКА, ЭКА. КФ снижена до 40-30 мл/мин, КР –80-60 % ( $p < 0,01$ ). Повышение активности сывороточных ферментов в 3 – 3,5 раза, нарастание уровня ЦИК и активности ЩФ<sub>n</sub>, снижение НСТ-теста, МП<sub>n</sub>.

Четвертая стадия – декомпенсации. Нормальная или субнормальная температура. Анорексия, неоднократная рвота «кофейной гущей», сухость во рту, жажда, икота. Проявления токсической энцефалопатии: выраженная адинамия, резкая заторможенность, поверхностный или глубокий сонор. У лиц с алкогольной болезнью возможно развитие делирия. Выраженные нарушения периферического кровообращения, акроцианоз. Прогрессирование геморрагического синдрома, носовое и желудочно-кишечное кровотечение, коагулопатия потребления. Нестабильность гемодинамики, тахикардия, снижение ОЦК, ЦВД, УИ. Затруднение дыхания, боли в грудной клетке, кашель, инспираторная одышка свыше 40 в 1 мин. Олигурия. *Лабораторные показатели:* гиперлейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, ускорение СОЭ свыше 45-50 мм/час. Прогрессирующее достоверное снижение количества тромбоцитов, увеличение ВСК, времени кровотечения, снижение ПТИ ниже 50 %. ГПИ и ЛИИ достоверно увеличены в 50 и 25 раз соответственно, в сравнении с контрольной группой, нарастают содержание средних молекул, общего билирубина, креатинина в сыворотке крови. Снижение КФ до 20 мл/мин и ниже, КР до 50 % и ниже. Активность сывороточных ферментов увеличена более, чем в 3,5 – 4 раза. Низкие показатели ОКА и ЭКА, НСТ-теста, активности МП<sub>n</sub>, высокие показатели ЩФ<sub>n</sub>. Уровень ЦИК возрастает более, чем в 45 раз ( $1,0 \pm 0,01$  при показателе в контрольной группе здоровых лиц –  $0,022 \pm 0,02$  ед.экстинции).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при тяжелом течении лептоспироза в генезе критических состояний с развитием полиорганной недостаточности, лежит высокий уровень эндогенной интоксикации, крайняя выраженность которого реализована в манифестации инфекционно-токсического шока. Частота развития полиорганной недостаточности позволяет говорить о тотальной дисфункции органов при шоке. Комплексная оценка наиболее информативных клинических и лабораторных маркеров синдрома эндогенной интоксикации позволяет своевременно диагностировать угрожающие жизни состояния и выбрать необходимый алгоритм терапевтических мероприятий.

Таблица 1.  
ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДЛАГАЕМЫХ СТАДИЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕПТОСПИРОЗОМ.

Показатели	Стадия	Стадии				IV стадия
		Контрольная группа здоровых лиц	I стадия «начальная токсемия»	II стадия компенсации	III стадия субкомпенсации	
ОКА	51,0 ± 0,9	46,1 ± 1,5 *	39,1 ± 1,6 **	34,9 ± 1,5 ***	30,5 ± 1,5 ****	
ЭКА	43,4 ± 0,8	38,3 ± 2,1 *	26,9 ± 2,2 **	21,9 ± 1,1 ***	18,6 ± 1,1 ****	
ЛИИ	0,62 ± 0,09	2,5 ± 0,3 *	3,6 ± 0,4 **	5,0 ± 0,3 ***	16,6 ± 1,3 ****	
ГПИ	0,62 ± 0,09	7,0 ± 0,3 *	8,5 ± 0,6 **	10,3 ± 0,3 ***	60,2 ± 7,3 ****	
ККП	1,45 ± 0,08	3,9 ± 0,2 *	5,5 ± 0,3 **	6,3 ± 0,2 ***	7,0 ± 0,1 ****	
СМП	240,0 ± 20,1	540,0 ± 40,5 *	840,0 ± 26,6 **	930,0 ± 30,2 ***	1020,0 ± 28,6 ****	
Тромбоциты	265,3 ± 0,1	149,4 ± 3,1 *	111,8 ± 5,1 **	98,8 ± 3,3 ***	80,1 ± 4,2 ****	
Мочевина	6,8 ± 0,5	15,8 ± 1,2 *	19,9 ± 1,2 **	24,8 ± 1,6 ***	30,6 ± 1,1 ****	
Креатинин	0,08 ± 0,03	0,3 ± 0,03 *	0,4 ± 0,03 **	0,5 ± 0,03 ***	0,7 ± 0,03 ****	
Мочевая к-та	221,1 ± 20,5	354,4 ± 12,7 *	399,8 ± 12,5 **	449,7 ± 13,4 ***	540,3 ± 20,4 ****	
Обл. билируб.	14,6 ± 5,3	90,2 ± 8,2 *	119,7 ± 10,1 **	180,8 ± 13,9 ***	251,2 ± 11,8 ****	
КФК	142,5 ± 30,8	284,3 ± 10,2 *	533,8 ± 15,2 **	986,3 ± 14,9 ***	1163,9 ± 16,7 ****	
ЛДГ	386,8 ± 23,5	276,3 ± 10,3	480,0 ± 11,2 **	580,6 ± 11,7 ***	625,5 ± 12,2 ****	
ГПЩ	48,8 ± 1,3	94,1 ± 8,7 *	123,5 ± 7,3 **	147,6 ± 8,3 ***	189,4 ± 16,3 ****	
НСТ-тест	45,2 ± 6,4	54,2 ± 3,7	66,4 ± 4,2 **	42,2 ± 3,8 ***	32,2 ± 3,4 ****	
ЦИК	0,022 ± 0,02	0,03 ± 0,01 *	0,05 ± 0,01 **	0,08 ± 0,01 ***	0,1 ± 0,01 ****	
ЩФ <sub>n</sub>	25,7 ± 1,6	80,8 ± 2,6 *	154,6 ± 3,1 **	218,5 ± 4,2 ***	240,3 ± 5,2 ****	
МП <sub>n</sub>	207,2 ± 3,9	168,1 ± 4,2 *	152,4 ± 2,8 **	137,6 ± 3,4 ***	124,8 ± 4,9 ****	

Примечание: \* - достоверность различия показателей I стадии с контрольной группой здоровых лиц;

\*\* - достоверность различия показателей I и II стадий;

\*\*\* - достоверность различия показателей II и III стадий;

\*\*\*\* - достоверность различия показателей III и IV стадий;



### Патогенетическая терапия тяжелых форм лептоспироза

Программа патогенетической терапии строилась с учетом ведущего на данный момент клинко-лабораторного синдрома. Интенсивная терапия шока характеризовалась многофакторным терапевтическим подходом и комплексностью проводимых мероприятий. Для восполнения ОЦК, дезинтоксикации, восстановления реологии крови применяли белковые препараты (альбумин, плазма), полиионные и энергетические растворы. Общее количество вводимой жидкости коррелировалось в зависимости от состояния выделительной функции почек и показателей ЦВД.

ГКС препараты назначались всем больным. Начальная доза в пересчете на преднизолон составляла 2-5 мг/кг массы тела. В дальнейшем, в зависимости от стадии шока, суточная доза была различной: при ИТШ I-II ст. положительный эффект достигался применением ГКС в дозе 5-15 мг/кг/сут. При ИТШ III ст. суточная доза достигала 25-30 мг/кг массы тела. Для стабилизации гемодинамики и восстановления функции почек применялись препараты с β-1 позитивным действием - допамин, добутрекс. Основанием для применения этих препаратов при тяжелых формах лептоспироза с развитием шока были изменения контрактильной, инотропной функций миокарда, развитие гиперметаболического синдрома с увеличением потребности в кислороде и тканевой гипоксией. Допамин назначали в дозе 1-5 мкг/кг/мин путем непрерывной инфузии в течение 4 - 48 часов, в среднем,  $15,1 \pm 1,1$  час. Положительный эффект в виде нормализации и стабилизации показателей центральной гемодинамики был получен в 77 (96,3%) из 80 случаев у больных с ИТШ II - III ст. У 18 больных с развитием полиорганной недостаточности к указанной дозе допамина в последующем добавлялась сосудистая и инотропная поддержка добутамином (6 мкг/кг/мин). Длительность инфузии и сроки нормализации показателей гемодинамики в этой группе больных были в 1,4 раза короче ( $p < 0,05$ ). При развитии ДВС-синдрома, под контролем биохимической и электрокоагулограммы, с целью коррекции нарушений системы гемостаза, назначали гепарин в дозе 5,0 тыс. ед. - 4 - 6 раз в сутки. В терапию включались дезагреганты и ангиопротекторы: курантил - 0,5% раствор 6-8 мл/сут, трентал 600-1200 мг/сут., диципон 500-750 мг/сут. При наличии ДВС-синдрома II-III ст. применяли заместительную терапию (криопреципитат 250- 500 мл/сут, СЗП 700-1000 мл/сут), ингибиторы протеолиза (контрикал, гордокс) в виде инфузии в суточной дозе 100-150 тыс. ЕД. В комплексную терапию шока включались ингибиторы свободных радикалов (аскорбиновая кислота - 1-2 г/сут., α-токоферола ацетат), витамины группы В, средства метаболической терапии (рибоксин 400-800 мг/сут, цито-мак 30-45 мг/сут, неотон 2-4 г/сут).

При некоторых бактериальных инфекциях установлена прямая зависимость повышения метаболизма арахидонового каскада от степени интоксикации [М.Х.Турьянов с со-

авт., 1996]. В целях фармакологической регуляции путем ингибирования синтеза простагландинов выраженности ДВС-синдрома и углубляющейся при нем эндогенной интоксикации, нами в комплексной терапии лептоспироза использован препарат индометацин. Для оценки клинической эффективности препарата под наблюдением находилось 105 больных желтушной формой лептоспироза в возрасте от 18 до 65 лет. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (70 человек) вошли больные лептоспирозом со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (по 35 человек). Контрольная группа состояла из 35 человек (17 больных - с тяжелым и 18 - со среднетяжелым течением), в терапии которых индометацин не применялся. Препарат назначали в течение первых 3-4-х дней от момента поступления больных в стационар в суточной дозе 100 - 150 мг. Эффективность индометацина оценивали с помощью следующих критериев: длительности гемореологических расстройств, количеству тромбоцитов, продолжительности синдрома интоксикации (таблица 2), а также срокам излеченности и нормализации основных клинко-биохимических тестов.

Таблица 2.

Клиническая эффективность индометацина в комплексной терапии лептоспироза

Критерии эффективности	Больные со среднетяжелым и тяжелым течением (n = 70)	Контрольная группа (n = 35)
Проявления геморрагического синдрома	$5,1 \pm 0,8^*$	$6,9 \pm 0,3$
Продолжительность тромбоцитопении	$10,5 \pm 1,2^*$	$13,8 \pm 1,6$
Продолжительность синдрома интоксикации	$3,3 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 1,1$

- \* - достоверность различия показателей в группах сравнения.

Установлено, что включение ингибитора биосинтеза простагландинов в комплексную патогенетическую терапию при стартовой терапии дает благоприятный эффект: предотвращалось прогрессирование тромбоцитопении и геморрагического синдрома, значительно быстрее купировался синдром интоксикации. У больных со среднетяжелым течением за счет указанных эффектов сокращалась длительность лечения в стационаре.

Нарушение естественной детоксикации и экскреции эндогенных токсических веществ при тяжелом течении лептоспироза, обуславливает необходимость использования активных методов терапии. Неннвазивные методы детоксикации (гастроинтестинальная сорбция) применялись у всех больных с тяжелым течением заболевания. Суточная доза энтеросорбентов

0,5 - 1,0 г/кг массы тела и делилась на 4-6 приемов. Средняя длительность энтеросорбции составляла  $5,2 \pm 0,8$  дней.

При неэффективности консервативной терапии у больных с эндотоксикозом II-IV ст. нами использовались эфферентные методы детоксикации и гемокоррекции - гемосорбция, гемофильтрация, гемодиализ, плазмаферез и их сочетания. Из 170 наблюдавшихся в различные годы больных лептоспирозом с полиорганной недостаточностью, эфферентные методы лечения были использованы у 98 больных (57,6%). Из них у 53 больных (54,1%) применялись изолированные методы детоксикации, у 45 больных (45,9%) - комбинированные. Применяемые методы представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Применяемые методы эфферентной терапии у больных лептоспирозом с полиорганной недостаточностью

Применяемые методы эфферентной терапии	Число больных	Количество операций	Интервал
Гемосорбция (ГС)	35	2-3	24-48 час.
Плазмаферез (ПФ)	16	2	24 час.
ГС + ПФ	12	2	
Ультрафильтрация (УФ)	12	1	
Гемодиафильтрация (ГФ)	5	1	
Гемодиализ (ГД)	5	2	48 час.
УФ + ГС + гемоксигенация	5	2	
ГС + ГД	6	2	
ГС + ГД + ГО	4	1	
НЭХО	46	3-7	
УФОК	24	3-5	24
Энтеросорбция	155	5-7	

Общие результаты комплексной терапии больных лептоспирозом в городской инфекционной больнице Краснодара с применением эфферентных методов детоксикации представлены в таблице 4.

До применения эфферентных методов терапии (1982 - 1988 гг.) находилось на лечении 358 больных лептоспирозом, тяжелая форма заболевания имела место у 132 (36,8%). Умерло 19 человек, летальность среди всех больных составила 5,3%, при тяжелой форме

- 14,4%. После внедрения эфферентных методов детоксикации (1989 - 1997 гг.) проведено лечение 893 больным лептоспирозом, из них с тяжелой формой болезни - 495 (55,4%). В этой группе больных умер 31 человек. Летальность среди всех больных была 3,5%, при тяжелой форме - 6,3%.

Таблица 4.

Эффективность комплексного лечения тяжелых форм лептоспироза с применением эфферентных методов терапии

Годы	Группа больных	Число больных	Летальность	
			Абс. число	%
1982 - 1988	Все больные лептоспирозом	358	19	5,3
	Больные с тяжелым течением (36,8%)	132	19	14,4
1989 - 1997	Все больные лептоспирозом	893	31	3,5
	Больные с тяжелым течением (55,4%)	495	31	6,3

Таким образом, в результате применения индивидуализированной комплексной терапии с использованием эфферентных методов лечения, общая летальность при лептоспирозе в городской инфекционной больнице Краснодара в 1989 - 1997 гг., по сравнению с 1982 - 1988 гг., снизилась с 5,3% до 3,5%, а при тяжелой форме с 14,4% до 6,3%.

## ВЫВОДЫ

1. Современное течение иктерогеморрагического лептоспироза характеризуется преимущественно тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности.
2. В основе формирования СПОН при лептоспирозе лежат эндогенная интоксикация и инфекционно-токсический шок, который развивался у 73,3% тяжелых больных.
3. Нарушение функции систем естественной детоксикации при лептоспирозе сопровождается достоверным снижением способности молекул альбумина сыворотки крови связывать метаболиты и коррелирует с клиническими проявлениями.
4. Синдром эндогенной интоксикации при иктерогеморрагическом лептоспирозе во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. Наиболее информативными и прогностически значимыми лабораторными показателями СЭИ при лептоспирозе являются ЭКА, кровяные показатели интоксикации (ЛИИ, ГПИ, ККП), содержание метгемоглобина в крови. В качестве других интегральных маркеров СЭИ при лептоспирозе могут быть

- ложной помощи инфекционным больным на догоспитальном этапе. // Кубанский научный медицинский вестник, № 5-6 (6-7).- Краснодар.- 1994.- С. 34.
10. Арапов Ю.П., Мельник Г.В., Блажняя Л.П., Городин В.Н., Дегтярь Л.Д. Особенности течения менингита при иктерогеморрагическом лептоспирозе.// Кубанский научный медицинский вестник, № 5-6 (6-7).- Краснодар.- 1994.- С. 60-61.
  11. Городин В.Н. О поражении почек при иктерогеморрагическом лептоспирозе // В сб.: Материалы Всероссийской конференции инфекционистов.- Волгоград, 25-26 мая 1995 г.- М.-Волгоград.- 1996.- С. 138-139.
  12. Ларин Ф.И., Городин В.Н. Содержание метгемоглобина в крови больных лептоспирозом.// В кн. "Инфектология. Достижения и перспективы".-Тезисы докладов научной конференции 22-23 октября 1996 г. - Ст.-Петербург, 1996.- С. 131-132.
  13. Городин В.Н., Лебедев В.В., Козырева В.В., Дегтярь Л.Д., Журавлев А.Ю., Савенко О.Н., Линник О.Ж. Лабораторная оценка синдрома интоксикации у больных иктерогеморрагическим лептоспирозом // Актуальные вопросы инфекционной патологии и современные методы лечения. Сб. мат. Всероссийской научно-практической конференции.- Пенза.- 1997.- С. 105-106.
  14. Городин В.Н., Лебедев В.В., Козырева В.В., Астапов К.А., Дегтярь Л.Д. Электролиты крови у больных лептоспирозом // Актуальные вопросы инфекционной патологии и современные методы лечения. Сб. мат. Всероссийской научно-практической конференции.- Пенза.- 1997.- С. 107-108.
  15. Лебедев В.В., Игольницын В.М., Городин В.Н., Стриханов С.Н. Состояние микроциркуляции при лептоспирозе // Тез. Докл. Всероссийской научно-практ. конф. «Диагностика, консервативное и хирургическое лечение коронарной болезни сердца, артериальных гипертоний. – Саратов.- 1997.- С. 25-26.
  16. Лебедев В.В., Городин В.Н., Стриханов С.Н., Козырева В.В. Инфекционно-токсический миокардит у больных с полиорганной недостаточностью при иктерогеморрагическом лептоспирозе // Тез. Докл. Всероссийской научно-практ. конф. «Диагностика, консервативное и хирургическое лечение коронарной болезни сердца, артериальных гипертоний. – Саратов.- 1997.- С. 34.
  17. Лебедев В.В., Стриханов С.Н., Городин В.Н. Динамика изменений некоторых показателей центральной гемодинамики в сопоставлении с уровнем интоксикации при лептоспирозе // Тез. Докл. Всероссийской научно-практ. конф. «Диагностика, консервативное и хирургическое лечение коронарной болезни сердца, артериальных гипертоний. – Саратов.- 1997.- С. 60.

18. Лебедев В.В., Городин В.Н., Стриханов С.Н., Козырева В.В. Инфекционно-токсический миокардит у больных иктерогеморрагическим лептоспирозом // Куб.научн.мед.вестник-1998.- № 1-2 (28-29).- С. 59-60.
19. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Борданов В.П., Городин В.Н., Дегтярь Л.Д. Поражение почек у реконвалесцентов лептоспироза// Куб.научн.мед.вестник - 1998.- № 1-2 (28-29).- С. 60-63.
20. Городин В.Н., Лебедев В.В., Козырева В.В., Борданов В.П. Связывающая способность альбумина сыворотки крови у больных иктерогеморрагическим лептоспирозом// Куб.научн.мед.вестник - 1998.- № 1-2 (28-29).- С. 64-65.
21. Городин В.Н. Полиорганная недостаточность при лептоспирозе // Материалы научной российско-итальянской конференции «Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии». - Ст.-Петербург.- 1998.- С. 21.
22. Городин В.Н. Применение индометашина в комплексной терапии лептоспироза // Материалы научной российско-итальянской конференции «Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии». - Ст.-Петербург.- 1998.- С. 21-22.