

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз: дифференциальный диагноз

В. И. Старостина, А. Ж. Гильманов, Г. Р. Латыпова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз имеют сходства и различия в клинической картине. Лихорадка, интоксикация, ярко выраженная клиника поражения почек и геморрагический синдром наблюдаются при обеих инфекциях. Течение этих заболеваний могут осложнить развитие инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Клинические проявления синдрома желтухи могут наблюдаться при лептоспирозе, но не характерны для геморрагической лихорадки с почечным синдромом. При лептоспирозе, в отличие от геморрагической лихорадки с почечным синдромом, может развиваться печеночная недостаточность. Заражение этими заболеваниями чаще происходит во время пребывания в лесу, на даче, в сельской местности. Природные очаги инфекций могут располагаться на одних и тех же территориях или граничить друг с другом, что также усложняет дифференциальную диагностику. В статье представлена информация об этиологии, эпидемиологии, географическом распространении, патогенезе, патологической анатомии, клинике и диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом и лептоспироза. На основании этих данных подробно разбираются патофизиологические, клинические и лабораторные аспекты дифференциального диагноза между этими заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, дифференциальный диагноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis: Differential diagnosis

V. I. Starostina, A. Zh. Gilmanov, G. R. Latypova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis have similarities and differences in the clinical picture. Fever, intoxication, pronounced kidney damage and hemorrhagic syndrome are observed in both infections. The course of these diseases may be complicated by the development of infectious-toxic shock, acute renal failure, disseminated intravascular coagulation. Clinical manifestations of the syndrome of jaundice and meningitis may be observed in leptospirosis, but are not characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrome. In leptospirosis, in contrast to hemorrhagic fever with renal syndrome, liver failure may develop. Infection with these diseases often occurs during a stay in a forest, in a holiday home, in rural areas. The natural foci of these infections may be located on the same territories or border each other, which also complicates the differential diagnostics. The article provides information on the etiology, epidemiology, geographical distribution, pathogenesis, pathological anatomy, clinical picture and diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis. Based on these data, the pathophysiological, clinical and laboratory aspects of the differential diagnosis between these diseases are analyzed in detail.

KEYWORDS: hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis, differential diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная природно-очаговая зоонозная инфекция, характеризующаяся развитием васкулита и нефрозонефрита, гемодинамических нарушений и геморрагических проявлений.

Этиология, эпидемиология и географическое распространение

Вирусы, вызывающие данную патологию, относят к роду *Orthohantavirus* и семейству *Hantaviridae*. Возбудителями ГЛПС признаны четыре вируса: *Hantaan*, *Puumala*, *Dobrava/Belgrad* и *Seoul* [1–3]. Заболевания, вызываемые серотипами *Hantaan* (в том числе вариантом *Amur*) и *Seoul*, преобладают на Дальнем Востоке Российской Федерации, в Китае, Японии и на Корейском полуострове. Серотип *Puumala* чаще регистрируется на территории Приволжского федерального округа РФ и в Скандинавских странах, а *Dobrava/Belgrad* – в центральных областях России, Краснодарском крае и на Балканском полуострове. Природные очаги ГЛПС,

ассоциированные с вирусами *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, располагаются в Западной Сибири [2–5].

Источником и резервуаром инфекции являются мышевидные грызуны, которые выделяют вирус с экскрементами. Преимущественным путем передачи инфекции является воздушно-пылевой, возможна реализация алиментарного и контактного (при контакте инфицированного материала с поврежденной кожей) вариантов передачи вируса [3, 4, 6].

Патогенез и патологическая анатомия

При реализации воздушно-пылевого пути передачи вирус попадает в бронхи, бронхиолы и альвеолы, реплицируется в эпителиальных клетках (преимущественно в альвеолоцитах) и преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану. Взаимодействуя с бета-интегриновыми рецепторами, вирус проникает в эндотелиальные клетки легочных капилляров и реплицируется в них, а далее поступает в кровоток и возникает виремия [3]. Вероятно, после проникновения вируса через эпителий желудочно-кишечного тракта и поврежденную кожу

происходит его репродукция в эндотелии и развитие вирусемии. Для ГЛПС характерно развитие васкулита. Вирус провоцирует реорганизацию цитоскелета эндотелия и индуцирует разборку «слипчивых контактов» между клетками эндотелия, вызывая перемещение кадгерина внутрь эндотелиальных клеток. Эти процессы увеличивают проницаемость сосудистой стенки и приводят к развитию выраженной плазмореи, интерстициального отека и кровоизлияний [3, 4, 7]. Инфицированные вирусом эндотелиальные клетки уничтожают вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоциты, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Инфекция эндотелия инициирует агрегацию тромбоцитов и активацию коагуляции, которые в дальнейшем приведут к дефициту факторов свертывания на фоне развития процессов фибринолиза. Инфицированный эндотелий и лейкоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли – альфа), которые обладают пирогенным действием, способствуют развитию воспалительной реакции и увеличивают проницаемость сосудов [3, 4, 8]. Инфицированные клетки выделяют брадикинин, вызывающий вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов [4]. На фоне перечисленных изменений возникает дефицит тромбоцитов для закрытия дефектов в эндотелиальном барьере [4]. Поражение эндотелия может спровоцировать развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови [9].

Плазморея, уменьшение ОЦК и понижение артериального давления (АД), а также кровоизлияния в правом предсердии и недостаточность атриального натрийуретического пептида 1–28 приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Под действием ангиотензина-2 развивается спазм приносящих артериол. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие плазмореи и уменьшение притока крови к почечным клубочкам из-за спазма приносящих артериол ведут к снижению фильтрационного давления и уменьшению количества мочи [9, 10]. Инфицирование вирусом клеток почечных клубочков с разрушением межклеточных контактов и гибель подоцитов в условиях ишемии коры почек приводят к нарушению функции гломерулярного фильтра и протеинурии. Нарушение контактов между клетками почечных канальцев, дистрофия и ишемический некроз эпителия канальцев усугубляют нарушение почечной функции. Поражение почек нередко приводит к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). Кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз могут приводить к значительной гипотензии и гипогликемии [9, 10]. В случае развития у пациента инфекционно-токсического шока (ИТШ) происходит депонирование крови на уровне микроциркуляторного русла, значительно снижается ОЦК и возникает централизация кровообращения [9].

Патологоанатомическая картина ГЛПС включает отек почек, изменение почечной гемодинамики по типу «бледная кора, темно-красные пирамиды», дистрофию и некроз эпителия почечных канальцев, поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в органах и тканях (преимущественно венул), кровоизлияния в надпочечники, аденогипофиз, другие железы внутренней секреции, почки, легкие, правое предсердие, по ходу желудочно-кишечного тракта, в ткани глаза, в брюшину, а также небольшой по объему выпот в брюшную

и плевральные полости и признаки миокардита [11–13]. В сосудах МЦР наблюдались набухание и десквамация эндотелиоцитов, оголение базальной мембраны, утолщение стенки сосудов с их плазматическим пропитыванием, сладж-феномен, формирование микротромбов. Эти изменения регистрировались во всех внутренних органах, но в наибольшей степени они были выражены в почках (в том числе в капиллярах клубочков), гипофизе, надпочечниках и легких [12].

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 5 до 49 дней, в среднем 10–14 дней. Для ГЛПС характерна последовательная смена лихорадочного (2–10 дней), олигурического (4–12 дней), полиурического (1–3 недели) и реконвалесцентного периодов. Продолжительность периодов может варьировать и зависит от серотипа вируса и степени тяжести инфекции [6, 13–15].

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38–40 °С и проявлений интоксикации. Во время лихорадочного периода наблюдаются ломота в теле, боль в мышцах и суставах, головная боль, гиперемия лица, шеи и верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер, петехии в области мягкого неба, тошнота, рвота, диарея, понижение АД. Регистрируются тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, признаки гемоконцентрации, появляются протеинурия и эритроцитурия. В лихорадочном периоде имеет место риск развития ИТШ [6, 13–15].

В олигурическом периоде температура тела снижается до субфебрильных значений или нормы, уменьшается количество мочи до уровней олигурии, олигоанурии, а у отдельных пациентов – до анурии. Пациентов беспокоит боль в поясничной области с возможной иррадиацией в подреберья, симптом поколачивания по поясничной области положителен с обеих сторон. Определяются гиперемия и отечность лица, инъекция сосудов склер. Могут быть выявлены склонность к брадикардии и тенденция к повышению АД. Наблюдается манифестация геморрагического синдрома: кровоизлияния в места инъекций; синяки; петехии, чаще носовые и десневые; реже желудочно-кишечные и геморроидальные кровотечения. Характерно ухудшение зрения (нечеткость контуров, ощущение тумана или облачности перед глазами), связанное с развитием васкулита. Развиваются тошнота, рвота и диарея, которые, как правило, умеренно выражены, может наблюдаться икота. Возможно появление боли в животе. В это время сохраняются тромбоцитопения и лейкоцитоз, наблюдается повышение уровней мочевины и креатинина, тенденция к гиперкалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии, протеинурия, в том числе «белковые выстрелы», эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. В коагулограмме определяется удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени. При проведении ультразвукового исследования выявляют увеличение размеров почек, диффузные изменения паренхимы, синдром гипоехогенных пирамид, выпот в брюшную полость. В этом периоде возможно развитие ОПН, ДВС, кровотечений, острой надпочечниковой недостаточности [3, 4, 6, 11, 13–15].

В полиурическом периоде количество мочи значительно увеличивается и достигает 3–6, а иногда и более, литров в сутки, наблюдаются жажда, никтурия, астения, в ряде случаев – повы-

шение АД. Регрессирует геморрагический синдром, исчезает боль в поясничной области, нормализуются большинство лабораторных показателей. В этом периоде может развиваться гипокалиемия, длительно наблюдается изогипостенурия [13, 14]. В периоде реконвалесценции отмечают астению, субфебрилитет, снижение потенции и функции щитовидной железы [13, 14]. Чаще заболевание завершается выздоровлением, но у некоторых пациентов после перенесенной ГЛПС развивается хронический тубулоинтерстициальный нефрит [13].

Для верификации диагноза применяют метод флюоресцирующих антител (МФА) в парных сыворотках, взятых при поступлении пациента и через 6–7 дней, и иммуноферментный анализ (ИФА), при помощи которого обнаруживают антитела класса М. В МФА наблюдается четырехкратное и более нарастание титра антител, но если сыворотки были взяты поздно, то высокие титры начиная с 1 : 1024 подтверждают диагноз, так как у переболевших регистрируются более низкие титры. Для диагностики может быть применена ПЦР [3, 15].

Специфическими осложнениями ГЛПС, планомерно вытекающими из ее патогенеза, являются ИТШ, ОПН, ДВС крови, кровотечения, острая надпочечниковая недостаточность, недостаточность функции аденогипофиза, надрывы и разрывы капсулы и вещества почки. Неспецифические осложнения связаны с присоединением вторичной бактериальной флоры и включают пиелонефрит и пневмонию [11, 13].

Лептоспироз – острая зоонозная природно-очаговая бактериальная инфекция, характеризующееся развитием лихорадки, гепатита, нефроза, менингита, миозита, экзантемы и геморрагического синдрома.

Характеристика возбудителя и эпидемиология

Заболевание вызывают серотипы *Leptospira interrogans: Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Wolffi, Pomona, Australis, Canicola, Tarassovi, Pyrogenes, Hebdomadis, Saxkoebing, Panama, Sejroe, Bataviae, Autumnalis*. Наиболее тяжелое поражение вызывает *L. icterohaemorrhagiae*. Возбудитель грамотрицателен, имеет следующие факторы патогенности: эндотоксин, гемолизин, фибринолизин, плазмокоагулаза, липаза, гиалуронидаза, ДНКаза, эстераза, уреазы, цитотоксины, факторы адгезии [16, 17]. Спиралевидная форма лептоспир, их подвижность, наличие гиалуронидазы и фибринолизина способствуют инвазивности возбудителя. Гемолизин, липаза, ДНКаза, цитотоксины оказывают повреждающее действие на клетки организма. Эндотоксин липополисахаридной природы обладает пирогенным и некротическим действием [18]. Лептоспиры гидрофильны, поэтому природные очаги расположены в регионах, имеющих хорошо увлажненные низменности и болота [17]. В РФ природные очаги лептоспироза находятся в Северо-Западном, Центральном и Южном федеральных округах [17, 19]. Лептоспироз распространен в Юго-Восточной Азии, в частности в Индонезии и Вьетнаме, очаги имеют место на территории Молдовы, Украины, Индии, Бангладеш, Мали, Буркина Фасо, Бразилии, Японии [17, 20, 21]. Источником инфекции являются дикие (грызуны, ежи, землеройки), сельскохозяйственные (крупный рогатый скот, лошади) и домашние (собаки) животные, которые выделяют возбудителя с мочой. Заражение

человека происходит при контакте инфицированного материала с поврежденной кожей (даже минимально поврежденной) и слизистыми оболочками, даже неповрежденными. Обстоятельствами контакта могут быть работа с животными у ветеринаров, животноводов и сотрудников зоопарков, употребление некипяченой воды из открытых водоемов для питья и умывания, купание в водоемах, рыбалка, охота, манипуляции с мясом, употребление зараженных продуктов, в том числе некипяченого молока [16, 17, 20, 21].

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез лептоспироза состоит из пяти фаз, соответствующих периодам заболевания [16].

1. Внедрение и размножение лептоспир. Возбудитель попадает в организм человека через кожу или слизистые оболочки. В области входных ворот воспалительной реакции не возникает. Лептоспиры захватываются макрофагами, доставляются в лимфоузлы, проникают в кровоток и попадают в печень, селезенку, почки, легкие, ЦНС, где происходит их размножение и накопление в интерстиции. Причем этот процесс наиболее выражен в тканях печени и почек. Эти события соответствуют инкубационному периоду и продолжаются в среднем 6–14 дней.
2. Вторичная лептоспиремия. Происходит массивное поступление лептоспир в кровоток, накопление в крови токсинов и токсических метаболитов лептоспир, а также вторичная диссеминация возбудителя. Лизис лептоспир с освобождением эндотоксина приводит к развитию лихорадки и интоксикации. Создаются условия для развития ИТШ. Эта фаза патогенеза соответствует начальному периоду заболевания и длится от 3 до 6 дней. В это время возможно проникновение лептоспир через гематоэнцефалический барьер и развитие менингита [16, 19].
3. Токсинемия и полиорганные нарушения. Возникают дегенеративные и некротические изменения в печени, почках и мышцах. В результате повреждения эндотелия капилляров под действием лептоспир и их эндотоксина развиваются эндотелиальная дисфункция, генерализованный капилляротоксикоз, повышение проницаемости сосудистой стенки и плазморея. Высокие уровни провоспалительных цитокинов также способствуют повышению проницаемости сосудов и усугубляют ситуацию. Проявляется выраженная тромбоцитопения, основными причинами которой являются миелотоксическое действие токсинов возбудителя и постагрегационный дефицит тромбоцитов. Уменьшается синтез факторов свертывания вследствие поражения печени. Создаются условия для возникновения геморрагического синдрома. Поражение почек обуславливают гемодинамические нарушения (снижение ОЦК вследствие плазмореи), воздействие лептоспир и их токсинов, некроз клубочковых эпителиальных клеток и эпителия почечных канальцев, а также миоглобинурия, возникающая в следствие миолиза (в восходящей части петли Генле миоглобин и продукты его метаболизма откладываются и вызывают повреждение эпителия) [16, 19, 22, 23]. В тяжелых случаях развивается ОПН. Гемолизины лептоспир способствуют развитию гемолитической анемии. Некроз гепатоцитов и гемолиз эритроцитов приводят к появлению желтухи. В тяжелых случаях развивается

острая почечно-печеночная недостаточность. Имеет место возникновение пневмонии, миокардита и менингита. Существует риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и легочного кровотечения. Эта фаза соответствует периоду разгара заболевания (с конца 1-й до 3-й недели болезни) [16, 17, 20, 24, 25].

4. Формирование нестерильного иммунитета. Рост титра антител и фагоцитоз ведут к подавлению инфекции. В почках лептоспирозы из крови проникают в интерстиций и проксимальные извитые канальцы, где лептоспирозы не подвергаются воздействию антител и могут длительно сохраняться на эпителии и в некоторых случаях вызывать рецидивы. Фаза соответствует периоду угасания клинических проявлений (3–4-я недели болезни).
5. Формирование стерильного серовар-специфического иммунитета. Фаза продолжается от 4–8-й недели до 6 месяцев от начала болезни и соответствует периоду реконвалесценции [16].

Патоморфологически выявляют иктеричность кожи и слизистых оболочек, кровоизлияния различных размеров, наиболее выраженные в области скелетных мышц, почек, печени, надпочечников, желудка, селезенки и легких. Гистологическое исследование выявляет поражение сосудов микроциркуляторного русла. Определяются дистрофические изменения паренхимы с очагами некробиоза и некроза в почках (некротический нефроз с преимущественным поражением коркового слоя), печени, надпочечниках, миокарде, поджелудочной железе, скелетных мышцах. В почках обнаруживают явления интерстициального отека и полнокровие; в капиллярах почечных клубочков – утолщение базальных мембран, стазы, агрегацию эритроцитов; в проксимальных канальцах – дистрофию и коагуляционный некроз эпителия; в мозговом слое – кровоизлияния и инфильтраты из лейкоцитов. В печени отмечают отек, зернистую белковую дистрофию гепатоцитов и некроз отдельных клеток, повреждение печеночных балок, явления холестаза. В легких выявляют полнокровие капилляров, явления стаза и агрегацию эритроцитов и лейкоцитов. В миокарде расстройство микроциркуляции сопровождается очаговым повреждением кардиомиоцитов. Отек, полнокровие и кровоизлияния обнаруживают в мозговых оболочках. Патоморфологически при ИТШ наблюдается запустение полостей сердца и крупных сосудов на фоне полнокровия внутренних органов. При ОПН выявляют отек стромы почек, кровоизлияния, инфильтрацию, дистрофию и некроз эпителия извитых канальцев, неравномерное расширение просвета канальцев и заполнение его белковыми массами, лейкоцитами и погибшими эпителиальными клетками. При острой печеночной недостаточности имеют место дистрофия и некроз гепатоцитов, отек стромы, инфильтрация и кровоизлияния [19, 25].

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 2 до 30 дней, в среднем – от 7 до 14 дней [16]. Начальный период длится от 3 до 6–7 дней. Заболевание начинается остро с озноба и повышения температуры тела до 39–40 °С. Далее возникает лихорадка ремиттирующего или постоянного типа с максимумом на 2-й день болезни и общей продолжительностью

от 2 до 17 дней (в среднем 5–7 дней). Вслед за лихорадкой следует период апиреksии длительностью от 1 до 14 дней, после чего могут наблюдаться повторные лихорадочные волны. В начальном периоде лицо и шея пациента гиперемизированы, наблюдается отечность лица, сосуды склер и конъюнктив инъецированы, имеют место тошнота, головная боль, тахикардия, кровоизлияния в склере, боль при движениях глазных яблок, конъюнктивит, гиперемия зева, боль при глотании, энантема на слизистой оболочке полости рта, боль в суставах, ломота в теле. Характерна интенсивная мышечная боль, наиболее выраженная в икроножных мышцах, мышцах бедер и поясничной области, также наблюдается боль в мышцах спины, живота, шеи. Боль усиливается при движении и пальпации, может приводить к нарушению передвижения. В связи с развитием миолиза повышается активность креатинкиназы в крови, определяются миоглобинемия и миоглобинурия. Мышечная боль появляется в первые дни болезни и может сохраняться до 2 недель. Иногда возникает розеолезная или полиморфная быстро исчезающая экзантема. Может выявляться увеличение периферических лимфоузлов. Может наблюдаться уменьшение количества мочи. В ОАМ регистрируются протеинурия, цилиндрурия и микрогематурия [16, 17, 20, 22, 24, 25]. Боль в поясничной области и симптом поколачивания сложно интерпретируемы, так как они могут быть обусловлены поражением мышечной ткани и поражением почек.

Далее следует период разгара. В это время появляется симптоматика поражения печени, почек, легких, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также геморрагический синдром. У пациентов отмечают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, анэозинофилию, анемию, тромбоцитопению, ускорение СОЭ. Лептоспироз может протекать в желтушной и безжелтушной формах. Желтуха в большинстве случаев возникает на 4–6-й день болезни, может быть различной интенсивности и продолжительности (от нескольких дней до нескольких недель), сопровождается потемнением мочи и гипохolieй кала. Печень увеличена и болезненна при пальпации, в части случаев наблюдается спленомегалия. Повышается активность АЛТ и АСТ, растет уровень билирубина, наблюдается гипоальбуминемия. Уровень прямого билирубина повышается по причине развития цитолиза гепатоцитов, а непрямого билирубина – вследствие гемолиза и цитолиза (уменьшается захват непрямого билирубина, так как функционирует меньшее количество гепатоцитов). В моче выявляется прямой билирубин [16, 17, 22, 27].

Поражение почек достигает максимума к 7–10-му дням болезни. Уменьшается количество мочи, снижение диуреза может достигать степени анурии. Регистрируются повышение уровней мочевины и креатинина, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. В ряде случаев развивается ОПН, ее особенностью является отсутствие отеков и артериальной гипертензии; гиперкалиемия выявляется в единичных случаях. При благоприятном течении снижение диуреза сменяется полиурией. Наблюдается изогипостенурия. Концентрационная функция почек восстанавливается постепенно в течение 2–4 недель [16, 22, 25, 26].

Для лептоспироза в периоде разгара характерна манифестация геморрагического синдрома: появляются кровоизлияния в склере, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения,

кровоизлияния в места инъекций, кровохарканье, макрогематурия, легочные и желудочно-кишечные кровотечения, могут развиваться кровоизлияния в оболочки и вещество головного мозга. Во время манифестации геморрагического синдрома определяются удлинение АЧТВ, ПТВ, ТВ и ВСК [22–25].

Поражение легких протекает в виде бронхита, мелкоочаговых и крупноочаговых пневмоний. В таких случаях на рентгенограмме выявляются множественные очаги инфильтрации легочной ткани. Возможно развитие геморрагической пневмонии и геморрагического отека легких. У пациентов с лептоспирозом может развиваться инфекционно-токсический миокардит, гораздо реже встречаются эндокардит и перикардит. Наблюдаются тахикардия, приглушение тонов сердца, понижение АД, реже регистрируется брадикардия, могут возникать аритмии. У пациентов с лептоспирозом могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, светобоязнь, рвота, адинамия, бред и галлюцинации. Менингеальный синдром может быть обнаружен на 5–8-й день заболевания. У больных выявляется ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, иногда – симптомы Брудзинского. У пациентов чаще развивается серозный менингит, реже – гнойный менингит или менингоэнцефалит. В ликворе наблюдается плеоцитоз чаще лимфоцитарного, реже смешанного или нейтрофильного характера [16, 17, 28].

При лептоспирозе наблюдается лимфаденопатия с вовлечением подчелюстных, затылочных, шейных, подмышечных лимфоузлов; они чувствительны при пальпации и не спаяны с окружающими тканями. К 3–7-му дням болезни у некоторых пациентов возникает экзантема скарлатиноподобного, кореподобного, уртикарного, розеолезного или геморрагического характера, которая сохраняется от нескольких часов до 10 суток, может сопровождаться зудом кожи и завершаться шелушением. Язык сухой, покрыт коричнево-желтым налетом, с гиперплазией сосочков [17, 22].

В поздние сроки могут развиваться увеиты (ирит и иридоциклит) [17].

Течение лептоспироза осложняют ИТШ, ОПН, острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), ОРДС, ДВС и кровотечения, в том числе легочные [19, 25].

Период реконвалесценции. При благоприятном течении лептоспироза начиная с 2–4-й недели наступает постепенное выздоровление больных. Длительность заболевания в большинстве случаев составляет 4–6 недель. После купирования основных проявлений заболевания длительно могут сохраняться астеновегетативный синдром, общая мышечная слабость. Возможно развитие рецидивов, которых может быть несколько [16].

Методами верификации диагноза являются темнопольная микроскопия крови, мочи и ликвора, бактериологическое исследование, реакция микроагглютинации (РМА), реакция агглютинации-лизиса с лептоспирозным антигеном, реакция прямой геммагглютинации (РПГА), реакция слайд-агглютинации, ИФА и ПЦР. РМА характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, но не является методом ранней диагностики, так как антитела к лептоспирам в диагностическом титре 1 : 100 и выше определяются в сыворотке крови не ранее 8–10 дней болезни. Максимальные титры наблюдаются на 14–17-й дни заболевания. Исследуют парные сыворотки (первую – на 5–7-й дни болезни, вторую – через 7–14 дней).

Диагноз подтверждает четырехкратное нарастание титра антител. Диагностический титр антител при проведении РПГА составляет 1 : 80. ПЦР обладает высокой специфичностью и достоверностью уже на первой неделе заболевания [29].

Дифференциальный диагноз

Природные очаги ГЛПС могут территориально совпадать с очагами лептоспироза или же располагаться близко к ним, кроме того, жители Российской Федерации быстро перемещаются по территории страны и нередко имеют высокий риск заражения обеими инфекциями. В анамнезе пациентов с ГЛПС и лептоспирозом имеет место пребывание на природе: в лесу, в саду, в сельской местности, в поле. При ГЛПС преобладает воздушно-пылевой путь заражения, при лептоспирозе – водный.

ГЛПС и лептоспироз имеют ряд общих черт. Лихорадка до 39–40 °С, интоксикация, ломота в теле, мышечная и суставная боль, тошнота и рвота, гиперемия лица, шеи и верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер, кровоизлияния в склеру, отечность лица, энантема геморрагического характера в области неба, поражение почек, геморрагический синдром присутствуют в клинической картине этих инфекций.

При лептоспирозе наблюдаются интенсивная боль в икроножных мышцах, мышцах бедер, спины, поясничной области, обусловленная развитием некрозов в мышечной ткани. Боль усиливается при движении, может приводить к обездвиживанию пациента. Если мышечная боль имеет место при ГЛПС, то, как правило, она носит умеренный характер, к обездвиживанию не приводит никогда. Миолиз для ГЛПС, в отличие от лептоспироза, нехарактерен, а боль в мышцах, вероятно, связана с развитием васкулита и интоксикационного синдрома.

Причиной появления иктеричности при лептоспирозе могут быть гепатит и гемолиз. Наблюдается повышение всех фракций билирубина. Возникает гепатомегалия, повышаются АЛТ и АСТ. В моче может определяться прямой билирубин, так как имеет место синдром цитолиза. У пациентов с ГЛПС может регистрироваться повышение активности АЛТ и АСТ, но желтуха, повышение уровня билирубина и билирубинурия, как правило, отсутствуют.

Поражение почек при ГЛПС и лептоспирозе приводит к уменьшению количества мочи, протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, повышению уровней мочевины и креатинина, а в ряде случаев – к развитию ОПН. Различаются патогенетические аспекты поражения почек при этих инфекциях. У пациентов с ГЛПС преобладают явления васкулита и снижение фильтрационной функции на фоне спазма приносящих артериол, снижения ОЦК в следствие плазмореи и (или) ИТШ. При лептоспирозе развивается поражение сосудов почечного клубочка и эпителия канальцев под действием локализующихся в этих структурах лептоспир, наблюдаются явления васкулита. В результате рабдомиолиза возникают миоглобинемия и миоглобинурия, приводящие к развитию миоглобинурического компонента поражения почек.

Менингит при лептоспирозе развивается в периоде разгара. При ГЛПС иногда выявляются кратковременные сомнительные или слабо выраженные менингеальные симптомы, быстро исчезающие на фоне жаропонижающей и дезинтоксикационной терапии. По-видимому, при ГЛПС такая ситуация связана с развитием васкулита и мелких кровоизлияний в мозговые оболочки.

Развитие экзантемы при ГЛПС приходится на время манифестации геморрагического синдрома в олигурическом периоде. Она носит геморрагический характер и представлена петехиями и геморрагиями различной величины. Причиной ее появления являются васкулит и дефицит факторов свертывания крови в случае развития гипокоагуляционной фазы ДВС. Сыпь на коже не является обязательным симптомом ГЛПС. При лептоспирозе экзантема появляется у некоторых пациентов на 3–6-е сутки. В отличие от сыпи при ГЛПС, она носит не только геморрагический, но и скарлатиноподобный, пятнисто-папулезный, уртикарный или розеолезный характер. Развитие сыпи при лептоспирозе

связано с поражением структур кожи, развитием васкулита и дефицитом факторов свертывания крови в случае развития гепатита и (или) гипокоагуляционной фазы ДВС.

В связи с развитием гемолиза при лептоспирозе наблюдаются анемия, повышение уровня непрямого билирубина и гемоглобинурия. Анемия наиболее выражена в разгаре болезни. В отсутствие кровотечений для ГЛПС анемия нехарактерна, так как в патогенезе этого заболевания нет гемолитического компонента. Напротив, при ГЛПС в связи с развитием плазмореи проявляются признаки гемоконцентрации: повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина. Различия между ГЛПС и лептоспирозом представлены в *таблице*.

Таблица
Различия между ГЛПС и лептоспирозом

Параметры	ГЛПС	Лептоспироз
Анамнез	Нахождение в природном очаге: работа в поле, в огороде, в помещениях, на стройке в сельской местности; сбор ягод и грибов, охота, рыбалка. Основной путь передачи – воздушно-пылевой	Пребывание в природном очаге, купание и питье некипяченой воды из открытых водоемов, рыбалка, работа в сфере ветеринарии и животноводства, охота, работа с мясом, питье некипяченого молока. Основной путь передачи – водный
Патогенез	Разборка «слипчивых контактов» между клетками эндотелия, васкулит, плазморея, кровоизлияния. Спазм приносящих артериол почек, уменьшение ОЦК за счет плазмореи, снижение фильтрационной функции. Ишемия коры почек. Гибель подоцитов и протеинурия	Лизис лептоспир и эндотоксинемия. Генерализованный капилляротоксикоз. Миозит, рабдомиолиз, миоглобинурия. Гемолиз. Нефроз (некроз эпителия канальцев + миоглобинурическое повреждение). Гепатит. Желтуха (гемолиз + некрозы в печени). Менингит. Пневмония. Миокардит
Патоморфология	Бледная кора и темно-красные пирамиды почек. Отек почек. Кровоизлияния в почках, в надпочечниках, аденогипофизе, по ходу ЖКТ, в легких, в брюшину, в ткани глаза и в правое предсердие. Интерстициальный отек тканей	Интерстициальный отек, воспалительная клеточная инфильтрация и кровоизлияния в печени, селезенке, почках, легких, мозговых оболочках. Дистрофия и некроз эпителия почечных канальцев и гепатоцитов. Восковидный некроз поперечнополосатых мышечных волокон. Миоглобин в восходящей части петли Генле
Начало заболевания	Чаще острое, с лихорадки	Чаще острое, с лихорадки и интенсивной боли в мышцах
Боль в мышцах	Умеренная	Интенсивная
Ограничение объема движений	Нет	Имеет место
Боль в суставах	Чаще умеренная	От умеренной до интенсивной, бывает очень интенсивной
Отечность в области суставов	Нет	Может быть
Гепатомегалия	Незначительная	Выражена
Желтуха	Нет	Выражена при желтушных формах
Изменение окраски мочи	Возможна гематурия	Потемнение мочи
Гипохолит кала	Нет	Имеет место
Спленомегалия	Нет	Может быть
Менингеальные симптомы	В большинстве случаев отсутствуют. Могут быть слабо выраженными и быстро проходящими	Характерны, наблюдаются на 5-8 день заболевания
Пневмония, бронхит, трахеит	Нет	Могут быть
Экзантема	Геморрагическая сыпь, чаще петехии в местах сдавления	Варианты: пятнисто-папулезная, розеолезная, скарлатиноподобная, уртикарная, геморрагическая
Лимфоаденопатия	Нет периферической лимфоаденопатии	Могут быть увеличены подчелюстные, затылочные, шейные, подмышечные лимфоузлы, чувствительны при пальпации, не спяны с окружающими тканями
Диарейный синдром	Может быть умеренно выражен	Не характерен
Динамика АД	Чаще в лихорадочном периоде АД понижается, в периодах олигурии и полиурии АД повышается, в периоде реконвалесценции АД возвращается к исходному уровню	Чаще понижение АД
ЧСС	Часто брадикардия или относительная брадикардия	Чаще тахикардия
Нарушение зрения (ощущение тумана перед глазами, нечеткость контуров)	Чаще в периоде олигурии	В поздние сроки
Осложнения	ИТШ, ОПН, ДВС, ПОН, кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз, надрывы и разрывы капсулы и вещества почки	ИТШ, ОПН, ДВС, ОППН, ПОН, легочное кровотечение, ОРДС
Количество эритроцитов и уровень гемоглобина	Повышены в лихорадочном и олигурическом периодах	Гемолитическая анемия
Миоглобин крови	Нет значительного повышения	Повышен
Миоглобин мочи	Без значительного повышения	Повышен
Гемоглобинурия	Нет	Присутствует
Прямой билирубин в моче	Отсутствует	Присутствует
Активность АЛТ, АСТ	Может быть слабо или умеренно повышена	Значительно или умеренно повышена в случае развития гепатита
Активность КК	Без значительного повышения	Повышена

Продолжение таблицы		
Билирубин общий, прямой и непрямой	В норме	Повышены все фракции билирубина
Ликвор	В норме	Чаще лимфоцитарный, реже смешанный или нейтрофильный цитоз
Рецидивы	Нет	Возможны

Заключение

Можно выделить основные различия при проведении дифференциальной диагностики между ГЛПС и лептоспирозом. При лептоспирозе, в отличие от ГЛПС, наблюдаются рабдомиолиз и миоглобинурический компонент поражения почечных канальцев; могут развиваться синдром желтухи и выраженные клинические проявления менингита, гемолитическая анемия, пневмония, периферическая лимфоаденопатия, а также различные варианты экзантемы (пятнисто-папулезная, розеолезная, скарлатиноподобная, уртикарная); течение лептоспироза могут осложнять ОРДС и легочное кровоотечение; после перенесенного заболевания могут возникать рецидивы. Для ГЛПС, в отличие от лептоспироза, характерны признаки гемокоцентрации, своеобразная динамика АД (сначала понижение АД, потом повышение и возврат к норме), развитие диарейного синдрома и такие осложнения, как кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз, надрывы и разрывы капсулы и вещества почек.

Список литературы / References

- Laenen L, Vergote V, Calisher C.H., et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. *Viruses*. 2019; 11: 788. <https://doi.org/10.3390/v11090788>
- Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Современные эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом: к 85-летию изучения на Дальнем Востоке России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 3: 9–13. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.9-13.
- Kompanets G.G., Iunikhina O.V. Modern epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome: to the 85th anniversary of study in the Russian Far East. *Pacific Medical Journal*. 2018; 3: 9–13. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.9-13.
- Sehgal A., Mehta S., Sahay K., et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023; 15 (2): 561. <https://doi.org/10.3390/v15020561>
- Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.
- Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой генетически топлатими вирусом Доброво/Белград в России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; 2: 10–14.
- Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Morozov V.G. and others. Features of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by genetic subtypes of the Dobrava/Belgrade virus in Russia. *Pacific Medical Journal*. 2008; 2: 10–14.
- Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности. *Архив внутренней медицины*. 2019; 6: 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
- Borodina Zh.I., Tsarenko O.E., Monakhov K.M., Bagautdinova L.I. Hemorrhagic fever with renal syndrome is a modern problem. *Archive of Internal Medicine*. 2019; 6: 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
- Gorbunova E.E., Gavrilovskaya I.N., Mackow E.R. Pathogenic Hantaviruses Andes virus and Hantaan virus induce adherens junction disassembly by directing vascular endothelial cadherin internalization in human endothelial cells. *J. Virol.* 2010; 84: 7405–7411. DOI: 10.1128/jvi.00576-10.
- Wang P.Z., Li Z.D., Yu H.T., et al. Elevated serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40: 648–656. DOI: 10.1177/1147323001204000227.
- Старостина В.И., Валшин Д.А., Мурабаева Р.Т., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т. Патогизиологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 4: 142–150.
- Starostina V.I., Valshin D.A., Murzabaeva R.T., Shaikhullina L.R., Galieva A.T. Pathophysiological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016; 4: 142–150.
- Krautkraemer E., Grouls S., Stein N., Reiser, J., Zeier, M. Pathogenic old-world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembly of cell-to-cell contacts. *J. Virol.* 2011; 85: 9811–9823. DOI: 10.1128/jvi.00568-11.

- Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В., Фигурнова Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; 2: 76–78.
- Figurnov V.A., Marunich N.A., Gavrilov A.V., Figurnova E.V. Features of clinical manifestations and some patterns of pathogenesis in severe hemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2008; 2: 76–78.
- Кирьянов Н.А., Мокрецов А.Г., Суханов С.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019; 1–1 (79): 128–131. DOI: 10.23670/ij.2019.79.1.024.
- Kiryayov N.A., Mokretsov A.G., Sukhanov S.A. Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *International scientific research journal*. 2019; 1–1 (79): 128–131. DOI: 10.23670/ij.2019.79.1.024.
- Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Хабаровск*. 1994; 302.
- Sirotnin B.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Khabarovsk*. 1994; 302.
- Архипова С.В., Аржанова В.В., Чупакина Л.В. и др. Эпидемиологические и клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 7 (328): 42–50. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-328-7-42-50.
- Arkhipova S.V., Arzhanova V.V., Chupakhina L.V. and others. Epidemiological and clinical aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Samara region. *Population health and habitat*. 2020; 7 (328): 42–50. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-328-7-42-50.
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. 2014; 74.
- Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical recommendations*. National Infectious Diseases Scientific Society. 2014; 74.
- Лептоспироз у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. 2014; 96.
- Leptospirosis in adults. *Clinical recommendations*. National Infectious Diseases Scientific Society. 2014; 96.
- Инфекционные болезни: национальное руководство под ред. Н.Д. Юшчука, Ю.Я. Венгерова. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1104.
- Infectious diseases: National guidelines, ed. by N.D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerova. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 1104.
- Литусов Н.В. Лептоспиры. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМА. 2012; 20.
- Litusov N.V. Leptospira. *Illustrated textbook*. Ekaterinburg. Publishing house of UGMA. 2012; 20.
- Авдеева М.Г., Городин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфозы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (3): 36–46.
- Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Pronin M.G. Leptospirosis: Complications, causes of death and pathomorphogenesis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20 (3): 36–46.
- Karpagam K.B., Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39 (5): 835–846. DOI: 10.1007/s10096-019-03797-4.
- Casson J.F., Picardeau M., Mielcarek M., et al. Epidemiology of Leptospira transmitted by rodents in southeast Asia. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2014; 8 (6): e2902. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002902.
- Rajapakse S. Leptospirosis: Clinical aspects. *Clin. Med. (Lond)*. 2022; 22 (1): 14–17. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0784.
- Мойсова Д.А., Городин В.Н. Концепция нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе. *Журнал микробиологии*. 2021; 13 (3): 70–81. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81.
- Moisova D.A., Gorodin V.N. The concept of hemostasis disorders in severe leptospirosis. *Journal of Infectology*. 2021; 13 (3): 70–81. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81.
- Никуллина М.А., Гранитов В.М., Танашкин С.Ф., Волчкова Е.В., Немлюстиева Е.А. Проблемы диагностики завозного случая лептоспироза (анализ клинического наблюдения). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (1): 36–41.
- Nikulina M.A., Granitov V.M., Tanashkin S.F., Volchkova E.V., Nemliustieva E.A. Problems in diagnosing an imported case of leptospirosis (analysis of clinical observation). *Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 22 (1): 36–41.
- Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Лемешевская М.В., Бурданова Т.М. Завозной случай лептоспироза с летальным исходом из Вьетнама в Иркутскую область. *Инфекционные болезни*. 2014; 12 (3): 95–99.
- Kiseleva E.Yu., Breneva N.V., Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M. An imported case of leptospirosis with a fatal outcome from Vietnam to the Irkutsk region. *Infectious Diseases*. 2014; 12 (3): 95–99.
- Шаракшанов М.Б., Бренева Н.В., Лемешевская М.В. и др. Клинико-эпидемиологический анализ случаев лептоспироза в Иркутской области в 2011–2015 гг. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (1): 73–79.
- Sharakshanov M.B., Breneva N.V., Lemeshevskaya M.V. and others. Clinical and epidemiological analysis of cases of leptospirosis in the Irkutsk region in 2011–2015. *Infectious Diseases*. 2016; 14 (1): 73–79.
- Zida S., Kania D., Sotto A., et al. Leptospirosis as Cause of Febrile Infectious Illness, Burkina Faso. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (8): 1569–1572. DOI: 10.3201/eid2408.170436.
- Nabity S.A., Araujo G.C., Hagan J.E., et al. Anicteric Leptospirosis-Associated Meningitis in a Tropical Urban Environment. *Braz. J. Infectious Diseases*. 2020; 26 (9): 2190–2192. DOI: 10.3201/eid2609.191001.
- Попов С.Ф., Иоанниди Е.А., Александров О.В. Современные подходы к диагностике и лечению больных лептоспирозом. *Лекарственный вестник*. 2020; 2 (78): 31–34.
- Popov S.F., Ioannidi E.A., Aleksandrov O.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with leptospirosis. *Medicinal Bulletin*. 2020; 2 (78): 31–34.

Статья поступила / Received 11.07.23
 Получена после рецензирования / Revised 18.07.23
 Принята в печать / Accepted 08.09.23

Сведения об авторах

Старостина Валерия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования. E-mail: alex_gilm@mail.ru. WoS Researcher ID: F-6841–2017. Scopus Author ID: 6602767569. Author ID РИНЦ: 687272

Латыпова Гульнара Руслановна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней. E-mail: gulnara1-s@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Старостина Валерия Игоревна. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

About authors

Starostina Valeria I., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Gilmanov Alexander Zh., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Laboratory Diagnostics, Institute of Additional Professional Education. E-mail: alex_gilm@mail.ru. WoS Researcher ID: F-6841–2017. Scopus Author ID: 6602767569. Author ID RSC: 687272

Latypova Gulnara R., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases. E-mail: gulnara1-s@yandex.ru

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Starostina Valeria I. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Для цитирования: Старостина В.И., Гильманов А.Ж., Латыпова Г.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз: дифференциальный диагноз. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-46-52>

For citation: Starostina V.I., Gilmanov A.Zh., Latypova G.R. Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis: Differential diagnosis. *Medical alphabet*. 2023; (23): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-46-52>

