© Г.В.Мельник, Л.И.Жукова, 2003
УДК 616.986.7:616.613

Г.В. Мельник, Л.И. Жукова

К МЕХАНИЗМУ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ

G.V.Melnik, L.I.Zhukova

ON THE MECHANISM OF IMPAIRMENT OF THE KIDNEYS IN LEPTOSPIROSIS

Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Кубанской государственной медицинской академии, Городская клиническая инфекционная больница, г. Краснодар, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определить механизмы поражения почек при лептоспирозе для совершенствования диагностики, прогноза течения и патогенетической терапии больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведены общеклинические, инструментальные (УЗИ, реносцинтиграфия) и биохимические исследования, характеризующие функцию почек, у 451 больного лептоспирозом (желтушный - 67,2%, безжелтушный – 32,8%). Миоглобин в крови и моче определяли у 59 больных лептоспирозом и в суспензиях почек – у 5 умерших от лептоспироза (контрольные группы – больные острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), ОПН нелептоспирозной этиологии, здоровые доноры и погибшие от черепно-мозговых травм). Проанализированы патоморфологические изменения почек у 34 умерших от лептоспироза и 10 – от ОВГВ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Одним из звеньев ОПН при лептоспирозе является рабдомиолиз, приводящий к миоглобинурической нефропатии, о чем в олигоанурической стадии свидетельствуют высокие показатели миоглобина в крови и в ткани почек на аутопсии в сочетании с низким уровнем миоглобина в моче. В полиурической стадии ОПН происходит выведение депонированного ранее в почках миоглобина, что доказывается низким его уровнем в крови и высоким в моче. В патогенетическую терапию больных лептоспирозом целесообразно включать средства, способствующие раннему устранению эндотоксикоза и миоглобинемии. Критерием выбора методов детоксикации (консервативной, эфферентной) могут служить показатели кислотности мочи и коэффициент соотношения миоглобина крови и мочи. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обоснован новый важный механизм формирования ренального синдрома в разгар лептоспироза, связанный с выведением через почки несвойственного для крови белка миоглобина, образующегося в высоких концентрациях при специфическом лептоспирозном рабдомиолизе. Развивающаяся в остром периоде лептоспироза ОПН обратима при условии рационального лечения больных.

Ключевые слова: лептоспироз, рабдомиолиз, миоглобин, острая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the mechanisms of the kidneys in leptospirosis in order to improve the diagnosis, prognosis of the course and pathogenetical therapy of the patients. **PATIENTS AND METHODS.** General clinical, instrumental (USI, renoscintigraphy) and biochemical investigations were carried on to characterize the kidney function in 451 leptospirosis patients (leptospirosis jaundice in 67.2%, biochem leptospirosis - in 32.8%). Myoglobin in blood and urine was determined in 59 leptospirosis patients and in suspensions of the kidneys (in 5 dead from leptospirosis (control groups - patients with acute viral hepatitis B (AVHB), acute renal failure (ARF) of non-leptospirosis etiology, healthy donors and the dead from cerebro-cranial injuries). Pathomorphological alterations in the kidneys were analyzed in 34 dead from leptospirosis and 10 - from AVHB. **RESULTS.** One of the links of ARF in leptospirosis is rhabdomyolysis resulting in myoglobinuric nephropathy shown in the oligoanuric stage by high indices of myoglobin in blood and renal tissue in autopsy in combination with a low level of myoglobin in urine. It is expedient to include means promoting early liquidation of endotoxemia and myoglobinemia in pathogenetic therapy of leptospirosis patients. The indices of urine acidity and the coefficient of the blood and urine myoglobin ratio can be taken as a criterion for choosing detoxication methods (conservative or efferent). **CONCLUSION.** A new important mechanism of the formation of renal syndrome at the height of leptospirosis is substantiated which is related with the elimination by the kidneys of the unusual for blood myoglobin protein formed in high concentrations at specific leptospiral rhabdomyolysis. The ARF developing in the acute period of leptospirosis is reversible under conditions of the rational treatment of the patients.

Key words: leptospirosis, rhabdomyolysis, myoglobin, acute renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Среди природно-очаговых инфекций, регистрируемых в Краснодарском крае, лептоспироз занимает ведущее место по заболеваемости (34 – 75% от числа зарегистрированных по Российской Федерации случаев за последние 10 лет) и по числу больных с тяжелыми желтушными формами болезни, зачастую осложняющихся шоком, острой почечно-печеночной недостаточностью (ОППН), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и респираторным дистресс-синдромом (РДС) [1].

Несмотря на многолетнее изучение лептоспироза многие звенья его патогенеза остаются нераскрытыми. Так, традиционно считается, что поражение почек при лептоспирозе процесс многофакторный, в котором принимают участие прямое действие лептоспир и их токсинов, иммунопатологические и аутоиммунные реакции, шок, синдром ДВС [2]. Ряд клинических и экспериментальных исследований показывают наличие интерстициального нефрита как в разгаре лептоспироза, так и в его исходах [3]. В то же время уже в

самом начале изучения лептоспирозной инфекции А.М. Левин обратил внимание на умеренные гистологические изменения в почках у умерших от лептоспироза больных с преимущественным поражением эпителия канальцев при относительно сохранных клубочках, не соответствующие эндотелиальной тропности лептоспир [4]. Следует отметить, что перечисленные звенья патоморфогенеза лептоспироза не дают объяснения часто клинически наблюдаемой острой почечной недостаточности (ОПН), особенностью которой является развитие не в начальном периоде болезни, когда доминирует токсикоз, а позже, и, как правило, вместе с желтухой [5]. Не совсем понятен и положительный эффект раннего применения эффективных методов детоксикации в лечении лептоспирозной ОПН, позволяющих устранить симптомы не только почечной, но и печеночной дисфункции.

В своих исследованиях мы попытались определить механизмы поражения почек при желтушном и безжелтушном лептоспирозе для совершенствования диагностики, прогноза течения и патогенетической терапии больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 451 больного лептоспирозом, вызванного различными сероварами лептоспир (мужчин – 426 (94,5%), женщин – 25 (5,5%), в возрасте от 31 до 50 лет), находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице г. Краснодара в 1994 – 2002 гг. Желтушная форма лептоспироза наблюдалась у 303 (67,2%) больных, безжелтушная – у 148 (32,8%), тяжелое течение болезни у 297 (65,8%), среднетяжелое – у 148 (32,8%) и легкое – у 6 (1,3%). Из обследованных больных умерли 5 человек с тяжелым желтушным лептоспирозом. Диагноз лептоспироза устанавливали по клинико-эпидемиологическим данным и подтверждали реакцией микроагглютинации и лизиса лептоспир (РМАЛ) у 446 (98,9%) больных, методом ПЦР – у 2 (0,4%).

Всем больным проводили общеклинические и биохимические исследования, определяли функцию почек в пробе Реберга-Тареева. Из инструментальных методик применяли эхографию и динамическую скинтиграфию почек. Миоглобин определяли методом РПГА с помощью сертифицированного диагностикума НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород в сыворотке крови и моче у 59 больных лептоспирозом, а у умерших (5) – в суспензиях органов. Для контроля содержание миоглобина в крови и моче определяли в группе больных острым вирусным гепатитом В – ОВГВ (22),

ОПН нелептоспирозной этиологии (11), здоровых доноров (11), а также в органах умерших от ОПН нелептоспирозной этиологии (8) и у погибших в первые минуты от черепно-мозговых травм ранее ничем не болевших людей (11).

Проанализированы патоморфологические изменения почек у 34 умерших в 1991–2002 гг. от лептоспироза и 10 – от ОВГВ. Морфологические исследования аутопсийного материала проводились традиционными гистологическими методами с окраской гематоксилином и эозином и последующей микроскопией.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC AT по стандартной методике с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Начальный период лептоспирозной инфекции у 92,5% больных характеризовался лихорадкой и слабостью, у 53,4% – ознобами, у 39,5% – гиперемией лица и инъекцией сосудов склер. Признаки нейротоксикоза в виде головных болей различной локализации и интенсивности имели место у 67,2% больных, головокружение – у 20,6%, адинамия – у 26,2%, возбуждение и эйфория – у 9,3%, тошнота – у 41,5%, одно- и многократная рвота – у 11,8% и у 28,1%.

Характерным признаком начального периода лептоспироза являлись боли в мышцах, преимущественно нижних (74,9%) и верхних (8,0%) конечностей, а также поясничной области (38,3%). В 10,4% случаев мышечные боли отличались особенной интенсивностью и лишали больных возможности самостоятельно передвигаться. Выраженность миалгий в наших наблюдениях соотносилась со степенью тяжести и клинической формой болезни. Так, при желтушной форме лептоспироза боли в икроножных мышцах беспокоили 88,9% лиц с тяжелым и 60,8% со среднетяжелым течением, а при безжелтушной форме – соответственно 62,2% и 54,6%.

Поражение органов дыхания с физикальными изменениями в легких имело место у 45,9% обследованных, боли в животе – у 12,0%, болезненность при пальпации в эпигастрии – у 32,4%, послабление стула – у 15,3%, гиперемия ротоглотки – у 13,5%, увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов – у 11,1%.

Период разгара лептоспироза, начинавшийся у обследуемых больных на 3-й – 7-й день заболевания, сопровождался симптомами полиорганной нарушений, среди которых доминировали поражение почек (98%) и печени (93,1%). Признаки поражения сердечно-сосудистой системы отмечали у 66,1% больных, органов дыхания – у 46,1%, центральной нервной системы – у 20,4%, желудочно-

кишечного тракта – у 15,3%, геморрагический синдром – у 25,3%. У 80,1% обследованных в разгар болезни сохранялись симптомы интоксикации, а у 52,8% – мышечные боли.

Тяжесть течения лептоспироза у обследованных больных определяли развивающиеся специфические осложнения болезни, ведущими из которых были инфекционно-токсический шок (ИТШ) – 45,5%, ОПН – 53,9% и ОППН – 37,0%. Реже лептоспироз осложняли ДВС – 25,3% и РДС – 15,3%.

Выраженность симптомов нарушения функции почек у обследованных больных лептоспирозом колебалась от изменений в общем анализе мочи до симптомов острой почечной недостаточности.

Наиболее значимые нарушения функции почек регистрировали у больных с тяжелым течением желтушного и безжелтушного лептоспироза.

Так, при тяжелом желтушном лептоспирозе у 71,4% обследованных на 4,8±0,3-й день болезни наблюдали олигоанурию, сопровождающуюся положительным симптомом поколачивания по пояснице – у 31,7%, отеками ног – у 7,5%.

При лабораторных исследованиях в этой группе больных выявляли кислую реакцию мочи, умеренную протеинурию (0,194±0,01 г/л), гипостенурию (1011,2±0,8), лейкоцитурию (6,6±0,7 в п/зр. в общем анализе мочи и 2514,0±344,9 в 1 мл в пробе по Нечипоренко), цилиндрурию (2,8±0,5 в п/зр., в основном зернистые), микрогематурию (5,8±0,1 в п/зр.), снижение скорости клубочковой фильтрации (55,6±13,6 мл/мин) и реабсорбируемой фракции воды (94,4±1,3%), повышение уровня мочевины (20,5±1,2 ммоль/л) и креатинина (302,3±20,5 мкмоль/л). Показатель соотношения креатинина мочи и крови составлял 23,9.

Олигоанурическая стадия ОПН продолжалась до 4,7–8,4-го дня болезни и сменялась полиурической, которая сохранялась до 12,5 – 21,8-го дня заболевания и совпадала с уменьшением интенсивности желтухи.

При ультразвуковом исследовании почек у 10,3% больных желтушным лептоспирозом преимущественно на 3 – 4-й неделе заболевания обнаруживали признаки острого пиелонефрита, а у 21,9% больных в разные сроки заболевания (1 – 5-я неделя) – признаки обострения хронического пиелонефрита.

Радиоизотопные исследования почек, проведенные у больных желтушным лептоспирозом, наиболее часто выявляли нарушение экскреторной функции (51,4%), реже – снижение фильтрационной функции почек (38,9%) и снижение перфузии почек (25,0%). Перечисленные признаки реносцинтиграфических изменений функции почек сохраня-

лись на протяжении всего периода стационарного лечения.

При тяжелой форме безжелтушного лептоспироза у 16,5% больных на 3,1±0,4-й день болезни регистрировали олигурию, которая сменялась полиурией на 4,7±0,7-й день заболевания, а общая продолжительность нарушений мочеотделения сохранялась 12,5±1,5 дня. Положительный симптом поколачивания наблюдали у 34,0%. Относительная плотность мочи при данной форме болезни составляла 1014,3±1,2, показатели белка – 0,138±0,001 г/л, лейкоцитов – 6,9±0,3 в п/зр. и 2059,1±308,6 в 1 мл, эритроцитов – 5,3±0,8 в п/зр., цилиндров – 1,8±0,6 в п/зр., максимальные значения мочевины крови – 12,0±1,5 ммоль/л, креатинина крови – 208,9±36,0 мкмоль/л, а соотношение креатинина мочи и крови было равным 45:1. Следует отметить, что регресс симптоматики ренальных поражений у большинства больных тяжелым безжелтушным лептоспирозом совпадал со стабилизацией гемодинамических показателей.

УЗИ-признаки острого пиелонефрита у больных безжелтушным лептоспирозом выявляли у 4,3% лиц на 3 – 4-й неделе болезни, а признаки обострения хронического пиелонефрита – у 12,3% больных на 1 – 4-й недели болезни.

При радиоизотопном сканировании почек признаки нарушения экскреторной функции почек обнаруживали у 43,2% больных безжелтушным лептоспирозом, снижение фильтрационной способности почек – у 31,8% и снижение перфузии почек – у 18,2%.

При патоморфологическом исследовании почек у 64,7% умерших от лептоспироза выявляли некроз канальцев, у 70,6% – дистрофию их эпителия, у 50,0% – полнокровие почек. Гипертрофия клубочков и признаки пиелонефрита были обнаружены лишь в 2,9% аутопсий. Важно подчеркнуть, что патоморфологические признаки некроза и дистрофии канальцев диагностировали у 50,0% умерших от ОВГВ, у которых прижизненные клинические симптомы ОПН отсутствовали.

Исследование содержания миоглобина (таблица) показали, что в первые десять дней тяжелого желтушного лептоспироза, в том числе у умерших в эти сроки заболевания, его уровень в крови достоверно превышал норму и что особенно важно, уровень миоглобина в крови больных ОВГВ, безжелтушным лептоспирозом и ОПН не лептоспирозной этиологии. Максимальная гипермиоглобинемия в данной группе больных лептоспирозом приходилась на олигоанурическую стадию ОПН. При этом с мочой миоглобин практически не выделялся, поэтому коэффициент со-

Показатели миоглобина крови и мочи у больных лептоспирозом и в группах контроля

		Миоглобин в нг/мл						
Заболевание, день болезни		n	крови $\bar{X} \pm m$	n	мочи $\bar{X} \pm m$			
л е п т о с п и р о з	ж	тяж	1-10 день	20	1171,0±204,6*•**	11	171,0±36,6**	K-6,9
			11-20 день	18	166,0±40,6*	11	480,0±57,1	K-0,3
			21-30 дни	21	88,0±21,6*	10	84,0±13,9	K-1,0
		среднетяжелый	11	120,0±36,8*	-	-		
	б/ж	тяж	1-10 день	11	167,0±25,2* **	9	160,0±23,1**	K-1,0
			11-20 день	11	34,0±5,8	8	43,0±8,8	K-0,8
		среднетяжелый	11	51,0±7,3**	-	-		
	Больные с летальным исходом лептоспироза		4	4480,0±640,0*•**	3	427,0±106,7	K-10,5	
	ОВГВ	тяжелый	22	105,0±29,3* **	-	-		
	ОПН нелептоспирозной этиологии		11	618,0±147,5*•	5	512,0±78,4	K-1,2	
Контроль		11	38,0±5,0	11	35,0±2,8	K-1,1		

Примечание: ж- желтушный лептоспироз, б/ж – безжелтушный лептоспироз, тяж – тяжелое течение, ОВГВ – острый вирусный гепатит В. * - достоверность различий показателей с контрольной группой здоровых лиц; • - достоверность различий показателей с больными аналогичной степенью тяжести ОВГВ; ** - достоверность различий показателей с больными ОПН нелептоспирозной этиологии.

отношения К миоглобина крови и мочи колебался в пределах 6,9 – 10,5.

У больных безжелтушным лептоспирозом и ОПН нелептоспирозной этиологии в эти же сроки заболевания уровень миоглобина крови также достоверно превышал контроль, однако К был равным 1,0 и 1,2, что свидетельствовало о полноценном клиренсе миоглобина через почки в этой группе больных.

В полиурической стадии ОПН соотношение миоглобинемии и миоглобинурии у обследованных больных лептоспирозом изменялось. Концентрация миоглобина в крови в этот период заболевания существенно снижалась (166,0±40,6 нг/мл), в моче возрастала (480,0±57,1 нг/мл), а К становился равным 0,3.

Изучение концентрации миоглобина в почках умерших от лептоспироза показало его достоверно более высокое содержание в сравнении с больными, умершими от ОПН нелептоспирозной этиологии и погибшими от черепно-мозговых травм (704,0±156,8 нг/мл против 300,0±61,9 нг/мл и 131,0±32,0 нг/мл, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что практически у всех обследованных больных с тяжелым течением лептоспироза в первые 10 дней заболевания развивалась преренальная ОПН. Об этом свидетельствовали регистрируемая в этот период болезни гиповолемия, опосредованная интоксикацией и шоком (45,5%), а также умеренная протеинурия и гипоизостенурия на фоне снижения клубочковой фильтрации.

При безжелтушной форме лептоспироза преренальный механизм ОПН был ведущим, что под-

тверждалось высоким показателем соотношения концентрации креатинина мочи и крови, а также быстрым регрессом симптоматики ренальных поражений, совпадающих с нормализацией гемодинамики у исследованных больных.

При желтушном лептоспирозе в разгар заболевания преобладал тубулярный компонент ОПН. О нем свидетельствовали низкие значения показателя соотношения

концентрации креатинина мочи и крови, снижение канальцевой реабсорбции и преобладание зернистых цилиндров в моче при отсутствии симптоматики нефротического синдрома (массивной протеинурии, восковидных цилиндров, отеков, высокой плотности мочи).

На поражение канальцевого аппарата почек указывали и результаты реносцинтиграфии, в которых превалировали нарушения почечной экскреторной функции. Кроме того, у 64,7% умерших от желтушного лептоспироза на аутопсии обнаруживали ишемический некроз эпителия почечных канальцев, в то время как патология клубочков в виде их гипертрофии была находкой лишь у одного больного (2,9% случаев).

Важно отметить, что воспаление мочевыводительных путей в разгар лептоспироза не имело важного значения в механизмах ренального синдрома, поскольку результаты УЗИ обнаруживали признаки пиелонефрита лишь у небольшого числа больных. Кроме того, на аутопсии пиелонефрит был диагностирован только у одного умершего от лептоспироза. По-видимому, воспалительные поражения мочевыводительной системы имеют большее значение в исходах лептоспироза, способствуя формированию затяжной и хронической патологии почек [1], на что указывают длительно сохраняющиеся скинтиграфические признаки нарушения функции почек у обследованных больных с желтушным и безжелтушным лептоспирозом.

Анализ полученных результатов исследования ренального синдрома у больных лептоспирозом показал, что механизмы его развития характеризуются рядом особенностей, не соответствующих утвердившимся взглядам по патоморфогенезу болезни.

В то же время данные предшествующих исследований, проведенных сотрудниками кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Кубанской государственной медицинской академии, о наличии у больных лептоспирозом специфического рабдомиолиза, сопровождающегося появлением несвойственного для крови белка миоглобина [6,7], побудили нас к поиску причин почечных нарушений именно в этом звене патогенеза болезни.

Нами было установлено, что почки являются органом, через который происходит элиминация из кровеносного русла миоглобина в норме и патологии, на что указывало наличие этого белка в почках на аутопсии, обнаруженное нами у исследуемых больных лептоспирозом, ОПН нелептоспирозной этиологии и здоровых людей.

Гиперконцентрации миоглобина в крови, а также постмортально в почках при низком его содержании в моче, выявленные у больных лептоспирозом в олигоанурическую стадию ОПН, а также сведения о пороговых концентрациях миоглобина в крови и моче [8] показывают, что миоглобин при лептоспирозе задерживается в почках и, таким образом, служит ведущим звеном в развитии ОПН. Адгезии миоглобина в почках при лептоспирозе способствует кислая реакция мочи [9], характерная для всех наших пациентов в этот период заболевания.

В полиурической стадии ОПН у больных лептоспирозом происходит активная фильтрация депонированного ранее в почках миоглобина с мочой, чему способствует увеличение фильтрационной способности почек. В связи с этим содержание его в моче в данный период болезни в 3 раза превышает концентрацию в крови. Представляется, что этому способствуют и изменения кислой реакции мочи на щелочную в результате консервативной терапии [9,10].

Проведенные исследования определили целесообразность применения в комплексном лечении больных лептоспирозом с признаками поражений почек патогенетических средств, направленных на раннее устранение эндотоксикоза и миоглобинемии [11,12]. У обследованных нами больных лептоспирозом с показателями миоглобина крови свыше 1000 нг/мл и его соотношении с миоглобином мочи свыше 6 эффективными были экстракорпоральные методы детоксикации (гемодиализ, плазмаферез). Мероприятиями консервативной детоксикации (энтеральной, парентеральной) ограничивались, как правило, у больных с показателями миоглобина крови, не превышающими 600 нг/мл, и соотношении миоглобина крови и мочи не более 2,0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты исследования в целом позволили обосновать новый важный механизм формирования ренального синдрома в разгаре лептоспирозной инфекции, связанный с выведением через почки несвойственного для крови миоглобина, образующегося в высоких концентрациях из-за развивающегося при этом заболевании специфического рабдомиолиза.

Имеющиеся умеренные повреждения нефрона в остром периоде лептоспироза не являются ведущим звеном патогенеза ОПН, которая, как правило, обратима при условии рациональной тактики ведения больных. Так, в стадии олигоанурии важными критериями для выбора консервативной и эфферентной детоксикации должны стать кислотность мочи и коэффициент соотношения миоглобина крови и мочи.

Купирование ОПН в остром периоде лептоспироза не означает полного восстановления функции почек, что следует учитывать при разработке реабилитационных мероприятий у лиц, перенесших лептоспирозную инфекцию, как в желтушной, так и в безжелтушной форме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедев ВВ, Авдеева МГ, Шубич МГ и др. *Иктерогеморрагический лептоспироз*. Краснодар, 2001; 1-208
2. Пупкевич-Диамант ЯС, Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН и др. Клиника и патоморфология лептоспироза. *Клин мед* 1987; (4):102-108
3. Алексеева ЕА, Антонова ТВ. Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза. *Нефрология* 2002; 6 (4):
4. Златогоров СИ, Плетнев ДД. *Курс инфекционных заболеваний*. Биомедгиз, М.-Л., 1935; 257-260
5. Мельник ГВ, Жукова ЛИ. Клинико-патогенетические особенности поражения печени при лептоспирозе. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2001; (3): 41-44
6. Мельник ГВ, Авдеева МГ, Пискунов ОВ. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Тер арх* 1997; (11): 69-72
7. Martinell R, Luna MA, Rocha H. Is rhabdomyolysis an additional factor in the pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao-Paulo* 1994;36 (2): 111-114
8. Верболович ПА. *Миоглобин и его роль в физиологии и патологии животных и человека*. М., 1961; 1-215
9. Жукова ЛИ. Клиническое значение показателей кислотно-основного, газового и электролитного гомеостаза у больных лептоспирозом с острой почечной недостаточностью. *Клин лаб диагностика* 2001; (9): 48
10. Leonard F, Quinn PJ, Ellis WA. Possible effect of pH on the survival of leptospire in cattle urine. *Vet Res* 1992;131 (3):53-54
11. Iwata M; Zager RA. Myoglobin inhibits proliferation of cultured human proximal tubular (HK-2) cells. *Kidney Int* 1996; 50 (3):796-804
12. Zager RA, Burkhart K. Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, and terminal mitochondrial electron transport. *Kidney Int* 1997; 51(3): 728-738

Поступила в редакцию 11.09.2002 г.