Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
Совета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
31 января 2022 г.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Учебное пособие

Москва
2022

УДК 616.98:616.61-002.151(075.8)
ББК 55.144.4.я73
Г-337

Организация-разработчик – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАН, профессор Д.А. Сычев); ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России (ген. директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.А. Ишмухаметов); ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (директор – академик РАН, д.б.н., проф. А.Л. Гинцбург); ООО Мед. компания «Гепатолог» (директор – д.м.н., проф. В.Г. Морозов).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: Учебное пособие / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, Н.А. Алешо, В.Г. Морозов, Н.Г. Политова, Т.В. Михайлова, Т.Н. Демидова; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России; ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; ООО Мед. компания «Гепатолог». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 110 с.

ISBN 978-5-7249-3247-9

Предлагаемое учебное пособие посвящено изучению геморрагической лихорадки с почечным синдромом, которая является природно-очаговым зоонозным заболеванием человека и относится к категории особо опасных инфекций. Контекст учебного пособия соответствует содержанию дополнительной профессиональной образовательной программы повышения квалификации специалистов с высшим и средним медицинским и биологическим образованием по специальности «Эпидемиология» (разделы: природно-очаговые инфекции, особо опасные инфекции). Представленные материалы содержат сведения об истории изучения ГЛПС, систематике, молекулярно-биологических и физических характеристиках вирусов – возбудителей ГЛПС, резервуарных хозяевах хантавирусов – носителях и источниках заражения людей, этиологических формах ГЛПС и их эпидемиологических и клинических особенностях, иммунном ответе и иммунопатогенезе при ГЛПС, специфической лабораторной диагностике и профилактике ГЛПС, а также о распространении этой инфекции в мире.

Учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России (ген. директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.А. Ишмухаметов): д.б.н., проф. Е.А. Ткаченко, д.б.н. Т.К. Дзагуровой; сотр. кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: к.б.н., доц. Н.А. Алешо, к.м.н., доц. Политовой Н.Г.; сотр. лаборатории туляремии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России: к.б.н., ст.н.с. Т.В. Михайловой, ст.н.с., к.б.н. Т.Н. Демидовой; директором ООО Медицинская компания «Гепатолог» д.м.н., проф. В.Г. Морозовым в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей-эпидемиологов, медицинских зоологов, биологов, энтомологов, врачей-инфекционистов, врачей – организаторов здравоохранения и госсанэпидслужбы, слушателей циклов повышения квалификации по вопросам эпидемиологии ПОИ и ООИ.

УДК 616.98:616.61-002.151(075.8)
ББК 55.144.4.я73

Табл. 2. Ил. 12. Библиогр.: 45 назв.

Рецензенты:

зав. кафедрой биогеографии географического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», д.г.н., профессор – **С.М. Малхазова**

доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. – **М.В. Шипилов**

зам. главного врача по СЭВ ГБУЗ «Инфекционной больницы № 1 ДЗ г. Москва, к.м.н. – **М.В. Базарова**

ISBN 978-5-7249-3247-9

© ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022
© Е.А. Ткаченко, 2022, © Т.К. Дзагурова, 2022, © Н.А. Алешо, 2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	антиген
АТ	–	антитела
ИФА	–	метод иммуноферментного анализа
ДК	–	дендритные клетки
ДОБ	–	вирус Добрава / Белград
ГЛПС	–	геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГЛПС-ПУУ	–	ГЛПС, вызванная вирусом Пуумала
ГЛПС-Куркино	–	ГЛПС, вызванная вирусом Куркино
ГЛПС-Сочи	–	ГЛПС, вызванная вирусом Сочи
мАТ	–	моноклональные антитела
МФА	–	метод флюоресцирующих антител
ОПН	–	острая почечная недостаточность
ПЦР-РВ	–	полимеразная цепная реакция в реальном времени
ПУУ	–	вирус Пуумала
ПФО	–	Приволжский федеральный округ
РН	–	реакция нейтрализации
РСК	–	реакция связывания комплемента
СЕУ	–	вирус Сеул
ФО	–	федеральный округ
ФОЕ	–	фокусообразующие единицы
ХПС	–	хантавирусный пульмональный синдром
ХТН	–	вирус Хантаан
G_n и G_c	–	оболочечные гликопротеины хантавирусов
N	–	нуклеокапсидный белок
PRR	–	паттерн-распознающие рецепторы
Vero-E6	–	перевиваемая линия клеток почек зелёной мартышки
IgG	–	иммуноглобулины G
IgM	–	иммуноглобулины M

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **7**

ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ **8**

Контрольные вопросы 17

ГЛАВА 2. СИСТЕМАТИКА И ГЕОГРАФИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ХАНТАВИРУСОВ **18**

Контрольные вопросы и задания 19

ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХАНТАВИРУСОВ **20**

Контрольные вопросы и задания 21

ГЛАВА 4. АНТИГЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХАНТАВИРУСОВ **22**

Контрольные вопросы 23

ГЛАВА 5. ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДЕМИЧНЫХ ПО ГЛПС ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ **23**

5.1 Видовой состав хантавирусов и их природные резервуарные хозяева 23

5.2 Взаимоотношение хантавирусов с резервуарными хозяевами 25

Контрольные вопросы и задания 28

ГЛАВА 6. ПРИРОДНАЯ ОЧАГОВОСТЬ ХАНТАВИРУСОВ **29**

6.1 Краткая характеристика природных очагов хантавирусов – возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом 29

6.2 Особенности пространственного распространения очагов хантавирусов 35

Контрольные вопросы и задания 37

ГЛАВА 7. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 38

7.1 Распространение и эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом 38

7.2 Пути заражения людей геморрагической лихорадкой с почечным синдромом 43

7.3 Основные эпидемиологические типы заболевания 43

Контрольные вопросы и задания 44

ГЛАВА 8. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХАНТАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ИНДИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 45

8.1 Иммунопатогенез, ассоциированный с хантавирусными инфекциями, – многофакторный процесс 45

8.2 Методы специфической диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом 50

8.3 Методы лабораторного исследования полевого материала 54

Контрольные вопросы и задания 55

ГЛАВА 9. КЛИНИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 55

9.1 Диагностика 55

9.2 Клинические периоды и формы заболевания 56

9.3 Характеристика этиологически различных форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом 59

Контрольные вопросы и задания 61

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 62

10.1 Неспецифическая профилактика 62
10.2 Специфическая профилактика 66
10.3 Общесанитарные мероприятия 67
10.4 Меры личной профилактики 68
10.5 Санитарно-разъяснительная работа 69
Контрольные вопросы и задания 69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 70
УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ 72
ГЛОССАРИЙ 74
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ 83
Эталоны ответов 86
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ 87
Ситуационная задача 1 87
Ситуационная задача 2 89
Ответы на ситуационные задачи 91
ПРИЛОЖЕНИЕ 92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 104

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусное заболевание зоонозной природы с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) [5].

В настоящее время случаи заболевания ГЛПС регистрируют в 60 из 85 субъектов Российской Федерации, что составляет в целом по стране ежегодно 6-8 тысяч случаев заболевания.

По данным Роспотребнадзора только за период с 2000 по 2019 гг. в России было зарегистрировано около 153 тысяч случаев заболевания ГЛПС, включая более 3,5 тысяч случаев заболевания детей в возрасте до 14 лет [9]. У более 600 больных тяжёлое клиническое течение болезни закончилось летальным исходом. При этом социально-экономические потери усугубляются ещё и тем, что из числа заболевших ГЛПС до 85% составляют мужчины в возрасте от 20 до 50 лет, то есть самая трудоспособная часть населения. Из всего комплекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее часто применяемой остаётся дератизация [41]. Вместе с тем дератизационные мероприятия обходятся довольно дорого, обеспечивая лишь кратковременное снижение численности грызунов на обработанных территориях, и вовсе не могут решить проблему полной ликвидации природного резервуара возбудителя ГЛПС.

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано на протяжении последних 40 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала – основного возбудителя ГЛПС у жителей Европейской части России, на которую

приходится более 98% всей заболеваемости, регистрируемой в России.

Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ГЛПС, расширение ареала инфекции, участившиеся случаи вспышек ГЛПС, ассоциированных с новыми, ранее не известными в России хантавирусами, тяжесть клинического течения болезни, сопровождающейся длительным сроком нетрудоспособности, отсутствие специфических средств лечения и профилактики свидетельствуют о чрезвычайно высокой медицинской и социальной значимости проблемы ГЛПС в России.

Открытию возбудителя ГЛПС предшествовал более чем 40-летний период поисков, успешно завершившийся в конце 70-х годов прошлого века, когда впервые вирус-возбудитель ГЛПС был выделен в Южной Корее от полевой мыши (*Apodemus agrarius coreae*).

ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Первое в России клиническое описание геморрагической лихорадки с почечным синдромом было сделано в 1935 г. В.А. Тарганской на основании результатов обследования трёх больных, госпитализированных в 1934 г. в клинику Дальневосточного медицинского института в г. Хабаровске с необычным по клиническому проявлению острым нефритом. Так что первоначально нозологическая форма ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание, что это новая болезнь, пришло вскоре после того, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозонефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. – «геморрагическим нефрозонефритом».

Среди советских учёных и врачей довольно длительное время сохранялось представление о распространении этого заболевания только на Дальнем Востоке России, поскольку все описания его в те годы были основаны исключительно на случаях, наблюдавшихся в Хабаровском и Приморском краях, а также в Амурской области. Именно на Дальний Восток для изучения нового заболевания были направлены Наркомздравом СССР три научные экспедиции: в 1937 г. – под руководством проф. В.И. Терских, в 1938 г. – под руководством проф. С.И. Тарасова и в 1939 г. – под руководством проф. И.И. Рогозина, а в 1940 г. – экспедиция Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ) во главе с проф. А.А. Смородинцевым [21]. В этот период (вторая половина 30-х и начало 40-х годов) появились систематизированные описания клинической картины, патофизиологии, патоморфологии, клинико-лабораторной диагностики, экспериментальные материалы по этиологии геморрагического нефрозонефрита на Дальнем Востоке [10].

После войны в 1945 г. стало известно, что по другую сторону дальневосточной границы в Северной Маньчжурии японские военные врачи также в тридцатых годах выявляли как среди японских военнослужащих, так и среди гражданского населения заболевание, характеризовавшееся идентичными клиническими и эпидемиологическими признаками с тем, что наблюдали советские специалисты при геморрагическом нефрозонефрите на Дальнем Востоке СССР.

Впервые болезнь была зарегистрирована в 1935 г. среди солдат кавалерийского эскадрона, дислоцированного около посёлка Сонго (южнее г. Благовещенска), откуда и произошло одно из японских названий этой болезни – «лихорадка Сонго». Более широкое распространение получило название «эпидемическая геморрагическая лихорадка». Первое описание случаев заболевания в Маньчжурии было сделано M. Kitano в 1940 году.

Как было уже сказано выше, долгое время геморрагический нефрозонефрит рассматривался как заболевание, присущее Дальнему

Востоку, и никто не предполагал, что это заболевание является представителем большой группы широко распространённых острых лихорадочных заболеваний.

Так, в 1949–1950 гг. для изучения своеобразного заболевания в Ярославской области, случаи которого под названием «ярославская лихорадка» регистрировались местными врачами с 1943 г., была направлена экспедиция Института неврологии АМН СССР под руководством М.П. Чумакова. В результате совместных исследований с клиницистами Ярославского медицинского института было сделано заключение о клиническом сходстве заболевания людей в Ярославской области с дальневосточным нефрозонефритом. Чуть позже подобное заключение было сделано и в отношении случаев заболевания людей в Калининской (ныне – Тверской) области. Тем самым впервые был установлен важный факт того, что эндемические очаги геморрагического нефрозонефрита находятся не только на Азиатском континенте, но могут встречаться и в Европе. Однако название «геморрагический нефрозонефрит», по мнению М.П. Чумакова, не совсем правильно отражало сущность описываемого заболевания, поскольку «учитывая общетоксические симптомы и поражение сосудистой системы всего организма, которые и определяют течение заболевания, нельзя фиксировать внимание только на поражении почек. Кроме того, клиническая картина и анатомические изменения при почечном страдании не укладываются в рамки нефрозонефрита» [22а]. Исходя из этого, авторы считали более правильным название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», которое впервые было публично предложено М.П. Чумаковым на заседании научной сессии АМН СССР в сентябре 1954 г. в Ташкенте. Тем не менее новое название – ГЛПС – не сразу было принято специалистами, особенно на Дальнем Востоке, и даже спустя более 20 лет в отечественной литературе нередко встречалось первоначальное название болезни – «геморрагический нефрозонефрит».

Впервые по настоящему серьёзное внимание мировой общественности

к заболеванию типа геморрагического нефрозонефрита было обращено во время войны в Корее, где с 1951 г. по 1954 г. болезнь под названием «корейская геморрагическая лихорадка» поразила около 2,5 тысяч американских, канадских и других военнослужащих из состава экспедиционного корпуса ООН, размещённого в демилитаризованной зоне Корейского полуострова. Клинические и эпидемиологические характеристики заболевания в Корее были идентичны тем, что ранее наблюдали советские специалисты при геморрагическом нефрозонефрите.

В 50-е годы в результате анализа литературных источников удалось получить данные, свидетельствующие о том, что первые случаи заболевания в Западной Европе, сходного по клинике с нефрозонефритом на Дальнем Востоке, были отмечены в Швеции в 1933 г. под названием «скандинавская эпидемическая нефропатия». Несколько позже (в 1942 г.) вспышки заболевания скандинавской эпидемической нефропатией были выявлены среди немецких и финских войск в Финляндии, а в 1948 г. – в Норвегии. В эти же годы сходные по клинике заболевания начали идентифицировать помимо уже упомянутой выше Ярославской области и на других административных территориях Европейской части СССР. При этом для обозначения болезни использовали терминологию, обусловленную, как правило, территориальной приуроченностью случаев заболевания.

С 1951 г. случаи заболевания типа геморрагического нефрозонефрита начали регистрировать в странах Восточной Европы под названиями:

– эпидемическая нефропатия – в Румынии и Югославии,
– острый нефрит – в Дании,
– геморрагический нефрозонефрит – в Венгрии и Чехословакии,
– ГЛПС – в Болгарии.

В 1958 г. появилась информация о выявлении случаев заболевания типа геморрагического нефрозонефрита под названием «эпидемическая геморрагическая лихорадка» в Японии.

Следует отметить тот факт, что данные ретроспективного анализа случаев заболевания в 1930 г. в Тульской области свидетельствуют, что наиболее давней инфекцией типа ГЛПС, обнаруженной как в России, так и других странах, является «тульская лихорадка». За период с 1930 по 1934 гг. в Тульской области было зарегистрировано 915 случаев «тульской лихорадки», из них 5 – с летальным исходом. Долгое время это заболевание рассматривали либо как своеобразное заболевание, близкое к лептоспирозу, либо как риккетсиоз, и только в 1958–1959 гг. при изучении крупной вспышки (850 случаев заболевших) в Тульской области были получены данные, свидетельствующие о том, что в клинико-патологическом отношении «тульская лихорадка» вполне соответствует дальневосточному геморрагическому нефрозонефриту.

Несмотря на некоторые клинические особенности геморрагического нефрозонефрита, эпидемического гломерулонефрита, корейской, тульской, ярославской, калининской, уральской и закарпатской геморрагических лихорадок, а также скандинавской эпидемической нефропатии, была очевидной их несомненная близость. Для того чтобы устранить употребление многочисленных названий-синонимов, использовавшихся разными авторами, в 1982 г. на рабочем совещании ВОЗ в Токио предложенное М.П. Чумаковым название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» было рекомендовано для использования во всех странах.

Одной из главных задач, поставленных перед экспедициями Наркомздрава СССР в 1938–1939 гг., была расшифровка этиологии ГЛПС на Дальнем Востоке СССР. Однако работы в этом направлении не привели к каким-либо положительным результатам. В опытах, проведённых на большом количестве лабораторных животных разных видов, включая обезьян, не было доказано присутствие в крови и моче больных и в органах погибших людей каких-либо специфичных для ГЛПС аэробных или анаэробных микроорганизмов.

В связи с этим возникло предположение, отрицающее инфекционную

природу этого заболевания и предполагающее роль других факторов, в частности, авитаминоза. Некоторые исследователи стали трактовать ГЛПС как острый скорбут, вызванный длительной недостаточностью витамина С. Однако подобное объяснение этиологии ГЛПС находилось в явном противоречии с рядом клинических и эпидемиологических данных. Столь же малообоснованной оказалась теория, рассматривающая это заболевание как неспецифическую аллергию.

Эксперименты по заражению кровью и мочой больных ГЛПС некоторых видов диких грызунов, обитающих на Дальнем Востоке, показали невосприимчивость к возбудителю ГЛПС крыс карако (дикая форма серой крысы – *Rattus norvegicus*), полевых (*Apodemus agrarius)* и домовых (*Mus musculus*) мышей. Развитие признаков заболевания были отмечены лишь у большой (или дальневосточной) полёвки (*Microtus fortis*). Опираясь на эпидемиологические соображения, допускающие участие грызунов в переносе заболевания человеку, и учитывая широкое распространение больших полёвок в очагах ГЛПС, исследователи проводили систематические опыты по адаптации гипотетического возбудителя ГЛПС на этих животных. На пятый и десятый дни после внутрибрюшинного заражения полёвок кровью и мочой больных ГЛПС проводили патологоанатомические и гистологические исследования органов животных. У заражённых животных отмечали значительное увеличение селезёнки с геморрагическими поражениями, напоминавшими по своему характеру картину изменений при ГЛПС у человека в почках. Удалось воспроизвести аналогичные изменения при заражении больших полёвок суспензией патологически изменённых органов зверьков, предварительно профильтрованной через специальные фильтры Беркефельда (задерживающие обычные микроорганизмы, но не вирусы). Это позволило впервые сделать предположение о вирусной этиологии ГЛПС. Вместе с тем большая полёвка оказалась маловосприимчивой биологической моделью и отвечала на введение патологических материалов доброкачественным заболеванием, значительно

ослабевающим по мере продолжения последовательных пассажей от одной группы животных к другой.

Эксперименты японских учёных в 1941–1943 гг. в Северном Китае показали, что возбудителем эндемической геморрагической лихорадки является фильтрующийся вирус, присутствующий в крови и моче в остром периоде заболевания. Кроме того, вирус был обнаружен также в гамазовых клещах *Lae1aps jettmary*, снятых с полевых мышей. Авторы высказали предположение о возможном размножении возбудителя ГЛПС у полевых мышей, заражённых взвесью растёртых клещей *Lae1aps jettmary* [15].

После открытия европейских очагов ГЛПС (1948–1950 гг.) и в связи с возникшим мнением о своеобразии так называемой «ярославской геморрагической лихорадки» М.П. Чумаков счёл важным проведение углублённых исследований вирусной активности материалов от больных ГЛПС. Полученные авторами положительные результаты с профильтрованными через стерилизующую асбестовую пластину фильтра Зейтца материалами вновь подтвердили вирусную этиологию заболеваний типа ГЛПС в европейских очагах (в данном случае в Ярославской и Калининской областях), показав принципиальное сходство с результатами, ранее полученными японскими исследователями на Дальнем Востоке.

Следует отметить, что американские вирусологи во время эпидемии корейской геморрагической лихорадки в Корее в 1951–1954 гг., применив все имеющиеся в их распоряжении методы этиологического исследования полевых материалов, так и не достигли положительных результатов. В итоге они пришли к единодушному мнению, что данные, полученные ранее советскими и японскими исследователями в изучении вирусной этиологии ГЛПС, являются единственными, доказывающими вирусную этиологию этой болезни.

В процессе изучения патогенных свойств возбудителя ГЛПС в Ярославской, Калининской (Тверской), Тульской областях для заражения полевыми материалами использовали кошек, морских свинок, кроликов,

обезьян, взрослых и новорождённых белых мышей, хлопковых крыс, ондатр, полёвок и многие другие виды животных (включая единичные экземпляры лошадей, енотовидных собак, ежей, поросят), но к сожалению, результаты оказывались отрицательными, а в отдельных случаях – сомнительными или малодостоверными. Безрезультатно окончились попытки вызвать патологические изменения в куриных эмбрионах, а также в культурах клеток куриных эмбрионов, белых мышей, полёвок, пеструшек, морских свинок. Следовательно, несмотря на широкие и активные поиски, очень долго не удавалось найти чувствительную лабораторную модель для выделения и изучения вируса-возбудителя ГЛПС, хотя и была уже доказана его роль в этиологии этого заболевания. Само собой разумеется, без решения вопроса о лабораторных методах выделения и размножения возбудителя ГЛПС невозможно было достигнуть успеха в разработке специфической диагностики инфекции.

А.А. Смородинцев ещё во время экспедиции в 1946–1947 гг. на Дальний Восток показал возможность размножения возбудителя ГЛПС на развивающихся куриных эмбрионах и в организме дальневосточной полёвки, заражённых кровью больных. Выявление специфического антигена в аллантоисной и амниотической жидкостях заражённых куриных эмбрионов, а также в крови дальневосточных полёвок, заражённых кровью больных ГЛПС, авторы проводили с помощью реакции связывания комплемента (РСК), используя сыворотку крови реконвалесцентов после ГЛПС.

Попытки культивирования возбудителя ГЛПС in vitro оставались долгое время безуспешными, несмотря на использование первичных и перевиваемых культур клеток разного происхождения. Из-за отсутствия регулярных цитопатических изменений в клетках не удавалось судить об эффективности культивирования вируса-возбудителя ГЛПС.

Надежды на успех выделения и поддержания in vitro возбудителя ГЛПС появились, когда для индикации специфического антигена в клетках

авторам удалось применить метод флюоресцирующих антител (МФА). Под контролем МФА проводились регулярные пассажи крови и мочи больных ГЛПС в клетках перевиваемых клеточных линий (ПЭС, ДКЧ). С помощью МФА Беляевой А.П., Кармышевой В.Я., Чумаковым М.П. (1964) [2а] впервые удалось показать чёткую иммунологическую связь пассируемых штаммов возбудителя ГЛПС с наличием иммунологического перекрёста между дальневосточными, башкирскими и подмосковными штаммами.

При культивировании одного из исследованных штаммов в перевиваемой линии мышиных клеток наблюдали, хотя и нерегулярно, цитопатические изменения и более чем в 60% клеток выявляли антиген возбудителя ГЛПС в МФА. Кроме того, этим же авторам удалось выявить вирус ГЛПС с помощью метода бляшкообразования в 4-х видах культур клеток (ПЭС, почки кролика, почки зелёной мартышки и диплоидные клетки человека). Однако отсутствует какая-либо информация о проведении авторами иммунологической идентификации бляшкообразующего феномена в культурах клеток для подтверждения их специфической связи с возбудителем ГЛПС.

Выделению и последующему поддержанию в пассажах возбудителя ГЛПС предшествовал более чем 40-летний период поисков, успешно завершившийся в середине 70-х годов.

Неожиданным для исследователей оказалось обнаружение вируса в лёгких грызунов, а не в почках, которые ранее рассматривались главной мишенью поражения при ГЛПС у людей и были основным объектом подавляющего большинства предыдущих экспериментов, как оказалось впоследствии – ошибочным.

В 1976 году H.W. Lee и соавт. впервые удалось обнаружить с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител специфический антиген вируса-возбудителя ГЛПС в криостатных срезах лёгочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [38]. Первый штамм вируса был выделен от полевой мыши, отловленной в эндемичном по ГЛПС районе Южной

Кореи, на территории которого протекает река Хантаан. Вирусный изолят был закреплён в последовательных пассажах на полевых мышах, затем зарегистрирован под названием *Hantaan 76-118* в Международном каталоге арбовирусов как прототипный штамм вируса-возбудителя ГЛПС.

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик впервые открытого возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству *Bunyaviridae* в соответствии с существующей в то время классификацией вирусов [25, 27]. Новый род этого семейства, названный «Hantavirus», был образован специально для размещения выделяемых в последующем изолятов, родственных прототипному изоляту *Hantaan 76-118*. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название ***«хантавирус»*.**

ГЛПС вместе с другой этиологически сходной инфекцией «хантавирусный пульмональный синдром» (ХПС), впервые обнаруженной в 1993 году и широко распространённой в настоящее время в странах Северной и Южной Америки, составляют группу из двух нозологических форм под названием «хантавирусные лихорадки». В отличие от ГЛПС в клинической картине ХПС ведущим является поражение лёгких (интерстициальная пневмония), сопровождающееся, как правило, очень тяжёлым течением болезни (отёк лёгких, кардиошок), заканчивающимся в 40–50% случаев летальным исходом [27]. На территории России регистрируется только ГЛПС [16], которая в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) входит под кодом А98.5.

Контрольные вопросы

1. Кем, где и когда было сделано первое описание ГЛПС в России?
2. Какие виды животных были исследованы с целью установления этиологии ГЛПС?

3. Кем и где был впервые выделен и какое название получил вирус-возбудитель ГЛПС?

ГЛАВА 2. СИСТЕМАТИКА И ГЕОГРАФИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ХАНТАВИРУСОВ

В соответствии с современной таксономией вирусов (Virus Taxonomy: 2018b Release) [44] возбудители хантавирусных лихорадок относятся к области Riboviria, типу Negarnaviricota, подтипу Polyploviricotina, классу Ellioviricetes, порядку Bunyavirales, семейству *Hantaviridae*, подсемейству *Mammantavirinae*, роду *Orthohantavirus*.

К настоящему времени в международном каталоге вирусов в семействе *Hantaviride* зарегистрировано 53 вида вирусов, обнаруженных у людей, животных и растений. К ним относятся не только патогенные для человека хантавирусы, но и вирусы с неустановленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью. Вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов остаётся открытым, как и вопрос об эпидемиологической опасности ещё не выявленных хантавирусных генотипов, их природных резервуаров и носителей [22, 23].

Географическое распространение хантавирусов лимитируется ареалом их хозяев, и поскольку грызуны и насекомоядные распространены убиквитарно, хантавирусы можно обнаружить повсюду в мире, за исключением, возможно, Антарктики, части Гренландии и Океании [37, 39]. В то же время клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только в странах Евразии.

В настоящее время общепринятой является гипотеза, что каждый хантавирус в природных условиях эволюционно ассоциирован с единственным видом мелких млекопитающих. При этом накоплен большой

фактический материал, свидетельствующий, что основными хозяевами хантавирусов являются не только представители отряда грызунов Rodentia, как считалось до недавнего времени, но и представители отряда насекомоядных Insectivorae (рис. 1).

Осознание того факта, что новые хантавирусы, обнаруженные у насекомоядных, в частности у землероек и летучих мышей, более генетически разнообразны, чем хантавирусы, инфицирующие грызунов, наводит на мысль, что эволюционная история хантавирусов более древняя и сложная, чем ранее предполагалось, и что грызуны, возможно, не являлись исходным хозяином для предковых форм хантавирусов [24].

Описаны случаи обнаружения хантавирусов и (или) антител у кошек, птиц, телят и других видов, которые, судя по косвенным данным, могут быть лишь случайными хозяевами возбудителя, то есть служат биологическим тупиком инфекции. Однако этот феномен ещё требует экспериментального подтверждения.

Контрольные вопросы и задания

1. К какому семейству и роду относятся хантавирусы в соответствии с современной таксономией вирусов?
2. Сколько хантавирусов, обнаруженных у людей, животных и растений, зарегистрировано в настоящее время в международном каталоге вирусов в семействе *Hantaviride*?
3. Назовите представителей других отрядов, помимо отряда Грызуны, которые являются носителями хантавирусов.

ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХАНТАВИРУСОВ

Вирионы хантавирусов, как правило, имеют сферическую форму, но наряду с округлой описаны варианты вытянутой и неправильной формы (рис. 2). Размер частиц варьируется от 120 до 300 нм со средним диаметром 135 нм. Липидосодержащая оболочка имеет выступы, сформированные вирионными гликопротеинами; вирусные частицы морфологически однородны [27].

Хантавирусы инактивируются растворителями липидов и термообработкой при температуре 50°С; они стабильны лишь в нейтральной среде при значениях pH не ниже 5,0 и не выше 8,0.

Хантавирусы относительно устойчивы во внешней среде при температуре от +4 до +20°С. В сыворотках крови, взятых у больных ГЛПС, вирус сохраняется при температуре +4°С в среднем в течение 4 суток. Хантавирусы хорошо сохраняются при низких температурах (от –20°С и ниже). Экспериментально установлено, что вирус Хантаан сохраняет свои патогенные свойства при +37°С в течение 8 суток, при температуре +20°С – 9 суток, при +4°С – до 96 суток; инактивируется при +50°С в течение 30 мин. Установлено, что все хантавирусы кислотолабильны, при pH ниже 5,0 быстро инактивируются. Кроме того, они чувствительны к эфиру, хлороформу, ацетону, бензолу, ультрафиолетовым лучам; 40% этанолом инактивируются в течение 2 минут.

Геном хантавирусов представлен трёхсегментной одноцепочечной РНК с отрицательной полярностью. Большой (L), средний (M) и малый (S) геномные сегменты кодируют РНК-зависимую РНК-полимеразу, гликопротеиновый белок – предшественник двух оболочечных гликопротеинов (G_n и G_c) и нуклеокапсидный белок (N) соответственно. Три сегмента хантавирусной РНК, окружённые нуклеокапсидным

белком, находятся внутри липидной оболочки, в которую погружены гликопротеины G_n и G_c. Гликопротеины опосредуют прикрепление вируса, проникновение в клетку и слияние с внутриклеточными органеллами. Хантавирусы характеризуются внутрицитоплазменным репликационным циклом, не обладают цитопатическим эффектом, поражают высокодифференцированные, поляризованные эпителиальные и эндотелиальные клетки, клубочковые и трубчатые клетки почки, нарушая целостность межклеточных контактов, а также макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты. Гликопротеины ответственны за связывание с клеточными рецепторами и проникновение в клетку.

Было показано, что пассивная иммунизация иммунными сыворотками и моноклональными антителами с нейтрализующей способностью защищает от хантавирусных инфекций. Известно, что IgM является наиболее важным изотипом для нейтрализации антигена во время острой фазы инфекции. Поверхностные белки гликопротеина индуцируют образование нейтрализующих, а также гемагглютинирующих антител, высокоспецифичных для каждого отдельного вида хантавирусов.

Контрольные вопросы и задания

1. При какой температуре происходит инактивация хантавируса?
2. Какой изотип иммуноглобулина является наиболее важным для нейтрализации антигена во время острой фазы инфекции?
3. Назовите условия, при которых хантавирусы становятся устойчивыми во внешней среде.

ГЛАВА 4. АНТИГЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХАНТАВИРУСОВ

Антигенные свойства хантавирусов ассоциированы с эпитопами нуклеокапсидного белка и поверхностных гликопротеинов. При исследовании различных моноклональных антител к вирусу Пуумала было выявлено, что нуклеокапсидный белок вызывает образование антител, не способных нейтрализовать инфекционную активность, тогда как эпитопы поверхностного гликопротеина, за некоторым исключением, стимулируют образование нейтрализующих антител.

Использование моноклональных антител в лабораторной диагностике сделало возможным детально определить антигенные связи между различными хантавирусами. Тем не менее результаты обследования различных хантавирусных штаммов с помощью данного метода могут быть весьма разноречивы, и безусловное предпочтение при выяснении антигенных взаимоотношений остаётся за реакцией нейтрализации.

В настоящее время на смену выявлению антигенного родства хантавирусов с помощью моноклональных антител пришёл анализ генетического и эволюционного родства, проводимый с помощью математической обработки данных (филогенетический анализ) по нуклеотидным последовательностям вирусного генома [36]. При сравнении полученных таким образом данных с данными реакции нейтрализации по редукции числа бляшек и МФА с использованием моноклональных антител было показано, что они согласуются между собой.

Однако до сих пор не разработаны критерии оценки молекулярно-генетических данных в отношении принадлежности хантавирусов к определённому виду. Международным комитетом по таксономии вирусов были предложены альтернативные критерии для видовой дифференциации хантавирусов, такие как:

– прямое доказательство ассоциации с определённым видом (или

подвидом) грызуна-резервуара и носителя;

- значительная (не менее 7%) степень различий в аминокислотных последовательностях нуклеокапсидного белка;
- не менее 4-х кратная двухсторонняя разница в опытах перекрёстной нейтрализации вирусов;
- отсутствие естественной реассортации с другими видами.

Необходимо всё же помнить, что эти критерии искусственны и не могут строго отражать истинную картину генетического родства хантавирусов.

Контрольные вопросы

1. С какими эпитопами ассоциированы антигенные свойства хантавирусов?
2. Какие методы применяются для детального определения антигенных связей между различными хантавирусами?
3. Какие критерии были предложены Международным комитетом по таксономии вирусов для видовой дифференциации хантавирусов?
4. Какой приём позволил определять в лабораторной диагностике антигенные связи между различными хантавирусами?

ГЛАВА 5. ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДЕМИЧНЫХ ПО ГЛПС ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ

5.1 Видовой состав хантавирусов и их природные резервуарные хозяева

К настоящему времени известно о существовании на территории Российской Федерации 17 видов хантавирусов, включая 6 возбудителей ГЛПС, которые, иммунологически и генетически значительно отличаясь друг

от друга, поддерживают своё существование в природе посредством шести разных видов мышевидных грызунов, являющихся источниками заражения людей (рис. 3).

Так, в дальневосточных регионах Российской Федерации заболевание ГЛПС у людей вызывают вирусы Хантаан, Амур и Сеул, природными резервуарами для которых являются восточный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius mantchuricus*), восточно-азиатская мышь *(Apodemus peninsulae)* и серая крыса *(Rattus norvegicus)* соответственно. На территории Европейской части России случаи заболевания ГЛПС этиологически обусловлены главным образом вирусом Пуумала и двумя подтипами (Куркино и Сочи) вируса Добрава / Белград, природными резервуарами для которых являются рыжая полёвка (*Myodes glareolus*), западный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius agrarius)* и кавказская лесная мышь *(Apodemus ponticus)* соответственно [1, 2, 6, 7]. В Западной Сибири спорадические случаи заболевания ГЛПС вызывают вирус Пуумала и Добрава / Белград (Куркино).

На территории России выявлены пять видов непатогенных или с неустановленной эпидемиологической значимостью хантавирусов: Тула, Адлер, Хабаровск, Хоккайдо и Топографов. Основными видами мышевидных грызунов – резервуарными хозяевами хантавируса Тула и его геноварианта Адлер в Европейской части России являются обыкновенная (*Microtus arvalis*) и кустарниковая (*Microtus majori*) полёвки. В Западной Сибири хантавирус Тула ассоциирован с узкочерепной полёвкой (*Microtus gregalis*) и степной пеструшкой (*Lagurus lagurus*). На Дальнем Востоке резервуарными хозяевами хантавирусов Хабаровск и Хоккайдо являются большая (*Microtus fortis*) и красно-серая (*Myodes rufocanus*) полёвки соответственно. Хантавирус Топографов в субарктике азиатской части России выделен от леммингов (*Lemmus sibiricus).*

Кроме того, в последнее время среди нескольких видов бурозубок, относящихся к роду *Sorex* отряда Насекомоядные *Insectivorae* [35],

обнаружена циркуляция новых хантавирусов с не установленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью: Сивис (*Sorex araneus, Sorex tundrensis, Sorex daphaenodon*), Артыбаш (*Sorex caecutiens*), Кенкеме (*Sorex roboratus*), Якеши (*Sorex isodon, Sorex unguiculatus*), Алтай (*Sorex araneus*), Лена (*Sorex caecutiens*).

Некоторые другие виды грызунов, широко распространённые на очаговой территории, в частности красная полёвка (*Myodes rutilus*), домовая (*Mus musculus)* и малая лесная мыши (*Apodemus uralensis*), не являются резервуарными хозяевами известных к настоящему времени хантавирусов. В период активизации природных очагов они могут инфицироваться в результате спилловера (переброса) хантавирусов от их основных природных хозяев. При этом такие виды мелких млекопитающих оказываются, подобно человеку, лишь случайными носителями вируса и тупиком инфекции. Они не играют какой-либо эпидемиологической значимости, подтверждением чего является отсутствие повышения уровня заболеваемости ГЛПС даже при резком увеличении массовых видов грызунов, кроме резервуарных хозяев – основных источников заражения людей.

5.2 Взаимоотношение хантавирусов с резервуарными хозяевами

Общие черты, присущие хантавирусным зоонозам:

- двучленная паразитарная система «вирус – теплокровный хозяин», где вирус циркулирует без участия членистоногих переносчиков – нетрансмиссивные зоонозы;
- наличие у каждого хантавируса или его геноварианта лишь одного резервуарного хозяина (вида или подвида), связанного с ним эволюционно, который способен поддерживать очаги, и невозможность замены его в этом качестве другими теплокровными животными – видоспецифичность возбудителя. Следствие этого – отсутствие очагов данного вируса за пределами ареала основного хозяина. Этот хозяин

служит источником инфекции в природных очагах и отвечает за заражение людей на всех фазах эпизоотического цикла и на всём протяжении ареала данного вируса. Именно этим хантавирусные инфекции принципиально отличаются от других природно-очаговых зоонозов, у которых два и более вида теплокровных могут быть основными и (или) дополнительными хозяевами – носителями одного возбудителя и взаимозаменяемы в этом качестве во времени и пространстве;

- бессимптомное течение инфекции в организме спонтанно инфицированных вирусоносителей, не влияющее на их жизнедеятельность (рост, размножение, подвижность, продолжительность жизни), и соответственно, на численность и возрастно-функциональную структуру популяций – латентная форма инфекции у естественных хозяев;
- пожизненное (до 15 месяцев) сохранение вируса в организме резервуарного хозяина, с активизацией его размножения и выделения во внешнюю среду с экскретами (слюной, мочой, калом) чаще всего в первый месяц после заражения – персистирующая инфекция с короткими периодами активного вирусоносительства;
- горизонтальная (эстафетная) передача возбудителя в популяции хозяина, происходящая в основном воздушно-пылевым путём – респираторный путь передачи вируса. Таким же образом заражаются люди, находящиеся в очагах патогенных для них хантавирусов. Особенно эффективно заражение происходит в закрытых помещениях, что вообще свойственно респираторным инфекциям;
- длительное сохранение инфекционного вируса во внешней среде, что способствует его эстафетной передаче в популяции хозяина – возможность заражения животных и людей без непосредственного контакта с вирусоносителями при достаточной концентрации

возбудителя во внешней среде.

Перечисленные черты универсальны для различных хантавирусов и, несомненно, оказывают большое влияние на характер циркуляции инфекции в популяциях их резервуарных хозяев.

Взаимоотношения хантавирусов с основными теплокровными хозяевами на организменном и популяционном уровнях и механизмы передачи возбудителя внутри двучленной паразитарной системы «вирус – теплокровный хозяин» обладают рядом характерных черт. Их сочетание определяет специфику современного распространения, пространственной приуроченности и функционирования природных очагов хантавирусных инфекций.

Во все фазы эпизоотического цикла возбудитель циркулирует в популяциях резервуарных хозяев. По современным представлениям они прошли длительный путь совместной эволюции, что делает эти двучленные паразитарные системы особенно устойчивыми. Виды, не связанные с хантавирусами эволюционно, судя по косвенным данным, могут быть лишь случайными хозяевами возбудителя, т. е. служат биологическим тупиком инфекции, подобно человеку [13, 19].

Основным источником инфекции на территории очагов являются недавно заражённые особи грызуна-хозяина, т. е. активные вирусоносители, которые поддерживают эпизоотический процесс. Уровень эпизоотии наиболее объективно можно определить по численности активных вирусоносителей [1, 2].

К «группе риска» в популяциях грызунов в репродуктивный сезон относятся наиболее подвижные половозрелые зверьки (в начале сезона – перезимовавшие, а затем – созревающие сеголетки). В этот период репродуктивный статус играет решающую роль в вовлечении зверьков в эпизоотию. Вне репродуктивного сезона наибольший шанс заразиться имеют особи из локальных поселений с повышенной плотностью.

Таким образом, для активизации эпизоотий необходимо раннее и

интенсивное размножение и (или) высокая численность основного хозяина. Оба фактора способствуют увеличению контактов грызунов друг с другом и с «экскреторными точками» (с возбудителем) и приводят к росту численности активных вирусоносителей. В очагах с разными резервуарными хозяевами и расположенных в разных природных условиях на первый план выступает тот или иной из этих факторов. В оптимуме ареала рыжей полёвки эпизоотическая ситуация обостряется при увеличении доли половозрелых особей весной и в начале лета в результате подснежного размножения полёвок. Та же тенденция прослеживается в очагах вируса Амур в лесах Приморского края, где основной хозяин инфекции – восточно-азиатская мышь *Apodemus peninsulae* [10, 14, 16]. В популяциях полевой мыши западного и восточного подвидов (очаги вирусов Куркино и Хантаан) активные эпизоотии развиваются в осенне-зимний период при росте локальной плотности грызунов. Этому способствует склонность полевых мышей к синантропизму и образованию плотных скоплений в местах обитания в холодное время года. Эпидемиологическое проявление очагов ГЛПС, ассоциированных с заражением людей вирусами Пуумала и Куркино, принципиально отличаются и полностью согласуются с особенностями эпизоотического процесса в популяциях основных хозяев этих вирусов [17].

Контрольные вопросы и задания

1. Какие виды мышевидных грызунов служат биологическим тупиком инфекции?
2. В какой период года развиваются активные очаги эпизоотий в популяциях западного и восточного подвидов полевой мыши?
3. Назовите хантавирусы, которые являются возбудителями ГЛПС.
4. Назовите природных резервуарных хозяев патогенных для человека хантавирусов.

ГЛАВА 6. ПРИРОДНАЯ ОЧАГОВОСТЬ ХАНТАВИРУСОВ

6.1 Краткая характеристика природных очагов хантавирусов – возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом

- **Хантавирус Пуумала**

Природные очаги хантавируса Пуумала выявлены в разных ландшафтных зонах [8] и совпадают с ареалом рыжей полёвки. Из них наиболее активные расположены в Предуралье и Среднем Поволжье [29] в зоне широколиственных и хвойно-широколиственных лесов с большой долей липы в древостое – местах оптимального обитания этого вида мелких млекопитающих (табл. 1). Обильное плодоношение липы обеспечивает зверьков кормом на всю зиму, так как именно кормовая база способствует выживанию и раннему размножению грызунов. Рыжая полёвка – весьма специфический лесной грызун, редко встречающийся за пределами лесных биотопов и мало склонный к жизни в синантропных очагах. Однако неблагоприятные погодные условия (заморозки, оттепели и др.), отсутствие кормовой базы вынуждают рыжую полёвку мигрировать в населённые пункты, что создаёт условия для возможного заражения людей.

Эпизоотический процесс протекает непрерывно и достигает высокого уровня в годы раннего начала репродуктивного периода у рыжих полёвок, что увеличивает вероятность заражения людей ГЛПС в природных очагах хантавируса Пуумала в летне-осенний период. Детальный анализ характера функционирования очаговых экосистем позволил выделить ряд экологических предпосылок активизации европейских лесных очагов, расположенных в оптимуме ареала рыжей полёвки, на которые в последние десятилетия могли повлиять климатические изменения:

1) увеличение индекса доминирования в поселении мелких млекопитающих рыжей полёвки – основного резервуара хантавируса Пуумала. При этом среди инфицированных зверьков рыжая полёвка составляет до 96%, т. е. является фактически единственным резервуаром

вируса;

2) рост численности популяций рыжей полёвки в сочетании с более высокими пиками и отсутствие глубоких депрессий;

3) участившиеся случаи подснежного размножения рыжей полёвки на активных очаговых территориях, приводящие к интенсификации эпизоотического процесса и, как следствие, к увеличению численности активных вирусоносителей, которые служат источником заражения людей.

В очагах ГЛПС, вызываемых вирусом Пуумала, люди соприкасаются с вирусоносителями, как правило, в их естественных местообитаниях, включая дачные участки вблизи леса. Таким образом, в данном случае люди сами внедряются на территорию природных очагов [30]. Чаще всего это бывают городские жители, которые контактируют с инфекцией в основном в тёплое время года, а пик заболеваемости следует за сезонным подъёмом численности грызунов. В годы массового размножения полёвок, чему способствуют оттепели и другие аномальные явления, зверьки в зимнее время мигрируют к населённым пунктам, что создаёт дополнительные условия для заражений людей.

- **Хантавирус Добрава / Белград (геновариант / подтип – вирус Куркино)**

До 1997 г. вирус Добрава / Белград ассоциировали лишь с заболеванием людей ГЛПС на территории бывшей Югославии. Факт существования и эпидемиологическая значимость его генетического варианта (подтипа) – вируса «Куркино» на территории европейской части России были впервые установлены в 1997 г. в результате ретроспективного обследования крови реконвалесцентов, заразившихся в 1991–1992 гг. в Рязанской и Тульской областях во время вспышки ГЛПС (130 случаев), впервые зарегистрированной в природных очагах, приуроченных к «остепнённому» ландшафту.

Зимой 2001–2002 гг. и 2006–2007 гг. на территории центральных

областей России [28, 31, 34] в лесостепной зоне были зарегистрированы крупные вспышки ГЛПС (всего около 600 случаев) с охватом более широкой территории (Воронежская, Липецкая, Орловская, Тамбовская, Тульская, Рязанская, Курская), этиологически обусловленные вирусом Куркино. Основной хозяин вируса Куркино – западный подтип полевой мыши в тёплое время года рассредоточен по природным стациям (в основном луго-полевым и околоводным), где контакты людей с ней ограничены.

Осенью и зимой она часто заселяет стога, омёты, бурьяны вблизи строений, а также надворные постройки, жилые и хозяйственные помещения. В годы пиков численности, которые у этих грызунов бывают весьма высокими, популяция полевой мыши достигает в таких местообитаниях очень большой локальной плотности.

В случаях эпизоотийной ситуации в очагах ГЛПС, вызванной вирусом Куркино, мыши сами «приносят» инфекцию человеку «на дом». Происходит это в сельской местности или на окраинах городов в холодное время года. В годы эпизоотий в отловах мелких млекопитающих подавляющее большинство составляли полевые мыши, инфицированность которых по результатам обнаружения хантавирусного антигена в лёгких и антител в крови достигала 90% (табл. 1).

Инфицирование людей вирусом Куркино происходит в основном в осенне-зимний период времени, главным образом при уходе за домашними животными (крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи и пр.) по месту жительства или работы. А также при разборке стогов, перевозке сена, соломы и фуража, приготовлении и раздаче кормов, использовании соломы для подстилки в стойле (сушка и размельчение сена, соломы).

Таблица 1

Характеристика природных очагов хантавирусов Пуумала, Куркино / Добрава, Тула на европейской территории России

(Бернштейн А.Д. и др., 2010)

Характеристики		**Очаги хантавирусов**		
		Пуумала	**Куркино / Добрава**	**Тула***
Резервуарный (основной) хозяин		рыжая полёвка	полевая мышь	виды-двойники обыкновенной полёвки
Распространение (ландшафтные зоны)		лесная, лесостепная, степная	лесостепная	лесная, лесостепная, степная
Основные места обитания резервуарного хозяина на территории очагов в разные сезоны		лесные и кустарниковые стации	луго-полевые, околоводные стации, стога, омёты, населённые пункты	луго-полевые стации, стога, омёты
Эпизоотические показатели	Продолжительность цикла (годы)	2-4 (чаще 3)	5-10	2-3
	пики эпизоотий	июнь-сентябрь	декабрь-январь	декабрь
Эпидемиологические проявления	социальный и профессиональный состав больных	городские жители: служащие и рабочие	сельские жители: пенсионеры, сельскохозяйственные работники	-
	места и условия заражения	на садово-огородных участках и при посещениях леса	при уходе за скотом и в быту; в населённых пунктах	-
	сезонность	летне-осенняя (VIII–XI месяцы)	зимняя (декабрь, январь, февраль)	-
	периодичность вспышек (годы)	2-4 (чаще 3)	5-10	-

* хантавирус Тула не патогенен для человека.

- **Хантавирус Добрава / Белград (геновариант / подтип – вирус Сочи)**

В 2000 г. в Краснодарском крае был выявлен первый случай острого тяжёлого заболевания ГЛПС, этиологически связанного с геновариантом (подтипом) вируса Добрава / Белград. В результате комплексных клинико-эпидемиологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований был обнаружен уникальный природный очаг хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края на территории Большого Сочи [20]. К отличительным особенностям этого очага можно отнести установленный факт циркуляции ранее нигде не описанного геноварианта (подтипа) хантавируса Добрава / Белград (вирус Сочи) и определение роли кавказской лесной мыши (*Apodemus ponticus*) как резервуарного хозяина этого вируса и источника заражения людей. Была выявлена ежегодная спорадическая заболеваемость ГЛПС на территории субтропической зоны Краснодарского края, которая ранее не считалась эндемичной по ГЛПС [32, 33].

Не удалось установить какой-либо связи заболеваемости ГЛПС с профессиональной деятельностью больных. В районах Большого Сочи наибольшее количество случаев ГЛПС было выявлено в октябре-ноябре. Наиболее активные очаги расположены в поясе низкогорий, где произрастают высокоурожайные популяции широколиственных орехоплодных видов деревьев (граб, бук, каштан, в ме́ньшей степени дуб) со значительным доминированием мелких млекопитающих – кавказской лесной мыши, которая играет здесь главную роль в поддержании циркуляции хантавируса. По мере подъёма в горы доля этого вида уменьшается, при этом и интенсивность хантавирусной эпизоотии среди зверьков снижается.

- **Хантавирус Хантаан**

Природные очаги хантавируса Хантаан широко распространены на территории Дальнего Востока России [14]. Возбудитель инфекции ГЛПС был изолирован от дальневосточной полевой мыши, которая является

экологически пластичным видом, заселяющим разнообразные биотопы (опушки леса, кустарниковые заросли, луга, околоводные стации и др.). Наиболее благоприятными условиями для обитания являются луговые стации, заросли кустарников и сельскохозяйственные угодья. В холодное время года грызуны часто мигрируют в хозяйственные постройки (амбары, зернохранилища, овощные базы и др.), что создаёт дополнительные риски для заражения сельского населения в осенне-зимний период.

- **Хантавирус Амур**

Хантавирус Амур впервые идентифицирован на территории Приморского края Российской Федерации в 2000 г. Установлено, что резервуарным хозяином этого вируса является восточноазиатская мышь (*A. peninsulae*). Мыши этого вида заселяются преимущественно в кустарниковых зарослях, смешанных лесах с различным сочетанием древесных пород, избегают обитать в темнохвойных лесах.

Активность очагов зависит от численности популяции восточноазиатской мыши, на которую оказывает влияние кормовая база – урожаи семян сосны, желудей, орехов лещины и др. Высокий урожай повышает рост численности популяций вида – носителя хантавируса.

Заражение людей в большинстве случаев происходит в поздний летний и осенний периоды во время сбора ягод, грибов, кедровых шишек и орехов.

- **Хантавирус Сеул**

Природные очаги хантавируса Сеул распространены на юге Дальнего Востока, где возбудитель впервые был изолирован от серый крысы (*Rattus norvegicus*). В природных очагах вирус циркулирует также в популяциях черных крыс (*Rattus rattus*), однако основным резервуарным хозяином считается серая крыса. Эти животные заселяют жилые и подсобные постройки, помещения на территории городов, поселков и т. п., что способствует тесному контакту с человеком, поэтому заражение людей хантавирусом Сеул происходит в большинстве случаев в летнее время.

Инфицируются ГЛПС в основном городские жители.

6.2 Особенности пространственного распространения очагов хантавирусов

Пространственное распределение очагов каждого хантавируса обусловлено биотопической приуроченностью его хозяина. При этом территория природного очага объединяет всю совокупность местообитаний грызуна-хозяина в природе и в населённых пунктах, которые его популяция использует в разные сезоны. Из этого следует, что населённые пункты – это лишь часть природного очага, которая может активизироваться в холодное время года, а не отдельные «антропоургические» очаги, как их иногда называют.

Таким образом, характер эпизоотического и эпидемического процессов в природных очагах различных хантавирусов и их пространственное распределение тесно связано с особенностями биологии и динамики популяций основных хозяев.

В тех случаях, когда места обитания резервуарных хозяев перекрываются, на одной территории могут сосуществовать паразитарные системы двух или более хантавирусов. В европейской лесостепи – это вирус Куркино, Тула и (или) Пуумала, а в Азии – вирусы Хантаан и Хабаровск. Некоторые из этих хантавирусов (Тула и Хабаровск) не вызывают заболевания у людей. Такие очаги функционируют вполне автономно и часто имеют асинхронную динамику, т. е. их общую территорию нельзя трактовать как единый полигостальный очаг. Все это надо учитывать при прогнозировании эпидемической ситуации и планировании профилактических мероприятий на конкретной очаговой территории.

В настоящее время не вызывает сомнения, что природные очаги, ассоциированные с разными хантавирусами, следует рассматривать раздельно, классифицируя их по вирусному агенту или резервуарному

хозяину.

Согласно одному из основных положений концепции функционирования природных очагов хантавирусной инфекции нетрансмиссивного характера – хантавирусных зоонозов, нозоареал ГЛПС ограничивается ареалом грызунов-носителей хантавирусов, патогенных для человека. Выявление хантавирусного антигена у диких грызунов является прямым доказательством циркуляции возбудителя ГЛПС в обследуемом районе. Однако возможность обнаружения специфического антигена не является постоянной, и частота выявления положительных на присутствие этого антигена животных может значительно меняться в различные временные промежутки в пределах даже ограниченной территории одного и того же района. Это связано с особенностями эпизоотического процесса у животных, который периодически активизируется или затухает.

Не вызывает сомнения, что принципиальные различия в проявлении очагов ГЛПС разных типов обусловлены особенностями биологии и динамики популяций резервуарных хозяев.

Связь эпизоотического и эпидемического процессов с видовыми и популяционными характеристиками теплокровных хозяев при отсутствии промежуточного звена (членистоногих переносчиков) благодаря респираторному пути передачи хантавирусной инфекции, а также видоспецифичности возбудителей оказывается особенно тесной. Биология грызунов-носителей определяет, в частности, характер контактов с ними населения на очаговой территории.

Несмотря на общеизвестный к настоящему времени факт о видоспецифичности вирусов-возбудителей ГЛПС, то есть ассоциации с одним резервуарным хозяином – источником заражения людей, нередко авторы рекомендаций по профилактике ГЛПС пишут без уточнения класса, вида и т. п., перечисляя разные виды грызунов «через запятую» в качестве равноправных источников хантавирусов. Это только дезориентирует тех, для кого предназначены рекомендации.

На самом деле виды, не связанные с хантавирусами эволюционно, могут служить лишь случайными хозяевами возбудителя, т. е. представляют собой биологический тупик инфекции, подобно человеку. Этот феномен был подтверждён экспериментальными данными и многолетними эпидемиологическими наблюдениями. На примере таких массовых и широко распространённых видов, как домовая и малая лесная мыши, не имеющих «своих» хантавирусов, было показано, что даже резкое увеличение их численности никогда не приводит к активизации эпизоотий и подъёмам заболеваемости ГЛПС.

Такая же картина наблюдается при интенсивном размножении и пиках численности серых полёвок (обыкновенной в Европейской части России и дальневосточной в Приморском и Хабаровском крае), а также красно-серой полёвки на Дальнем Востоке России, так как носят непатогенные для человека хантавирусы (Тула, Хабаровск, Шкотово).

Очевидно, что все эти виды никак нельзя ставить в один ряд с резервуарными хозяевами при рассмотрении источников заражения людей ГЛПС. Кроме того, видоспецифичность не позволяет говорить о существовании полигостальных хантавирусных очагов. В тех случаях, когда на одной территории циркулируют хантавирусы 2-3 генотипов, мы имеем дело с сочетанными природными очагами, которые функционируют автономно и часто асинхронно.

Контрольные вопросы и задания

1. Что является прямым доказательством циркуляции возбудителя ГЛПС в обследуемом районе?
2. Перечислите основные характерные черты природных очагов вирусов Пуумала и Куркино.
3. Перечислите основные характерные черты природных очагов вирусов Хантаан и Амур.

4. Дайте характеристику природного очага вируса Сочи.

ГЛАВА 7. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

7.1 Распространение и эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом

ГЛПС в России занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека [9] (рис. 4).

Начиная с 1978 года, когда Минздравом России была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС, по 2019 год включительно зарегистрировано более 280 тысяч клинически диагностированных случаев ГЛПС (рис. 5).

В Европейской части выявлено 97,6% от общего числа случаев ГЛПС и около 2,4% – в Азиатской части, главным образом на Дальнем Востоке (рис. 6).

Интенсивный показатель заболеваемости ГЛПС в среднем по стране составил 5 на 100 тыс. населения. На территории России эпидемически активные очаги ГЛПС расположены в основном в умеренных широтах Европейской части и на Дальнем Востоке. Ежегодная заболеваемость ГЛПС на Дальнем Востоке России составляет в среднем 1,6 на 100 тыс. населения и регистрируется в основном среди жителей Приморского и Хабаровского краёв, Еврейской автономной и Амурской областей [9].

Многолетними наблюдениями установлено, что динамика заболеваемости ГЛПС характеризуется подъёмами каждые 3–4 года, обусловленными периодичностью массовых размножений, главным образом тех видов грызунов, которые являются природным резервуаром и

носителями хантавирусов – возбудителей ГЛПС, и развитием среди них эпизоотий.

Около 149 тысяч случаев заражения ГЛПС (97,6%) было зарегистрировано с 2000 по 2019 гг. в Европейской части России (в среднем 6,5 случаев на 100 тыс. населения), главным образом в очагах, приуроченных к лесным ландшафтам. Наиболее активная очаговая территория расположена в оптимуме ареала рыжей полёвки – в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Приуралья и Среднего Поволжья. Так, заболеваемость ГЛПС в Приволжском ФО составляла 86,6% от таковой в Европейской части России и 85,3% от всей заболеваемости, зарегистрированной в целом по Российской Федерации [9].

Интенсивный показатель заболеваемости ГЛПС в 11 из 14 субъектов Приволжского ФО превышает в среднем 10 на 100 тыс. населения. Особенно высокие показатели (более 50) отмечены в Удмуртии и Башкортостане, а также (более 25) в Республике Марий Эл и Оренбургской области. Именно в этих республиках и областях на территории активнейших природных очагов расположены крупные населённые пункты, что многократно увеличивает риск заражения людей. В этих регионах ГЛПС заражаются, как правило, городские жители (64,6%). Заражения происходят в основном в летне-осенний период (июль-октябрь) в естественных и наиболее благоприятных для рыжей полёвки местообитаниях – непосредственно в массивах коренного леса или на расположенных там же садово-огородных участках.

Значительное увеличение заболеваемости ГЛПС в Приволжском ФО за последние 20 лет по сравнению с таковой в 80-х годах объясняется ростом лоймопотенциала европейских лесных очагов, который в первую очередь связан с трансформацией очаговых экосистем, происходящей в последние 20 лет на фоне изменений климата в умеренных широтах Европы. В то же время в Азии, где патогенные для человека хантавирусы носят грызуны других видов (мыши рода *Apodemus* и крысы рода *Rattus*), заболеваемость за 25 лет практически не изменилась.

На эпидемиологическое проявление очагов ГЛПС помимо природных, несомненно, влияют и социальные факторы (например, строительство загородных коттеджей в лесной зоне), которые лишь усиливают воздействие природных факторов на эпидемическую ситуацию при ГЛПС. Отражением этого является тот факт, что максимальные показатели заболеваемости в оптимуме ареала рыжей полёвки на территории ПФО регистрируются с августа по декабрь, т. е. не только в летне-осенние, но и в зимние месяцы.

В начале 2000-х годов были открыты и изучены новые, прежде неизвестные природные очаги ГЛПС на территории России. Как результат, были получены данные, которые существенно поменяли сложившиеся представления об этиологической природе заболеваний ГЛПС на Европейской части России, где ранее все случаи заражения ГЛПС связывали только с хантавирусом Пуумала. В очагах лесостепной зоны центральных областей России установлено существование ранее неизвестного в России вируса Куркино (геновариант / подтип вируса Добрава / Белград), основным резервуарным хозяином которого является западный подвид полевой мыши *A. agrarius agrarius.* В субтропической зоне Краснодарского края на территории Большого Сочи обнаружен новый, ранее вообще нигде не описанный вирус Сочи (геновариант / подтип вируса Добрава / Белград), основным хозяином которого является кавказская лесная мышь *A. ponticus* [32].

Заражение больных ГЛПС-Пуумала происходит в различных условиях, однако наиболее многочисленными были заражения во время кратковременных посещений леса, чаше всего во время прогулок (22,9%), при выездах на рыбную ловлю (4,3%), охоту (3,0%). Люди также заражаются при работе в садах и на огородах, проживании на дачах (около 30%). Заражения больных ГЛПС-Куркино происходит главным образом при уходе за домашними животными (крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи и пр.) по месту жительства или работы, чаще всего при разборке стогов, перевозке сена, соломы и фуража, приготовлении и раздаче кормов,

использовании соломы для подстилки в стойле (сушка и размельчение сена, соломы). При других видах сельскохозяйственных работ заражение людей происходит в основном при заготовке, хранении сена и зерна, в процессе обработки зерна на мельницах и маслобойнях и лишь в 1,6% случаев – при выездах на охоту и остановках на отдых у стогов сена или соломы.

Этиологическая роль вируса Сочи в структуре заболеваемости ГЛПС была установлена на территории Краснодарского края, включая Большой Сочи, которая ранее не считалась эндемичной по этой инфекции. В результате анализа профессиональной деятельности больных было установлено, что 38,7% больных ГЛПС-Сочи относились к категории неработающих, 29% составляли рабочие (строители, шофёры, охранники), 13% – учащиеся, 9,7% – служащие.

Для сравнения: в очагах ГЛПС-Пуумала (районы Поволжья) 47,7% больных составляли рабочие, 14,3% – служащие и 14,5% – учащиеся и студенты. Среди больных ГЛПС-Куркино в районах Центрального Черноземья доля работников сельского хозяйства составляла 25%, рабочих – 19,1%, служащих – 15,4%, учащихся и студентов – 8,8%. Группа «прочие», в которую вошли домашние хозяйки и пенсионеры, занимала среди заболевших ГЛПС-Пуумала горожан второе место (16,8%) и третье место (15,2%) среди сельских жителей, напротив, среди заболевших ГЛПС-Куркино эта группа занимала первое место (31,6%).

Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС-Сочи, ГЛПС-Пуумала и ГЛПС-Куркино выявил ряд различий принципиального характера. Так, сельские жители от общего числа больных ГЛПС-Пуумала составляли – 31%, ГЛПС-Куркино – 93,4%. Больные ГЛПС-Сочи в подавляющем большинстве проживали в сельской местности или в одно-двухэтажных домах частной застройки на территории Большого Сочи, в Геленджике и его окрестностях.

Заболеваемость ГЛПС-Пуумала характеризуется постепенным нарастанием с апреля по октябрь, затем снижением до конца ноября.

Напротив, всех больных ГЛПС-Куркино регистрируют с ноября по март, наивысший подъём заболеваемости отмечают в декабре (47,6%) и январе (44,9%). В районах Большого Сочи, как и в целом по Краснодарскому краю, наибольшее количество случаев ГЛПС-Сочи выявлено в октябре-ноябре. Остальные случаи заболевания практически равномерно распределялись по остальным месяцам года.

Среди больных всех трёх типов чаще заболевали мужчины: ГЛПС-Куркино – 79,5%, ГЛПС-Сочи – 77,4% и ГЛПС-Пуумала – 68,3%; преобладали лица наиболее трудоспособного возраста – от 20 до 40 лет. Довольно высокий процент среди заболевших ГЛПС-Сочи составляли дети в возрасте до 17 лет (11,3%). В то же время среди больных ГЛПС-Пуумала и ГЛПС-Куркино дети составляли 5,1% и 5,4% соответственно.

Причины существенной зависимости заболеваемости ГЛПС от пола остаётся невыясненной, как и преимущественная регистрация тяжёлых форм ГЛПС-Сочи у мужчин (66,7%) по сравнению с женщинами (35,7%). Аналогичное соотношение было характерно и для распределения по летальным исходам – только двое из девяти погибших от ГЛПС-Сочи больных были женского пола.

Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России показал, что 97,7% всех случаев ГЛПС в России этиологически обусловлены вирусом Пуумала, 1,5% – вирусами Хантаан, Амур, Сеул и 0,8% – вирусами Куркино и Сочи, что указывает на ведущую этиологическую роль вируса Пуумала в структуре заболеваемости ГЛПС в России [17].

Следует отметить, что к настоящему времени в результате серотипирования сывороток крови от больных ГЛПС из европейских очагов России этиологическая роль вируса Куркинов в структуре заболеваемости ГЛПС установлена (помимо выше указанных областей) у больных в Брянской, Смоленской, Пензенской, Омской областях и в Республике Башкортостан.

7.2 Пути заражения людей геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Основным путём заражения является воздушно-пылевой, при котором вирус, содержащийся в биологических выделениях зверьков, в виде аэрозоля попадает через верхние дыхательные пути в лёгкие человека, где условия для его размножения наиболее благоприятны, и затем с кровью переносится в другие органы и ткани (рис. 7).

Нельзя полностью исключить возможность заражения при непосредственном попадании возбудителя в кровь через повреждённые участки кожных и слизистых покровов. Описаны случаи заболевания людей, в эпиданамнезе которых отмечены покусы дикими и лабораторными мышевидными грызунами, однако ни в одном из приведённых случаев нельзя исключить одновременного аэрогенного контакта с возбудителем. Человек эпидемиологической опасности не представляет, передача возбудителя от человека к человеку не происходит.

Вероятность заражения людей в природном очаге зависит в первую очередь от активности функционирования природного очага, а также от степени антропогенного влияния на эти очаги (расчистка территорий лесопарков, домов отдыха, санаториев и других мест пребывания людей) и социальных сдвигов в обществе (увеличение количества дачных участков).

7.3 Основные эпидемиологические типы заболевания

Эпидемически активные очаги ГЛПС распространены в основном в умеренных широтах Европейской части и на Дальнем Востоке и расположены, как правило, в зонах лесов и лесостепи. Заболеваемость населения, проживающего в энзоотичных по ГЛПС районах, в значительной степени обусловлена социальными факторами: плотностью населения, частотой посещений очаговых территорий.

В настоящее время в общей структуре заболеваемости значительно вырос процент городских жителей за счёт увеличения сектора садово-огородных кооперативов, зон отдыха горожан и выездов в районы, энзоотичные по ГЛПС. Различают 6 эпидемических типов заболевания ГЛПС, связанных с условиями заражения:

- ***лесной*** тип, связанный с эпизодическими посещениями природы (прогулки в лесу, туристические походы, охота, сбор грибов, ягод, рыбалка и т. д.);
- ***производственный*** тип, обусловленный одномоментной или длительной работой в лесу (заготовка леса, строительство, работа на нефтепромыслах и т. п.);
- ***сельскохозяйственный*** тип, связанный с проведением сезонных осенних и зимних сельскохозяйственных работ (уборка и переработка сельскохозяйственной продукции, транспортировка сена и соломы, труд на животноводческих фермах, выпас скота и т. д.);
- ***бытовой*** тип, связанный с проживанием людей в домах и с работой в хозяйственных постройках – погребах, сараях, находящихся вблизи очагов;
- ***садово-огородный*** тип, связанный с работой людей на садово-огородных участках и дачных домах, находящихся вблизи очага;
- ***лагерный*** тип, приуроченный к тёплому времени года и связанный с пребыванием людей в летних лагерях, на турбазах, в оздоровительных учреждениях и пр. Кроме того, известны случаи внутрилабораторного заражения людей при работе с мышевидными грызунами.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие факторы влияют на эпидемиологическое проявление ГЛПС?
2. Где в Российской Федерации территориально расположены наиболее

активные природные очаги ГЛПС?

3. Какой существует механизм заражения людей ГЛПС?
4. Назовите основные эпидемиологические типы заболевания ГЛПС.
5. Перечислите названия эпидемических типов заболеваний ГЛПС.

ГЛАВА 8. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХАНТАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ИНДИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

8.1 Иммунопатогенез, ассоциированный с хантавирусными инфекциями, – многофакторный процесс

Врождённая иммунная система способна воспринимать вирусы, бактерии, паразитов и грибки посредством экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (PRR), которые экспрессируются дендритными клетками (ДК) и другими клетками врождённой иммунной системы.

Иммунопатогенез заболеваний, ассоциированных с хантавирусами, представляет собой сложный многофакторный процесс, который включает иммунные реакции, дисфункцию тромбоцитов и нарушение регуляции барьерных функций эндотелиальных клеток. У пациентов с ГЛПС формируется стойкий длительный иммунный ответ. Повторные случаи заболевания ГЛПС не отмечались. Патогенные хантавирусы вызывают у людей не только иммунный ответ, обеспечивающий противовирусную защиту, но и способствуют развитию иммунопатологических реакций организма и, возможно, распространению вируса. На самом деле хантавирусы, как и другие вирусы, ассоциированные с геморрагическими лихорадками, нацелены на ДК и другие клетки системы мононуклеарных фагоцитов для репликации, распространения и защиты от иммунной атаки.

Задержка выработки интерферона может отличаться у разных хантавирусов в зависимости от того, насколько быстро они размножаются в человеческих эндотелиальных клетках [27].

Гуморальный иммунный ответ при хантавирусной инфекции характеризуется высокими уровнями антихантавирусных IgM, появляющихся в сыворотке в начале заболевания и достигающих своего максимума, как правило, на 7–11-е сутки после появления клинических симптомов. Антитела класса IgM направлены против всех трёх структурных белков хантавирусов, включая N белок и 2 гликопротеина.

IgG-изотипы появляются на ранних стадиях болезни, первыми регистрируются IgG_1-антитела. Вирус-специфичные антитела подкласса IgG_1 вырабатываются против всех структурных белков, средние титры антител к гликопротеинам G_n и G_c выше, по сравнению с титром к N-белку. Вирус-специфичные IgG_2, IgG_3 против N и G_n–G_c белков обычно выявляются к моменту госпитализации. Они достигают пика к 3–4 неделе болезни и постепенно снижаются к концу года. В дальнейшем угасание титра антител после перенесённой инфекции может происходить очень медленно в течение десятилетий. Несмотря на активацию разных подклассов IgG-антител у больных с ГЛПС, корреляция между тяжестью заболевания и уровнями IgG не была обнаружена.

Нейтрализующие антитела могут выявляться уже в период фебрильной стадии болезни, и титры их могут нарастать в течение последующих 2-х лет, сохраняясь более чем до 30 лет после перенесённого заболевания. По результатам изучения клеточного иммунитета к хантавирусам было установлено, что мононуклеарные лейкоциты крови чувствительны к инфицированию хантавирусами: от 2 до 20% лейкоцитов больных ГЛПС были позитивны на присутствие хантавирусных антигенов. Исследования также выявили корреляцию между количеством вирус-позитивных лейкоцитов и тяжестью заболевания. Ранее ведущее значение в патогенезе тканевых повреждений отводилось циркулирующим иммунокомплексам.

Многолетнее изучение патофизиологических сдвигов в остром и отдалённом периодах болезни показало, что ГЛПС не несёт черты, свойственные аутоиммунному заболеванию даже в случае формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита или пиелонефрита.

Таким образом, на основании имеющихся к настоящему времени данных можно утверждать, что решающее значение в патогенезе хантавирусной инфекции человека имеет прямое повреждающее действие вируса на эндотелиальные клетки капилляров (без их разрушения), результатом чего является нарушение проницаемости капилляров, отёк, гипоксия, кровотечение, воспалительные реакции различной степени интенсивности, зависящие также от макроорганизма и определяющие течение и исход болезни.

Лабораторная диагностика ГЛПС и индикация её возбудителей выполняется в следующих случаях:

– проведение диагностических исследований биологического материала от людей с подозрением на заболевание ГЛПС, а также умерших лиц (с подозрением на ГЛПС либо от лихорадки неясного генеза) на эндемичных по ГЛПС территориях;
– изучение иммунной прослойки выборочных групп населения, проживающего на изучаемой территории;
– исследование зоологического материала, собранного на изучаемой территории.

Для специфической лабораторной диагностики ГЛПС и индикации её возбудителей используют иммунологические, молекулярно-генетические и вирусологические методы исследований (рис. 8). Наиболее широко используются простые в выполнении методы флюоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментного анализа (ИФА). Реакция нейтрализации (РН) применяется реже, лишь в условиях специализированной вирусологической лаборатории. Для выявления РНК-возбудителей ГЛПС в исследуемом

материале используют ОТ-ПЦР. Для изучения нуклеотидных последовательностей проводят секвенирование. Целью вирусологического исследования является изоляция и последующая идентификация возбудителей ГЛПС. Для выделения хантавирусов, как правило, используют перевиваемую линию клеток почек зелёной мартышки Vero E6. Для исследований биологических материалов на ГЛПС используют только зарегистрированные к применению в Российской Федерации тест-системы и наборы реагентов (табл. 2).

Таблица 2

Диагностические препараты для специфической лабораторной диагностики ГЛПС и индикации возбудителей ГЛПС

№ п/п	Наименование препарата	Назначение	Регистрационное удостоверение	Производитель
Иммунологические исследования				
1	Тест-система иммуноферментная для определения хантавирусов «ХАНТАГНОСТ»	Определение антигенов хантавирусов в органах и тканях животных, птиц и человека методом иммуноферментного анализа	№ ЛС 001702	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия)
	Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом культуральный, поливалентный для непрямого метода иммунофлюоресценции «Диагностикум ГЛПС»	Выявление антител к хантавирусам в сыворотках крови и моче людей, диких и лабораторных животных непрямым методом иммунофлюоресценции	№ ЛС 001197	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия)
3	Набор реагентов Вектор Ханта-IgM для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М к хантавирусам	Выявление антител класса IgM к хантавирусам в сыворотке (плазме) крови человека методом иммуноферментного анализа.	№ ФСР 2011/12207	АО «Вектор-Бест» (Россия)
4	Набор реагентов ВектоХанта-IgG для	Выявление антител класса IgG к хантавирусам в сы-	№ ФСР 2011/12203	АО «Вектор-Бест»

№ п/п	Наименование препарата	Назначение	Регистрационное удостоверение	Производитель
	иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к хантавирусам	воротке (плазме) крови человека методом иммуноферментного анализа.		(Россия)
5	HantavirusPool 1 «Eurasia»(IgM)	Выявление антител классов IgM / IgG к хантавирусам в сыворотке (плазме) крови человека методом иммуноферментного анализа	№ ФСЗ 2010/07294	Euroimmun (Германия)
6	Hantavirus Pool 1 «Eurasia»(IgG)			
	Hantavirus Mosaic 1 types Hantaan, Sin Nombre, Puumala, Dobrava, Seoul, Saaremaa (IgM- IgG)	Выявление антител классов IgM / IgG к хантавирусам в сыворотке (плазме) крови человека непрямым методом иммунофлюоресценции	№ ФСЗ 2010/07322	Euroimmun (Германия)
8	Hantavirus Profile 1 (PUUV, DOBV, HTNV separately) (IgM)	Выявление антител классов IgM / IgG к антигенам хантавирусов (раздельно для вирусов Пуумала, Добрава, Хантаан) методом иммуноблота	№ РУ 2010/07293	Euroimmun (Германия)
9	Hantavirus Profile 1 (PUUV, DOBV, HTNV separately) (IgG)			
10	Hantavirus (Hantaan) IgG / IgM	Количественное определение антител классов IgM / IgGк вирусу Хантаан методом иммуноферментного анализа	№ ФСЗ 2009/04668	IBLinternational (Германия)
11	Hantavirus (Puumala) IgG / IgM	Количественное определение антител классов IgM / IgGк вирусу Пуумала) методом иммуноферментного анализа	№ ФСЗ 2009/04668	IBLinternational (Германия)
12	Recom Line Bunyavirus IgG / IgM	Определение антител классов IgM / IgG к иммунодоминантным N-антигенам вирусов Пуумала, Хантаан, Добрава /	№ ФСЗ 2012/1177	MIKROGEN (Германия)

№ п/п	Наименование препарата	Назначение	Регистрационное удостоверение	Производитель
		Белград и Сеул, а также к вирусу москитной лихорадки (серотип TOSV) методом иммуноблота		
13	«Белар-ГЛПС-АГ»	Определение антигенов хантавирусов в органах и тканях животных методом иммуноферментного анализа		ГУ РНПЦ ЭиМ Беларусь
Молекулярно-генетические исследования				
14	«ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ»	Выявление РНК хантавирусов (Пуумала, Добрава, Хантаан, Сеул) методом ПЦР		Компания СИНТОЛ (Россия)

8.2 Методы специфической диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Лабораторная диагностика ГЛПС у людей проводится для подтверждения или исключения клинического диагноза у больных, а также умерших лиц с подозрением на данную инфекционную болезнь либо от лихорадки неясного генеза на эндемичных по ГЛПС территориях. Совокупность клинических симптомов, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторной диагностики позволяют поставить окончательный диагноз ГЛПС.

В качестве материала для исследования используется кровь, сыворотка, плазма крови, моча, суспензии органов, взятых при аутопсии (почки, печень, лёгкие, селезёнка). Основным методом специфической лабораторной диагностики ГЛПС у людей является иммунологический (для выявления антител к возбудителям).

ГЛПС в сыворотке крови больных наиболее часто выявляют методом флюоресцирующих антител, с помощью иммуноферментного анализа и

иногда иммуноблота, который позволяет определять антитела к N-белку различных серотипов хантавирусов. Посредством этих методов могут быть выявлены либо суммарные специфические антитела, либо антитела классов M и G.

При выявлении суммарных антител к хантавирусам в сыворотках крови людей с помощью МФА диагностически значимым является регистрация 4-кратного и более нарастания их титра или выявление антител одновременно в крови и в моче (хантавирусные антитела сохраняются в моче больного ГЛПС в среднем до 1,5–2 месяцев от начала болезни). Для выявления динамики титра антител в крови оптимально забирать кровь для получения сыворотки и её исследования при поступлении больного в стационар или при обращении в поликлинику и повторно через 3–5 суток после взятия первого образца.

Одновременное обнаружение хантавирусных антител в крови и моче лихорадящих больных с помощью «Диагностикума ГЛПС» является достоверным диагностическим критерием острого периода хантавирусной инфекции и позволяет установить специфический диагноз при поступлении в стационар на 3, 4, 5, 6–10 день от начала заболевания в 85,7% , 89,4%, 93,1% и 100% случаев соответственно, не прибегая к исследованию антител в парных сыворотках крови.

Определение IgM к хантавирусам позволяет проводить раннюю специфическую лабораторную диагностику ГЛПС, начиная с 5–7 суток после начала заболевания. Максимальная концентрация специфических IgM отмечается на 8–25 сутки после появления первых симптомов заболевания. Позднее титры IgM начинают снижаться. К концу третьего месяца от начала заболевания IgM обычно не обнаруживаются. В отдельных случаях возможно выявление специфических IgM в течение 1–3 лет после перенесения ГЛПС.

При типичном течении ГЛПС IgG к хантавирусам достигают уровня, регистрируемого с помощью диагностических препаратов, как правило,

к 3–4 суткам заболевания. Значительное повышение титров IgG отмечается на 2–3 неделе заболевания и достигает максимума к 4-й неделе. Низкоавидные антитела класса G присутствуют до 1–1,5 месяцев после начала заболевания. Антитела класса G, выявляемые позднее, характеризуются как высокоавидные. Специфические IgG при ГЛПС могут обнаруживаться в течение многих лет после перенесения заболевания, возможно пожизненно. Выявление антител этого класса указывает на контакт с хантавирусами (на текущую или перенесённую ранее инфекцию).

Рекомендуется исследование на наличие специфических иммуноглобулинов классов M и G сывороток, полученных из образцов крови, взятых на ранних стадиях заболевания, при обращении больного за медицинской помощью и в динамике заболевания. При анализе парных сывороток для получения результатов, адекватно отражающих изменение концентраций антител к хантавирусам в крови, необходимо использовать наборы реагентов одного предприятия-изготовителя.

Сыворотки крови, взятые от больных в остром периоде заболевания, не могут быть использованы для определения видовой принадлежности хантавирусов, так как нейтрализующие антитела в этот период часто дают перекрёстные реакции. На ранних сроках болезни чувствительность метода ИФА может быть несколько ниже метода МФА.

При обследовании больных с явными клиническими проявлениями ГЛПС и характерным эпиданамнезом в 1–2% случаев антитела к вирусам-возбудителям ГЛПС не выявляются, что может свидетельствовать о наличии серонегативных заболеваний, которые являются следствием тех или иных поломок гуморального звена иммунитета у отдельных людей. Возможно выявление антигенов возбудителей ГЛПС в суспензиях тканей органов, взятых при аутопсии (почек, печени, лёгких, селезёнки) с помощью ИФА.

Молекулярно-генетический метод (ОТ-ПЦР) применяется для выявления РНК возбудителей ГЛПС в крови (плазме, сыворотке), моче, суспензиях органов, взятых при аутопсии (почки, печень, лёгкие, селезёнка).

Для проведения ОТ-ПЦР забор крови проводят в ранний период болезни (в период вирусемии), желательно не позднее 5–7 суток от начала заболевания. Забор секционного материала необходимо произвести как можно быстрее после смерти больного [40]. При наличии соответствующего оснащения проводят изучение нуклеотидных последовательностей вирусной РНК методом секвенирования.

Клинический диагноз ГЛПС считают подтверждённым в следующих случаях:

– обнаружение с помощью МФА суммарных антител (IgM и IgG) к возбудителям ГЛПС в сыворотке крови и в моче или выявление четырёхкратного и более увеличения титра антител в парных сыворотках крови;
– выявление IgM к возбудителям ГЛПС в сыворотке крови в острый период заболевания в совокупности с выявлением IgM и (или) IgG в парной сыворотке;
– выявление четырёхкратного и более увеличения титра IgG к возбудителям ГЛПС в парных сыворотках;
– обнаружение в исследуемых образцах специфического фрагмента РНК хантавирусов – возбудителей ГЛПС;
– выделение хантавирусов – возбудителей ГЛПС.

Вирусы – возбудители ГЛПС могут быть изолированы из крови, плазмы, сгустка крови, суспензий органов, взятых при аутопсии (почки, печень, лёгкие, селезёнка, лимфоузлы, гипофиз). Кровь для вирусологического исследования (как и при ОТ-ПЦР**)** забирают в ранний период болезни (желательно до 5 суток от начала заболевания), то есть в период вирусемии. Забор секционного материала также необходимо произвести как можно быстрее после смерти больного.

Учитывая, что выделение и идентификация хантавирусов – длительный, трудоёмкий метод, требующий наличия условий

специализированной лаборатории, в обычных ситуациях для подтверждения клинического диагноза ГЛПС он не используется, а применяется в основном в научных целях – для изучения циркулирующих на территории хантавирусов.

8.3 Методы лабораторного исследования полевого материала

Уровень инфицированности мелких млекопитающих свидетельствует о степени напряжённости эпизоотического процесса – основного фактора, используемого для прогнозирования эпидемиологической ситуации и обусловливающего показания к проведению соответствующих противоэпидемических мероприятий в природных очагах ГЛПС. Для выявления инфицированности мелких млекопитающих обычно исследуют суспензии ткани лёгких и почек.

В научных целях возможно определение инфицированности других животных, обитающих на изучаемой территории.

Для определения инфицированности животных хантавирусами используют:

– ИФА, который позволяет выявлять антигены возбудителей ГЛПС в суспензиях органов млекопитающих, птиц, суспензиях членистоногих;
– ОТ-ПЦР, детектирующий наличие в образцах РНК вирусов;
– выделение хантавирусов на чувствительной биологической модели.

Возможно выявление специфических антител к возбудителям ГЛПС в сыворотках крови диких и лабораторных животных. Для этих целей применяют МФА. В качестве конъюгата используют антивидовую меченую сыворотку к иммуноглобулинам белой мыши. Оценка уровня иммунных особей в популяции мелких млекопитающих (носителей возбудителей ГЛПС) используется в мониторинговых исследованиях.

Контрольные вопросы и задания

1. Что имеет решающее значение в патогенезе хантавирусной инфекции человека?
2. Как действует вирус на эндотелиальные клетки капилляров?
3. Каковы сроки появления и максимума нарастания антихантавирусных IgM в сыворотке больных ГЛПС после появления клинических симптомов?
4. Перечислите наиболее чувствительные методы обнаружения возбудителя ГЛПС.
5. Назовите специфические методы диагностики ГЛПС.
6. Какие используют методы лабораторного исследования полевого материала?

ГЛАВА 9. КЛИНИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

9.1 Диагностика

Сложность клинической диагностики ГЛПС заключается в том, что в первые три дня болезни симптоматика не является специфической. Подозрительной на ГЛПС можно считать любую острую лихорадку у пациентов, проживающих на территориях природных очагов ГЛПС или посещавших очаги в течение 46 суток до начала заболевания (инкубационный период от 7 до 46 суток, в среднем от 2 до 4 недель). С 4–5 суток болезни при типичном течении болезни и достаточной квалификации медицинского персонала диагностика ГЛПС не вызывает значительных затруднений. Диагноз ГЛПС можно считать вероятным, когда клинические признаки соответствуют характерному течению болезни при наличии эпидемиологического анамнеза. При этом лабораторно

подтверждённый случай не обязательно должен отвечать клиническому определению случая (атипичные формы) [3, 4, 20].

Применение специфической лабораторной диагностики ГЛПС позволяет выявлять лёгкие и стёртые формы течения инфекции. Лёгкие формы ГЛПС протекают с трёх-четырёхсуточной лихорадкой, умеренным синдромом интоксикации и незначительным поражением почек. Стёртые формы ГЛПС представляют собой короткие лихорадочные состояния без каких-либо патогномоничных симптомов. Диагностика таких форм, как правило, осуществляется на основе эпидемиологических и лабораторных серологических данных.

9.2 Клинические периоды и формы заболевания

За 2–3 суток до появления основных симптомов заболевания могут отмечаться продромальные явления в виде незначительной общей слабости и катаральных симптомов. В дальнейшем инфекционный процесс протекает циклично и в своём развитии проходит несколько периодов [5].

Начальный период (1–3 сутки болезни). Как правило, заболевание начинается остро – повышается температура тела, появляются озноб, головная боль, ломота в мышцах и суставах, общая слабость, сухость во рту и жажда. Могут наблюдаться катаральные проявления. У части больных в первые дни болезни на высоте лихорадки и интоксикации появляются тошнота и рвота, иногда жидкий стул до 2–3 раз в сутки без патологических примесей. Патогномоничным для ГЛПС является нарушение зрения. Больные отмечают «туман», «сетку перед глазами» (двоение в глазах не типично). Пациенты имеют характерный внешний вид – гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища, пастозность век, инъекция сосудов склер. Уже в начальном периоде болезни могут появляться геморрагические проявления в виде кровяных корок в носовых ходах, непродолжительные носовые кровотечения, единичные петехиальные элементы в над- и

подключичных областях, на передней поверхности грудной клетки.

На фоне выраженной интоксикации у некоторых больных возможно появление менингеальных симптомов. Регистрируется относительная брадикардия или тахикардия. У части больных на 3–4 сутки болезни фиксируется артериальная гипотония с падением АД до неопределяемых значений. Болей в пояснице и животе в начальном периоде, как правило, не наблюдается.

В анализах крови – признаки сгущения крови (увеличивается содержание эритроцитов и гемоглобина крови в единице объёма), у части пациентов может наблюдаться лейкоцитоз, характерна тромбоцитопения, СОЭ значительно не повышается, а при тяжёлом течении даже снижается до 5 мм/ч и менее.

Олигурический период (4–11 сутки болезни). К 4–5 суткам от начала заболевания отмечается тенденция к снижению температуры тела, но состояние больных не улучшается. Кардинальным признаком наступления олигурического периода является появление болей в пояснице и (или) в животе у большинства пациентов. Интенсивность болей может быть от незначительной до выраженной, купируемой только наркотическими анальгетиками. Отсутствие болевого синдрома или локализация болей только в животе характеризует атипичное течение болезни. Одновременно снижается диурез (вплоть до анурии), развивается острая почечная недостаточность (ОПН). Появляются тошнота, рвота, при выраженной уремии – икота. Беспокоят общая слабость, бессонница или сонливость, головная боль. Гиперемия кожи лица и верхней половины грудной клетки может сохраняться или сменяться бледностью при значительных проявлениях ОПН. Выраженных отёков не бывает, но пастозность на лице, как правило, сохраняется.

Интенсивность геморрагических проявлений зависит от тяжести течения болезни. Характерным являются кровоизлияния в склеру (симптом «красной вишни»), носовые кровотечения, геморрагическая сыпь на коже,

кровоизлияния под кожу, кишечные кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы (рис. 9). У женщин могут быть маточные кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы чаще фиксируется относительная или абсолютная брадикардия. В начале и первой половине олигурического периода часто регистрируется артериальная гипотензия, во второй половине – артериальная гипертензия. В лёгких иногда выслушиваются сухие хрипы, при тяжёлом течении – одышка. Язык суховат, обложен серым или коричневым налётом. При пальпации живота определяются вздутие, локальная или разлитая болезненность, в отдельных случаях с симптомами раздражения брюшины. У части больных появляется жидкий стул 2–3 раза в сутки без патологических примесей. У некоторых больных может пальпироваться незначительно увеличенная печень. Определяется положительный симптом Пастернацкого (чаще с обеих сторон).

Полиурический период (12–30 сутки болезни). Состояние больных улучшается, уменьшается интенсивность болей, увеличивается диурез. У части больных сохраняются общая слабость, жажда, умеренно выраженная артериальная гипертензия, брадикардия, иногда – тахикардия, тяжесть или боли в пояснице. Развивается полиурия – максимальный суточный диурез наблюдается к 15–16 суткам болезни и достигает 8–10 литров в сутки при тяжёлых формах, характерна никтурия. Общий анализ крови нормализуется, снижаются показатели мочевины и креатинина. Патологические изменения в осадке мочи исчезают, но сохраняется изогипостенурия.

Реконвалесцентный период (с 20–30 суток болезни). Состояние больных существенно улучшается, полностью исчезают тошнота и рвота, больные становятся активными, нормализуется диурез. Данный период в основном характеризуется астено-вегетативными проявлениями, которые могут сохраняться и после выписки больного из стационара. Лабораторные показатели крови приходят в норму, в моче сохраняется изогипостенурия, которая иногда фиксируется несколько месяцев после выписки больного из

стационара.

Обычно весь острый период болезни занимает 25–30 суток. У части больных астенический синдром сохраняется от нескольких месяцев до 1 года. Нередко в течение длительного периода времени наблюдаются гипотония, лабильность пульса, одышка при физической нагрузке, снижение полового влечения. Восстановление концентрационной способности почек может затягиваться до нескольких месяцев.

В зависимости от тяжести ГЛПС разделяют на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы. При лёгкой форме интоксикация незначительная, температура тела не выше 38°С, умеренное уменьшение диуреза, мочевина крови в норме, креатинин до 130 мкмоль/л, нормоцитоз, незначительная протеинурия, микрогематурия. При среднетяжёлой форме интоксикация выражена, температура тела до 39,5°С, умеренно выраженный геморрагический синдром, олигурия 300–900 мл в сутки, мочевина 8,5–19 мкмоль/л, креатинин 131–299 мкмоль/л, лейкоцитоз 8,0–14,0 х 10^9л, протеинурия, микрогематурия. При тяжёлой форме значительная интоксикация, температура тела выше 39,5°С, геморрагический синдром, уремия, суточный диурез 200–300 мл, мочевина выше 19 мкмоль/л, креатинин выше 300 мкмоль/л, лейкоцитоз выше 14,0 х 10^9л, выраженная протеинурия, микро- или макрогематурия.

9.3 Характеристика этиологически различных форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом

По этиологии заболевание ГЛПС разделяют на вызываемую вирусами Пуумала (ГЛПС-Пуумала), Хантаан (ГЛПС-Хантаан), Сеул (ГЛПС-Сеул), Амур (ГЛПС-Амур), Куркино (ГЛПС-Куркино), Сочи (ГЛПС-Сочи). Этиологические отличия хантавирусных инфекций влияют на клинические проявления инфекции, такие как тяжесть клинического течения, преобладание тех или иных комплексов симптомов (рис. 10, 11) [25, 26].

ГЛПС-Пуумала – наиболее часто встречающаяся форма заболевания на территории России. Примерно у четверти больных ГЛПС-Пуумала протекает в лёгкой форме, у половины больных – в среднетяжёлой и ещё у четверти – в тяжёлой форме. Геморрагический синдром встречается у 14–20% пациентов с ГЛПС-Пуумала. Другие клинико-лабораторные проявления достаточно типичны. Существенным является факт снижения относительной плотности мочи почти у 99,0% больных. Летальность при ГЛПС-Пуумала составляет 0,4–1%.

ГЛПС-Хантаан регистрируется в дальневосточных регионах России. Заболевание протекает тяжелее, чем ГЛПС-Пуумала: более чем у трети пациентов заболевание протекает в тяжёлой форме, геморрагический синдром наблюдается почти у половины пациентов. Летальность при ГЛПС-Хантаан составляет 5–10%.

ГЛПС-Амур описана относительно недавно и регистрируется только в дальневосточных очагах. На основании наблюдения за небольшим количеством пациентов можно говорить о схожести клинической картины с ГЛПС-Хантаан с тенденцией к более частой регистрации абдоминальных симптомов и тяжёлых форм болезни.

ГЛПС-Сеул регистрируется преимущественно в городских очагах на территории Дальнего Востока России. Имеет относительно благоприятное течение, количество тяжёлых форм болезни составляет 11–12%. Геморрагический синдром встречается примерно у каждого десятого пациента. Особенностью данной формы в большинстве случаев является поражение печени. Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови обнаруживается почти у каждого пятого больного, повышение активности АЛТ и АСТ – более чем у половины пациентов.

ГЛПС-Куркино регистрируется в очагах, расположенных в регионах Центральной России. Заболевание протекает подобно ГЛПС-Пуумала – тяжёлые формы наблюдается примерно у четверти пациентов. Геморрагические проявления фиксируются относительно редко – у 8–9%

больных. Летальность при данной форме не превышает 0,5%.

ГЛПС-Сочи регистрируется в субтропической зоне Краснодарского края и представляет собой наиболее тяжёлую форму ГЛПС из регистрируемых к настоящему времени этиологических форм болезни. Более половины пациентов ГЛПС-Сочи переносят заболевание в тяжёлой форме и имеют выраженные геморрагические проявления.

У большинства больных ГЛПС-Сочи отмечаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, тошноты, рвоты и диареи. У каждого десятого пациента отмечаются признаки поражения печени: повышение показателей билирубина и трансаминаз. Летальность при ГЛПС-Сочи составляет 11–14%.

У людей, переболевших ГЛПС, формируется длительный (вероятно, пожизненный), стойкий иммунитет. Случаев повторного заболевания ГЛПС не отмечалось.

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите клинические периоды заболевания.
2. Какие клинические черты характерны для клиники ГЛПС, вызываемой вирусом Пуумала?
3. Перечислите сравнительные показатели летальности при ГЛПС, этиологически обусловленной вирусами Пуумала, Хантан, Куркино и Сочи.
4. Назовите форму ГЛПС, наиболее часто встречающуюся на территории нашей страны.

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

10.1 Неспецифическая профилактика

Противоэпидемические мероприятия при ГЛПС направлены в основном на ограничение возможных контактов людей с грызунами с целью снижения риска заражения. Для того чтобы снизить уровень заболеваемости ГЛПС, необходимо поддерживать численность грызунов – основных хозяев вирусов-возбудителей ГЛПС на низком уровне, предотвращая возникновение эпизоотических ситуаций. Из всего комплекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее часто применяемой остаётся дератизация [41].

Как правило, обработку тех или иных территорий против грызунов проводят после развития неблагополучной эпидемиологической обстановки на следующий год, когда происходит спад эпизоотии и эпидемии ГЛПС. Поэтому истребительные работы, их объём и интенсивность должны проводиться на основании предшествующего прогноза заболеваемости ГЛПС. Тактику и стратегию истребительных работ на эндемичных территориях вырабатывают в зависимости от сезона года (осенний и зимний периоды), доминирующего носителя инфекции мелкого млекопитающего, его численности и пространственного распределения. Также учитывают особенности природных условий, территорий риска (высокий, повышенный или умеренный) и т. п.

В зависимости от собранной информации, планируют объёмы (сплошная, барьерная, «выборочная», объектовая дератизация) и сроки проведения истребительных мероприятий. Весь комплекс истребительных, профилактических, организационных и других работ проводят, строго руководствуясь требованиями, изложенными в Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.5.3.3223–14 (М, 2015) [41–43].

Дератизацию в местах, наиболее часто посещаемых населением, осуществляют ранней весной (сразу же после таяния снега, до появления

травяного покрова) и осенью. Особенно важно проводить уничтожение грызунов в осенний период, когда они мигрируют из природных стаций в ближайшие к ним хозяйственные и жилые строения. В таких случаях при поселковой дератизации проводят сплошную обработку территории.

В помещениях в борьбе с грызунами используют механические средства – капканы и мышеловки, в природных условиях (поля, бурьяны, стога, омёты и др.) – отравленные зерновые приманки.

Перед проведением дератизации в посёлках и прилегающих к ним территориях лесных массивов местное население оповещают о сроках проведения работ по радио и через местную печать. На обработанных территориях запрещается выпас скота и птицы в течение месяца.

На промышленных предприятиях, на нефтепромыслах и стройках, на животноводческих фермах, складах кормов и фуража истребительные работы осуществляют в осенне-зимний период.

Не менее значительный результат даёт барьерная обработка территории вдоль дорог, водоёмов (поймы, надпойменные террасы). Такие защитно-барьерные обработки с использованием отравленной приманки создают дополнительные препятствия для мелких млекопитающих. Ширина барьерной полосы может достигать 300–500 метров и зависит от типа обрабатываемых природных биотопов.

Одним из радикальных способов борьбы с грызунами также является проведение благоустройства территорий населённых пунктов, парков, скверов, кладбищ, оздоровительных учреждений, мест массового отдыха и пребывания населения, ликвидация самопроизвольных свалок, очистка территорий от мусора, сухостоя и густого подлеска в лесных массивах, примыкающих к населённым пунктам.

Совершенно очевидно, что при проведении истребительных работ полностью ликвидировать мелких млекопитающих невозможно, однако этим можно значительно сократить численность носителей возбудителей инфекции и, соответственно, снизить интенсивность эпизоотического процесса в

популяциях мелких млекопитающих.

Для очагов ГЛПС-Куркино дератизация может быть достаточно эффективной, если проводить её в осенне-зимний сезон в местах скопления полевой мыши: в омётах, стогах, на животноводческих фермах и надворных постройках частного сектора. В очагах ГЛПС-Пуумала, в которых регистрируют подавляющее число заболеваний в европейской части России, дератизационные мероприятия, как правило, малорезультативны. Уничтожение лесных грызунов средствами дератизации в их естественных местах обитания, особенно при высокой численности, – задача практически нереальная. Возможна лишь профилактическая дератизация внутри и вокруг жилых и производственных объектов, где могут возникнуть групповые заболевания. Однако их «подпитка» рыжими полёвками из естественных мест обитания в летне-осенний период происходит очень быстро, при этом численность грызунов на обработанных территориях восстанавливается. Кроме того, надо учитывать, что при обновлении поголовья полёвок риск заражения людей увеличивается. Среди вновь вселившихся оказывается большая доля недавно инфицированных особей, которые служат основным источником заражения людей. Единственным радикальным способом оздоровления лесных очагов является проведение на их территории лесотехнических мероприятий: приведение лесов в лесопарковый вид. Уничтожение подлеска и молодой поросли, очистка леса от бурелома и валежника, а также регулярные покосы ухудшают защитные условия и кормовую базу рыжей полёвки, уменьшая «ёмкость» её стаций. В результате, как показал опыт, на таких участках численность этих грызунов резко снижается и держится на низком уровне в течение 10–15 лет, что уменьшает эпидемическую активность очагов. Подобные лесотехнические мероприятия необходимо проводить в зелёных зонах крупных населённых пунктов и в других лесных массивах, интенсивно используемых населением для отдыха и хозяйственной деятельности, а также вокруг оздоровительных и других объектов, расположенных в лесу. После снижения поголовья основных

носителей инфекции в естественных местах обитания, необходимость проведения дератизационных работ на некоторых объектах отпадёт, а в остальных случаях эти работы станут более результативными.

Наличие у каждого хантавируса или даже геноварианта вируса одного резервуарного хозяина и ограниченный «список» грызунов, которые являются источником патогенных для человека хантавирусов (в России их зарегистрировано 6) позволяет сконцентрировать внимание только на этих видах при районировании очагов, прогнозировании эпизоотической и эпидемической обстановки и определении эпидемической опасности в очагах ГЛПС. Это же относится к организации мероприятий по неспецифической профилактике. В рекомендациях фактическая моногостальность хантавирусных очагов часто не учитывается. В то же время при планировании дератизационных работ в очагах конкретного хантавируса необходимо иметь представление об уровне численности и биологии именно того вида, который служит источником заражения людей на этой территории, в частности, его биотопической приуроченности в разные сезоны. В этом отношении, например, тактика борьбы с рыжими полёвками (очаги, ассоциированные с вирусом Пуумала) и полевыми мышами (очаги, ассоциированные с вирусами Куркино и Хантаан) должна быть различной, а истребление обыкновенной полёвки, даже при её массовом размножении, вообще бесполезно с точки зрения заболеваемости ГЛПС. Всё это необходимо отражать в регламентирующих документах и прописывать конкретные действия применительно к очагам, ассоциированным с тем или иным резервуарным хозяином. Только в этом случае практические работники смогут эффективно проводить профилактические мероприятия в очагах различных хантавирусов и рекомендации смогут достигнуть своей цели.

Несмотря на определённую эффективность, дератизационные мероприятия для неспецифической профилактики ГЛПС обходятся довольно дорого и, кроме того, их применение обеспечивает лишь кратковременное снижение численности грызунов на обработанных территориях, не решая

проблемы ликвидации природного резервуара хантавируса.

10.2 Специфическая профилактика

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является специфическая профилактика, то есть вакцинация населения эндемичных регионов. Как показали результаты анализа структуры заболеваемости ГЛПС и иммунного статуса здорового населения по отношению к возбудителю этой инфекции в России, группа населения с высоким риском заражения ГЛПС не ограничивается только характерными для природно-очаговых инфекций видами профессиональной деятельности. Наиболее многочисленными были заражения, связанные с кратковременными посещениями леса, а также при проживании на дачах, работе в садах и на огородах.

В связи с этим показанием к вакцинации против ГЛПС практически в равной степени обладают все профессиональные группы населения эндемичных территорий. Вместе с тем отсутствие клинически выявляемых случаев заболевания ГЛПС на некоторых российских территориях, где при этом установлена циркуляция хантавируса, нельзя считать показателем эпидемиологического благополучия в отношении данной инфекции.

Известно о промышленном производстве коммерческих вакцин против ГЛПС в Китае и Южной Корее, однако ни одна из этих вакцин не может применяться в европейских регионах России, поскольку все они производятся на основе вирусов Хантаан и Сеул и не обладают защитным действием против вируса Пуумала – основного возбудителя ГЛПС на территории Европейской части России.

Трудности с разработкой культуральной вакцины против вируса Пуумала довольно долго оставались нерешёнными, в основном из-за ограниченного выбора чувствительных к размножению этого вируса клеточных культур, а также трудностей размножения и получения высокого урожая этого вируса в культурах клеток.

Проведённая в ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) адаптация отечественных штаммов вирусов Пуумала и Куркино, а позднее вируса Сочи к сертифицированной перевиваемой культуре клеток VERO и возможность использования данной культуры в качестве культуры-продуцента, аттестация вакцинных штаммов в соответствии с международными требованиями, оптимизация условий концентрирования, очистки и инактивирования вирусов, а также разработка методов контроля позволили разработать технологию изготовления бивалентной (на основе вирусов Пуумала и Куркино), а затем трёхвалентной (на основе вирусов Пуумала, Хантаан и Сочи) кандидатных вакцин против ГЛПС (рис. 12) [18].

Результаты успешного проведения комплексного доклинического испытания вакцины ГЛПС-Вак с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) могут являться основанием для проведения первой фазы клинических испытаний [11, 12].

10.3 Общесанитарные мероприятия

Общесанитарные мероприятия сводятся к созданию условий, неблагоприятных для жизнедеятельности грызунов:

– регулярная очистка от валежника территорий, примыкающих к жилым и производственным зданиям, садоводческим товариществам, строительным площадкам, гаражным кооперативам, очистка от густого подлеска, сухостоя и мусора;
– своевременный вывоз мусора и пищевых отходов с территорий промышленных предприятий, жилых кварталов, садоводческих товариществ, гаражных кооперативов;
– создание в постройках высоких дверных порогов из материалов, устойчивых к повреждению грызунами;

– дезинфекция длительно пустовавших помещений и обработка поверхностей, удаление загрязнений (пыль, помет, контаминированные грызунами остатки пищи и т. д.),
– а также регулярная влажная уборка помещений, где обнаружены следы пребывания грызунов.

Продукты питания и т. п. следует хранить в прочной таре и в недоступных для грызунов местах.

Санитарно-технические мероприятия предусматривают обеспечение непроницаемости жилых и общественных помещений для грызунов [41–43].

10.4 Меры личной профилактики

Существенное место в комплексе мер борьбы с ГЛПС занимает личная профилактика человека. Известны основные правила профилактики, которых следует придерживаться: соблюдение правила личной гигиены; использование респираторов или многослойных тканевых повязок для защиты органов дыхания при работе в запылённых пространствах. Перед вселением жильцов в долго пустующие помещения необходимо их проветрить и затем провести влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

При работах на садовом участке перед вскапыванием или рыхлением землю необходимо увлажнить. При выполнении строительных, земляных, сельскохозяйственных и других работ важно соблюдать режим приёма пищи и воды в специально отведённых местах, а также употреблять воду из открытых источников только после кипячения.

Пищевые продукты следует хранить в металлической или стеклянной закрытой таре в недоступном для грызунов месте. При сборе плодов, ягод, грибов следует соблюдать осторожность, так как на их поверхности могут быть продукты жизнедеятельности грызунов. Для предупреждения заражений при ночёвках в лесу необходимо соблюдать личную гигиену. Продукты питания ни в коем случае не оставлять на земле и в других местах, доступных для

грызунов. Категорически запрещается употреблять в пищу испорченные или загрязнённые грызунами продукты. Ни при каких обстоятельствах нельзя ловить и брать в руки грызунов [41–43].

10.5 Санитарно-разъяснительная работа

Санитарно-разъяснительная работа является неотъемлемой частью комплекса профилактических мероприятий [41–43].

В эндемичных по ГЛПС районах местным организациям санитарного просвещения, здравоохранения и Роспотребнадзора необходимо проводить лекции и беседы с населением о природно-очаговых инфекциях и мерах профилактики населения. При этом желательно использование всех возможных средств массовой информации (местная печать, радио, телевидение, листовки, плакаты, бюллетени, памятки и т. п.).

На территориях зон отдыха, оздоровительных учреждений, коллективных садовых товариществ и дачных участков устанавливают щиты с информацией о возможном заражении и мерах профилактики ГЛПС в природных очагах. Постоянная информационно-разъяснительная работа среди населения обеспечивает грамотное поведение людей в очагах, что также ведёт к снижению заболеваемости.

Организационно-методические мероприятия направлены на создание документов, инструкций, методической и прочей соответствующей литературы по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и по предотвращению заражения людей, проживающих в энзоотичных по хантавирусным инфекциям районах.

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите основные этапы профилактических мероприятий ГЛПС.
2. Перечислите методы неспецифической профилактики при ГЛПС.

3. Существует ли специфическая профилактика ГЛПС в России?
4. Перечислите меры личной профилактики заболевания.
5. Какую роль играет санитарно-разъяснительная работа среди населения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЛПС – природно-очаговая зоонозная хантавирусная инфекция продолжает оставаться одной из актуальных проблем современного здравоохранения нашей страны. В структуре заболеваемости вирусными зоонозами на её долю приходится до 90%. Заражение людей связано с патогенными для человека хантавирусами: Пуумала, Добрава / Куркино, Добрава / Сочи, Хантаан, Сеул и Амур.

На территории России активные природные очаги хантавирусных инфекций существуют во всех федеральных округах и характеризуются устойчивостью. Наиболее активные очаги с максимальным количеством заболеваний расположены в Приволжском округе.

На территории России кроме 6 патогенных циркулируют пять видов непатогенных или условно патогенных для человека хантавирусов – Тула, Адлер, Хабаровск, Хоккайдо и Топографов.

В последние два десятилетия открыты виды хантавирусов. В начале 2000-х годов в некоторых регионах Сибири и Дальнего Востока были обнаружены новые виды мелких млекопитающих, которые участвуют в эпизоотическом процессе вместе с основными носителями инфекции. К ним относятся некоторые виды насекомоядных, рукокрылых и грызунов (красно-серые полёвки, обыкновенные, средние, бурые, арктические и крупнозубые бурозубки). Эти открытия позволяют выявлять новые очаговые территории и одновременно расширять уже известные области распространения инфекции.

Для каждого вида хантавируса свойствен свой основной хозяин; другие

виды грызунов, вовлекающиеся в эпизоотический процесс, не являются резервуарными хозяевами этих хантавирусов, а оказываются лишь случайными носителями вируса и тупиком инфекции, подобно человеку. Следует отметить, что характер эпизоотического и эпидемического процессов в природных очагах различных хантавирусов и их пространственное распределение тесно связаны с экологическими особенностями и динамикой популяций основных хозяев. Пространственное распределение очагов каждого хантавируса обусловлено биотопической приуроченностью его хозяина.

В начале 2000-х годов были открыты и изучены новые, прежде неизвестные на территории России природные очаги ГЛПС.

Чтобы контролировать эпидемическую обстановку и вовремя проводить комплекс профилактических и истребительных работ, необходим постоянный мониторинг (контроль) за природными очагами ГЛПС.

УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ

Apodemus agrarius mantchuricus Pall. – Полевая мышь (восточный подвид)

Apodemus agrarius agrarius Pall. – Полевая мышь (западный европейский подвид)

Apodemus agrarius coreae Pall. – Корейская полевая мышь

Apodemus peninsulae Thom. – Восточноазиатская мышь

Apodemus ponticus Svir. – Кавказская мышь

Apodemus uralensis Pall. – Малая лесная мышь

Arvicola amphibius (*terrestris*) L. – Водяная полёвка или водяная крыса

Microtus arvalis Pall. – Обыкновенная полёвка

Microtus arvalis obscurus, Ev. – Обыкновенная полёвка (тёмная форма подвида)

Microtus rossiaemeridionalis Ogn. – Восточноевропейская полёвка

Microtus fortis Buchn. – Большая (дальневосточная) полёвка

Microtus agrestis L. – Тёмная или пашенная полёвка

Microtus gregalis Pall. – Узкочерепная полёвка

Microtus subterraneus Selys-Long. – Подземная полёвка

Mus musculus L. – Домовая мышь

Myodes glareolus Schreb. – Рыжая (лесная) полёвка

Myodes rufocanus Sundev. – Красно-серая полёвка

Myodes rutilus Pall. – Красная полёвка

Lagurus lagurus Pall. – Степная пеструшка

Ondatra zibethicus L. – Ондатра или мусксусная крыса

Lemmus sibiricus K. – Сибирский или обский лемминг

Rattus norvegicus Berk. – Серая крыса

Rattus rattus L. – Чёрная крыса

Sorex araneus. – Обыкновенная бурозубка

Sorex tundrensis K. – Арктическая бурозубка

Sorex daphaenodon Thom. – Крупнозубая или тёмная бурозубка

Sorex caecutiens Laxm. – Средняя бурозубка

Sorex roboratus Holl. – Плоскочерепная или бурая бурозубка

Sorex unguiculatus Dobs. – Когтистая бурозубка

ГЛОССАРИЙ

Абиотические факторы — воздействие на живой организм компонентов неживой природы.

Авидность антител — характеристика общей стабильности комплекса антигена и антитела, прочность связи между антителом и антигеном. Выявление в испытуемой сыворотке антител с индексом авидности ниже 30–50% указывает на свежую первичную инфекцию.

Активность очага эпизоотическая — уровень интенсивности (напряжённости) эпизоотического процесса, свойственный конкретной природно-очаговой территории в определённое время.

Антиген — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого обычно начинает вырабатывать собственные антитела (иммунный ответ).

Антропургический (антропоургический) очаг — природный очаг, возникший в результате преобразования природной среды человеком или существующий в преобразованной среде.

Анурия — прекращение поступления мочи в мочевой пузырь.

Ареал — область распространения на территории какого-либо явления, определённого типа сообществ организмов, сходных условий или объектов, область распространения и развития определённого таксона (вид, род и др.) или типа сообщества животных и растений.

Астенический синдром — состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью, ослаблением или утратой способности к продолжительному физическому и умственному напряжению.

Аутопсия — вскрытие трупа, исследование тела умершего с целью выяснения характера имеющихся в нём изменений и установления причины смерти.

Биотоп — относительно однородный по абиотическим факторам среды участок геопространства (суши или водоёма), занятый определённым биоценозом. Характерный для данного биотопа комплекс условий определяет видовой состав обитающих здесь организмов.

Брадикардия — вид аритмии с частотой сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту.

Вирион — полноценная вирусная частица, состоящая из нуклеиновой кислоты и капсида (оболочки, состоящей из белка, реже – из липидов) и находящаяся вне живой клетки.

Вирулентность — количественная мера степени патогенности определённого штамма возбудителя болезни, характерного для конкретного вида животных.

Вирусемия — наличие вируса в крови.

Возбудитель (патоген) – любой микроорганизм (вирусы, бактерии, грибы и др.), способный вызывать инфекционный процесс (болезнь) у другого живого существа.

Геморрагический синдром — патологическое состояние, характеризующееся повышенной кровоточивостью сосудов и развивающееся как следствие нарушение гомеостаза. Признаками патологии являются возникновение накожных и слизистых кровоизлияний, а также развитие внутренних кровотечений.

Геновариант (синонимы: генотип, геногруппа) — не просто сумма генов, а высокоорганизованная система взаимодействующих элементов, характеризующаяся такими факторами, как участие многих генов в определении одного или нескольких признаков, гетерозиготность, особенности доминирования и взаимодействия генов.

Гипертензия артериальная — повышение кровяного давления в артериях.

Гипоксия (синонимы: кислородная недостаточность, кислородное голодание) — пониженное содержание кислорода в организме или отдельных органах и тканях.

Гипотензия артериальная — пониженное артериальное давление.

Гипотония артериальная — стойкое или регулярное понижение артериального давления ниже 100/60 мм рт. ст.

Гликопротеины — сложные двухкомпонентные белки, в которых белковая (пептидная) часть молекулы ковалентно соединена с одной или несколькими группами гетероолигосахаридов.

Дератизация — комплекс профилактических и истребительских мероприятий, направленных на контроль численности и уничтожение мелких млекопитающих (грызунов) – естественных носителей (резервуаров) природно-очаговых и особо опасных инфекций человека.

Диурез — процесс образования и выделения мочи, объём мочи.

Зоонозы — группа инфекционных и паразитарных заболеваний, возбудители которых паразитируют в организме определённых видов животных и для которых животные являются естественным резервуаром, однако человек может заболеть, контактируя с больным животным.

Изогипостенурия — патологическое состояние, характеризующееся снижением относительной плотности мочи, является постоянным симптомом при острой почечной недостаточности в фазу полиурии и в течение некоторого времени по мере восстановления функции почек.

Интенсивность эпизоотии — частота передач возбудителя и широта его распространения. Его показателями служат установленные за определённый отрезок времени число передач возбудителя на единицу площади и размеры поражённой территории.

Интерстициальный нефрит — неспецифический, нетипичный воспалительный процесс в почках. Воспалению подвергается почечная паренхима или интерстициальная (соединительная) ткань.

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Инфицированность — наличие возбудителей инфекционных болезней в данном макроорганизме (человека, животного) или в данном объекте окружающей среды.

Контагиозность — способность инфекционных болезней передаваться от больных людей и животных здоровым путём передачи их возбудителя при непосредственном контакте или через факторы передачи.

Лейкоцитоз — увеличение числа лейкоцитов в единице объёма крови.

Лоймопотенциал (эпидемический потенциал природного очага) — интенсивность передачи инфекции в данном очаге в данный момент, определяющая долю лиц в населении, в организм которых проникает (или мог бы проникнуть в случае попадания людских контингентов в природный очаг) возбудитель в форме и дозе, достаточной для эффективного заражения восприимчивого человека.

Микрогематурия — наличие крови в мочи в небольшом количестве, которое не меняет окраску мочи.

Мониторинг — комплексная система наблюдений, оценки и прогноза изменений характеристик популяций живых существ в зависимости от воздействия биотических, абиотических и антропогенных факторов среды.

Моногостальный очаг — природный очаг, связанный с наличием одного вида животного – резервуара вируса.

Моноклональные антитела — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы (в отличие от поликлональных антител). Моноклональные антитела могут быть выработаны против почти любого природного антигена.

Нетрансмиссивный зооноз — инфекционное заболевание, при котором в природных очагах передача возбудителя осуществляется без участия переносчиков (клещей, насекомых).

Нетрансмиссивный путь передачи инфекции — передача возбудителя осуществляется без участия переносчиков (кровососущих членистоногих).

Никтурия — преобладание в суточном диурезе ночного над дневным.

Нуклеокапсидный белок — это белок, который находится внутри вирусной частицы, упаковывает РНК в спираль, защищая её от внешних воздействий, участвует в сборке новых вирионов.

Олигурия — уменьшение количества отделяемой почками мочи. Может быть физиологической (при ограничении питьевого режима, потере жидкости в жаркую погоду с пóтом) и патологической (при длительных рвотах и поносах, высокой лихорадке, кровотечениях, образовании отёков и др.)

Пассаж — перенос (пересев) культуры микроорганизма на новую по составу среду. В лабораторных условиях пассаж – это процедура многократного переноса микроорганизма от одного хозяина (животного, культуры клеток) другому или из одной пробирки с искусственной питательной средой в другую.

Пастозность — нерезко выраженная отёчность (предотёчность) кожи, которая сопровождается её побледнением, уменьшением эластичности и ощущением тестообразности при пальпации.

Патогенность — способность возбудителя вызывать специфический инфекционный процесс у животных или человека.

Персистенция — длительное сохранение возбудителя (вируса, бактерии) в живом организме или в объектах внешней среды.

Петехиальная сыпь — сыпь, связанная с разрывом внутрикожных сосудов, может возникать из-за сбоя в работе многих систем организма (иммунная, кроветворная), при длительном приёме некоторых лекарственных препаратов, при инфекционных заболеваниях (сепсис, тиф, скарлатина и др.), а также при физическом воздействии на кожу, в результате которого возникает повреждение внутрикожных сосудов (при ношении слишком тесной одежды из грубой ткани, обуви и при физической травме кожи).

Популяция — генетически и экологически взаимосвязанная группировка особей вида, длительно занимающая общую территорию.

Полигостальный очаг — природный очаг, связанный с наличием нескольких видов животных, являющихся резервуарами вируса.

Природный очаг — наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов, где в биогеоценозах циркуляция возбудителя осуществляется без его внешнего заноса неопределённо долгий срок.

Протеинурия — обнаружение белка в моче.

Реконвалесцент — больной в стадии выздоровления.

Реассортация — перемешивание сегментов генома разных вирусов.

Репродуктивность — способность к размножению, воспроизводству потомства.

Сеголетки – молодые особи текущего года рождения.

Серотип (серовар) — группа микроорганизмов одного вида, объединяемых общей антигенной структурой, определяемой серологическими методами диагностики.

Серотипирование (определение серовара) — а) определение штамма; б) выявления антител (Ig) диагностикумом.

Синантропные очаги — территории, находящиеся в населённых пунктах, где циркуляция возбудителя осуществляется за счёт синантропных животных.

Синантропные животные — дикие животные, обитающие в сооружениях человека или на территории населённых пунктов и образующие здесь популяции.

Скорбут (цинга) — болезнь, вызываемая острым недостатком витамина С (аскорбиновой кислоты), который приводит к нарушению синтеза коллагена, вследствие чего соединительная ткань теряет свою прочность.

Стация — определённый участок пространства среды, который обладает совокупностью условий (рельефа, климата, пищи, убежища и т. д.), необходимых для существования и проживания на нём определённого вида животных.

Тахикардия — вид аритмии, характеризующийся частотой сердечных сокращений более 90 ударов в минуту.

Трансмиссивный путь передачи инфекции — инфекция, которая осуществляется при посредстве насекомых. Подразделяется на инокуляционный (при укусе) и контаминационный (при втирании в повреждённую кожу) способы передачи.

Тромбоцитопения — количественное нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в единице объёма крови, что сопровождается повышенной кровоточивостью и проблемами с остановкой кровотечений.

Фебрильная стадия заболевания — лихорадочная с проявлением клинических признаков, вызванных повышением температуры тела.

Цитопатическое изменение — возникновение дегенеративных изменений в клеточных культурах, обычно связанное с размножением вирусов.

Энзоотия — постоянное наличие в данной местности заболеваний животных определённой (обычно инфекционной) болезнью. В этом понимании термин «энзоотия» соответствует эпидемиологическому термину «эндемия».

Эпизоотический процесс — непрерывный процесс возникновения и распространения заразных болезней, связанный с цепной передачей возбудителей от заражённых к здоровым животным, обеспечивающий существование возбудителя.

Эпизоотия — массовое распространение заразных болезней среди домашних или диких животных на определённой территории.

Энантема — различная сыпь на слизистых оболочках.

Эндемичность — свойство отдельных болезней или их групп постоянно существовать в данной местности вследствие наличия определённых социальных и природных условий.

Эпидемиологический анамнез (эпиданамнез) — сведения, собираемые у больных заразными болезнями с целью выяснения источника, путей и факторов передачи возбудителя инфекции, а также данные о перенесённых инфекционных болезнях и вакцинации.

Эпидемический процесс — процесс распространения заразных болезней в человеческом обществе, заключающийся в формировании цепи эпидемических очагов, последовательно возникающих один из другого.

Эпизоотический цикл — период от одного подъёма интенсивности эпизоотического процесса до другого. Обычно выделяют следующие фазы цикла: нарастание, пик, падение эпизоотии, межэпизоотический период.

Эпизоотология — наука, изучающая закономерности эпизоотического процесса, то есть причины и условия возникновения и распространения инфекционных болезней животных, разрабатывающая методы профилактики и борьбы с ними.

Эпизоотия — широкомасштабное распространение инфекционной болезни среди одного или многих видов животных на определённой территории, значительно превышающее уровень заболеваемости, обычно регистрируемый на данной территории.

Эпитоп (или антигенная детерминанта) — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (антителами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами).

Этиология — раздел медицины, изучающий причины и условия возникновения болезней. Термин употребляется также как синоним «причины».

При определении терминов были использованы следующие источники:

Биологический энциклопедический словарь / гл. ред. М.С. Гиляров. – М. Советская энциклопедия. – 1986. – 831 с.

Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия. – 1988.

Кучерук, В.В. Природная очаговость инфекций – основные термины и понятия / В.В. Кучерук, Б. Росицкий // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1984. – № 2. – С. 7-16.

Кучерук, В.В. Избранные труды / В.В. Кучерук. – М.: Из-во Товарищество научных изданий КМК, 2006. – С. 471-494.

Коренберг, Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природноочаговыми инфекциями / Э.И. Коренберг. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – № 6(91). – С. 18-29.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Инструкция: выберите один правильный ответ:

1. Иммуноглобулины, которые исследуются с помощью методов ИФА в целях ранней диагностики ГЛПС:

1) IgA;

2) IgG;

3) IgE;

4) IgM.

2. ГЛПС – это:

1) антропозооноз;

2) орнитоз;

3) зооноз;

4) сапроноз.

3. Вирусную природу ГЛПС впервые доказал:

1) H.W. Lee;

2) Н.И. Пирогов;

3) А.А. Смородинцев;

4) И.М. Сеченов.

4. Основным местом размножения хантавируса при заражении является:

1) кровь;

2) лимфатические узлы;

3) эндотелий сосудов;

4) спинномозговая жидкость.

5. Пик заболеваемости ГЛПС, вызванный хантавирусом Пуумала, наблюдается:

1) весной-летом;

2) весной;

3) летом-осенью;

4) осенью.

6. Пик заболеваемости ГЛПС, вызванный хантавирусом Хантаан наблюдается:

1) весной-летом;

2) весной;

3) летом-осенью;

4) осенью.

7. Пик заболеваемости ГЛПС, вызванный хантавирусом Сеул наблюдается:

1) весной-летом;

2) весной;

3) летом-осенью;

4) осенью.

8. Резервуаром хантавирусов-возбудителей ГЛПС и источником заражения людей являются:

1) домашние животные;

2) крупный рогатый скот;

3) грызуны;

4) летучие мыши.

9. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – это:

1) острая вирусная высококонтагиозная болезнь, вызываемая вирусом Эбола. Относится к группе особо опасных инфекций;

2) острая антропозоонозная трансмиссивная болезнь вирусной природы, характеризующаяся двухфазным течением, лихорадкой, желтухой, геморрагическим синдромом, нефропатией;

3) острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной

недостаточности;

4) природно-очаговое инфекционное заболевание бактериальной природы из группы карантинных инфекций с поражением лимфатических узлов, лёгких. Отличается высокой контагиозностью.

10. В настоящее время возбудитель ГЛПС относится к семейству:

1) Hantaviridae;
2) Flaviviridae;
3) Togaviridae;
4) Paramyxoviridae.

11. Вирус-возбудитель ГЛПС в сыворотке крови, взятой у больных людей, сохраняется:

1) 3 года;
2) свыше 4 суток;
3) 2 суток;
4) несколько часов.

12. Наибольший подъём заболеваемости ГЛПС наблюдается:

1) в феврале–марте;
2) в марте–апреле;
3) в мае–июне;
4) в июне–сентябре.

13. Заражение человека ГЛПС происходит:

1) алиментарным путём;
2) контактным путём;
3) воздушно-пылевым путём.

14. Одним из опасных специфических осложнений ГЛПС является:

1) печёночная недостаточность;
2) гнойный менингит;
3) острая почечная недостаточность;
4) паранефрит.

15. Инкубационный период при ГЛПС длится:

1) до 7 суток;

2) до 80 суток;

3) от 7 до 45 суток;

4) до 2 лет.

16. Для подтверждения диагноза ГЛПС, в том числе стёртых и лёгких форм заболевания, в качестве метода диагностики используется:

1) биохимический анализ крови;

2) реакция пассивной гемагглютинации;

3) ПЦР;

4) определение титра специфических антител к вирусу ГЛПС методами иммуноферментного анализа и флюоресцирующих антител.

17. Иммунитет у человека, перенёсшего ГЛПС, сохраняется:

1) в течение одного месяца;

2) в течение одного года;

3) в течение 3-х лет;

4) пожизненно.

Эталоны ответов

№ теста	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
Ответ	4	3	3	3	3	1	2	4	4	3	1	4	2	3	1	3	4

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача 1

В сельской школе области в зимний период заболело 25 человек – ученики, педагоги и технический персонал. У всех наблюдали общие симптомы заболевания: озноб, сильную головную боль, ломоту во всем теле и в пояснице, интоксикацию (рвоту). У больных обнаружена брадикардия, болезненность при пальпации в эпигастральной и пупочной области. В течении развития болезни появился геморрагический синдром. Был поставлен первичный диагноз ГЛПС. Диагноз подтвердили лабораторными исследованиями парных сывороток методом непрямой иммунофлюоресценции.

Школа располагается рядом с лесным массивом, в здании имеются щели для проникновения в здание грызунов. В школе регулярно (один раз в месяц) с сентября по декабрь проводили истребительные работы, в то же самое время в домах, где проживали заболевшие, дератизацию не проводили.

При эпидемиологическом обследовании вспышки ГЛПС обнаружены следы грызунов в школьных помещениях (на первом этаже были расставлены ловушки). При исследовании грызунов у трёх из пяти отловленных особей (2 рыжие полёвки и 1 полевая мышь) выявили хантавирусный антиген в титрах (1:20, 1:640, 1:5120).

1. Вероятные источники инфекции для больных:

а) домашние животные;

б) грызуны;

в) человек;

г) птицы.

2. Вероятный механизм заражения:

а) аспирационный;

б) трансмиссивный;

в) контактный;

г) алиментарный.

3. Диагноз ГЛПС у больных осуществлён на основании:

а) выявления в сыворотках крови специфических антител;

б) клинико-эпидемиологического анамнеза больных;

в) выявления хантавирусного антигена у грызунов;

г) эпизоотологического обследования очага

4. Для установления этиологии заболевания и лабораторного подтверждения у больных клинического диагноза ГЛПС проводится:

а) обследование природного очага ГЛПС;

б) исследование органов мелких млекопитающих на наличие возбудителя ГЛПС;

в) исследование сывороток крови больных;

г) клиническое обследование больных.

5. Больные подлежат:

а) госпитализации в инфекционное отделение стационара;

б) госпитализации в реанимационное отделение клиники;

в) амбулаторному лечению у терапевта в местной поликлинике;

г) изоляции на дому.

6. В качестве профилактических мероприятий в борьбе с ГЛПС на очаговой территории необходимо проводить:

а) вакцинацию населения;

б) дератизацию;

в) дезинсекцию;

г) дезинфекцию.

Ситуационная задача 2

Больной К. был госпитализирован 28.10.2016 в терапевтическое отделение больницы с подозрением на пневмонию на 6 день болезни. Заболел 24.10.2016, когда появилась температура, слабость, распирающая боль в пояснице справа, периодическая икота. Через 2 дня – 26.10.2016 температура повысилась до 38,6°С, сопровождаемая ознобом, сильной головной болью и ощущением тяжести в пояснице с правой стороны. Больной лечился самостоятельно – принимал жаропонижающие и обезболивающие препараты (безуспешно). На вторые сутки обратился к врачу, который поставил диагноз – острое респираторное вирусное заболевание. У больного ещё через 2 дня на коже конечностей и передней поверхности грудной клетки появилась сыпь геморрагического характера, кровоизлияние под конъюнктиву. Мужчина госпитализирован в связи с тяжестью состояния.

В результате лабораторных исследований был установлен диагноз: острая почечная недостаточность. Больного перевели в нефрологическое отделение. После полного курса клинико-лабораторного и инструментального обследования поставлен диагноз: тяжёлая степень ГЛПС, осложнённая острой почечной недостаточностью.

Из эпидемиологического анамнеза: мужчина проживает в городе N в частном доме. По роду своей деятельности часто проводил работы в подвальных и чердачных помещениях, где отмечал присутствие грызунов. Больной проживает с женой и сыном, члены семьи не заболели. Мужчина в сентябре и начале октября периодически выезжал в лес за грибами.

1. **Заражение мужчины возбудителем ГЛПС наиболее вероятно произошло:**

   а) алиментарным путём при сборе грибов;

   б) воздушно-пылевым путём при работах в домашних условиях;

   в) при контактах с членами семьи;

г) алиментарным путём при употреблении воды из колонки на участке.

2. Основными носителями и источниками хантавирусной инфекции являются:

а) инфицированная вода природных источников;

б) мышевидные грызуны;

в) кровососущие членистоногие;

г) домашние животные.

3. Первичными симптомами ГЛПС у больных являются:

а) олигурия;

б) высокая температура;

в) петехиальная сыпь;

г) кровоизлияние в конъюнктиву.

4. Диагноз «ГЛПС» у больного установлен по результатам:

а) клинико-эпидемиологического анализа больного и наличия двух случаев заболевания в соседних населённых пунктах;

б) сопоставления клинической картины больного с литературными данными и выявлением высокой численности носителей;

в) обследования очага заражения, опроса лиц, проживающих с больным;

г) клиническо-эпидемиологического анамнеза, лабораторного исследования и инструментальной диагностики.

5. При ГЛПС у больного специфическое осложнение выражено в виде:

а) почечной недостаточности;

б) геморрагической сыпи;

в) болей в сердце;

г) болей в суставах.

6. Случай заболевания мужчины требует:

а) проверки иммунного статуса членов семьи;

б) сбора сведений о больном пациенте;

в) специального расследования специалистами, эпизоотолого-эпидемического обследования очага, где произошло заражение;

г) проведения внеплановых дератизационных мероприятий в очаге.

7. Основной способ профилактики ГЛПС:

а) санитарно-гигиенические мероприятия;

б) вакцинация;

в) дератизация;

г) введение иммуноглобулина.

Ответы на ситуационные задачи

Ситуационная задача 1

Вопрос	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Ответ	б	а	а, б	в	а	б

Ситуационная задача 2

Вопрос	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Ответ	б	б	б, в	г	а	в	в

ПРИЛОЖЕНИЕ

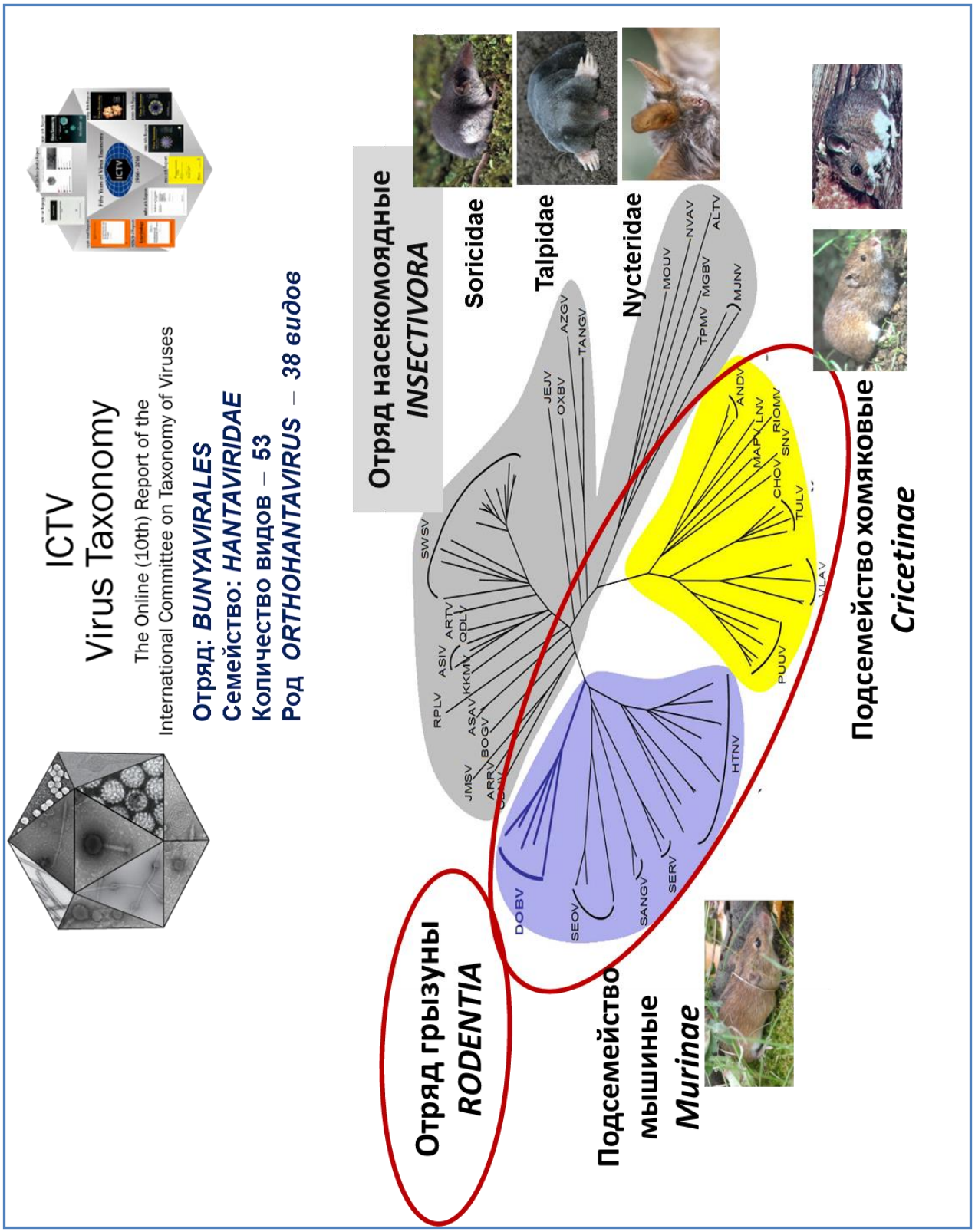

Рис. 1. Таксономические характеристики хантавирусов

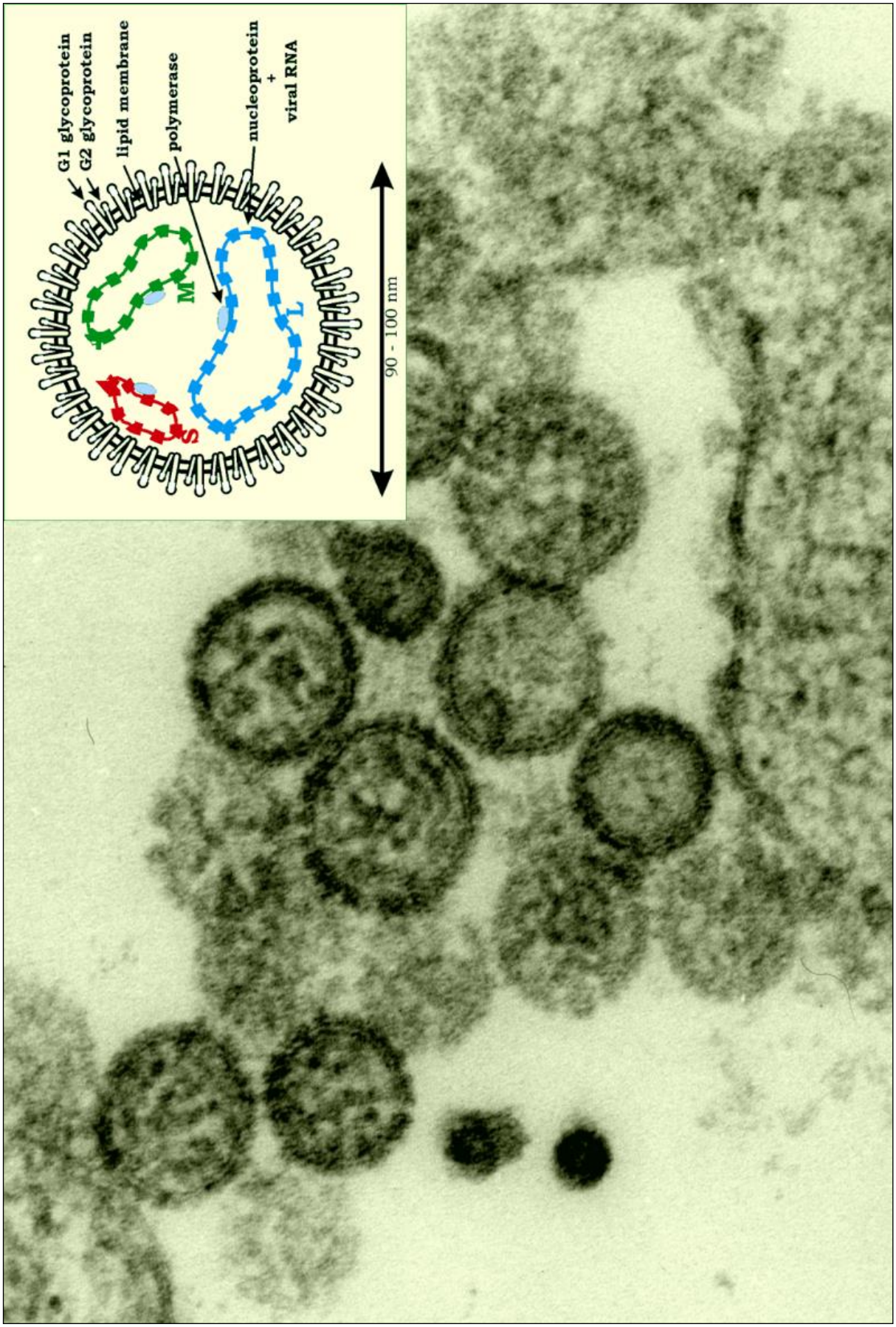

Рис. 2. Морфология и структура хантавирусов

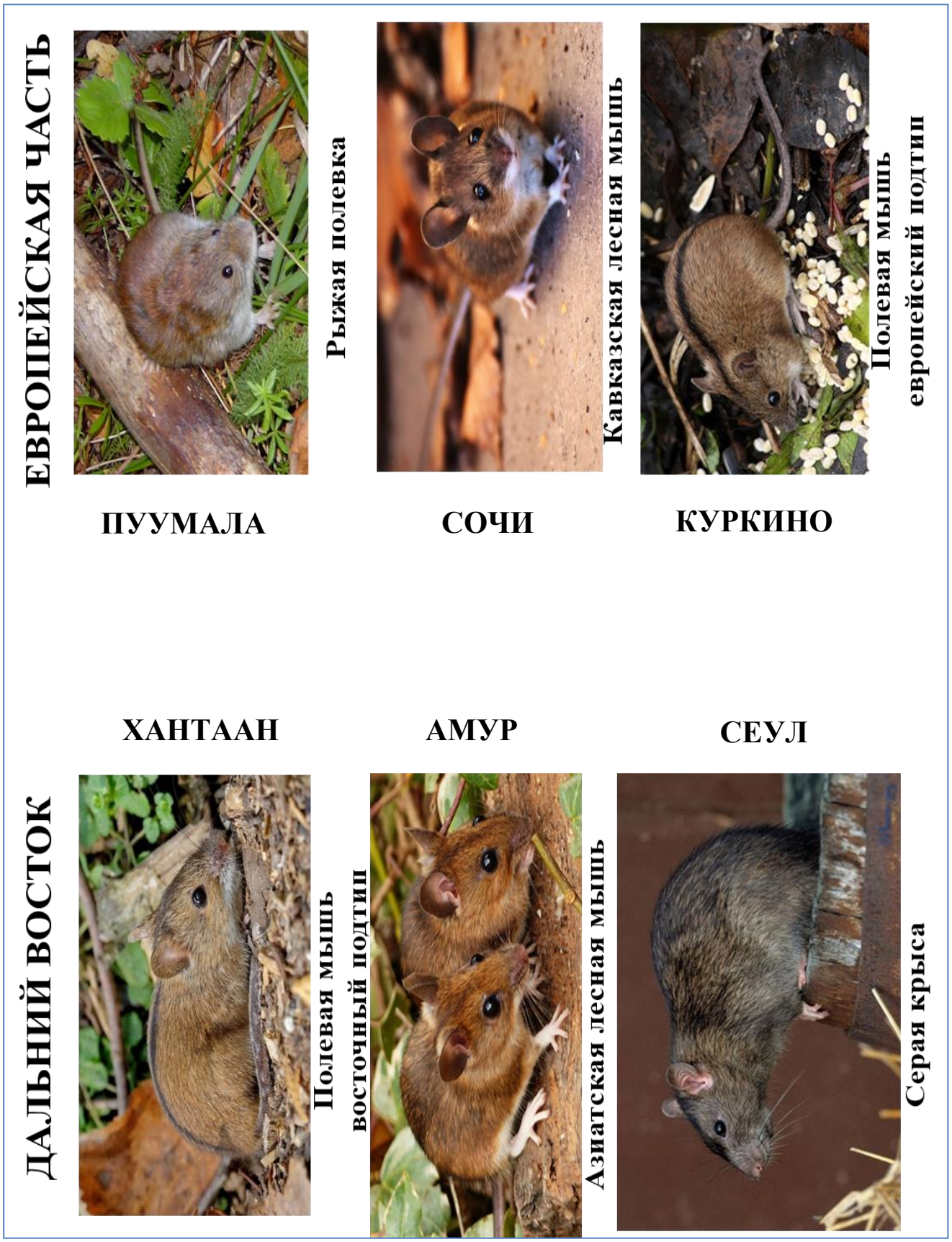

Рис. 3. Хантавирусы-возбудители ГЛПС и их резервуарные хозяева

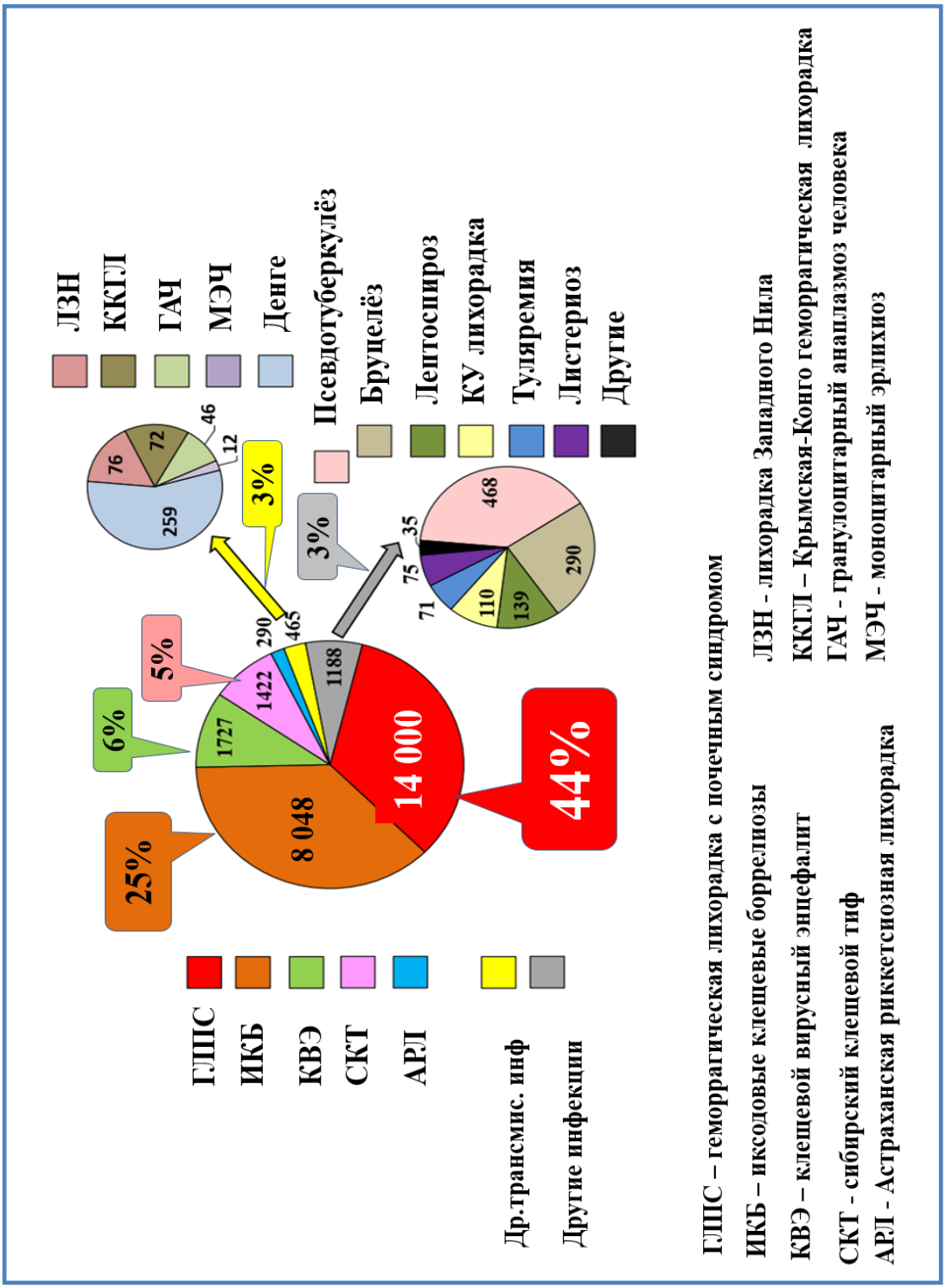

Рис. 4. Соотношение природно-очаговых инфекций в России в 2019 г.

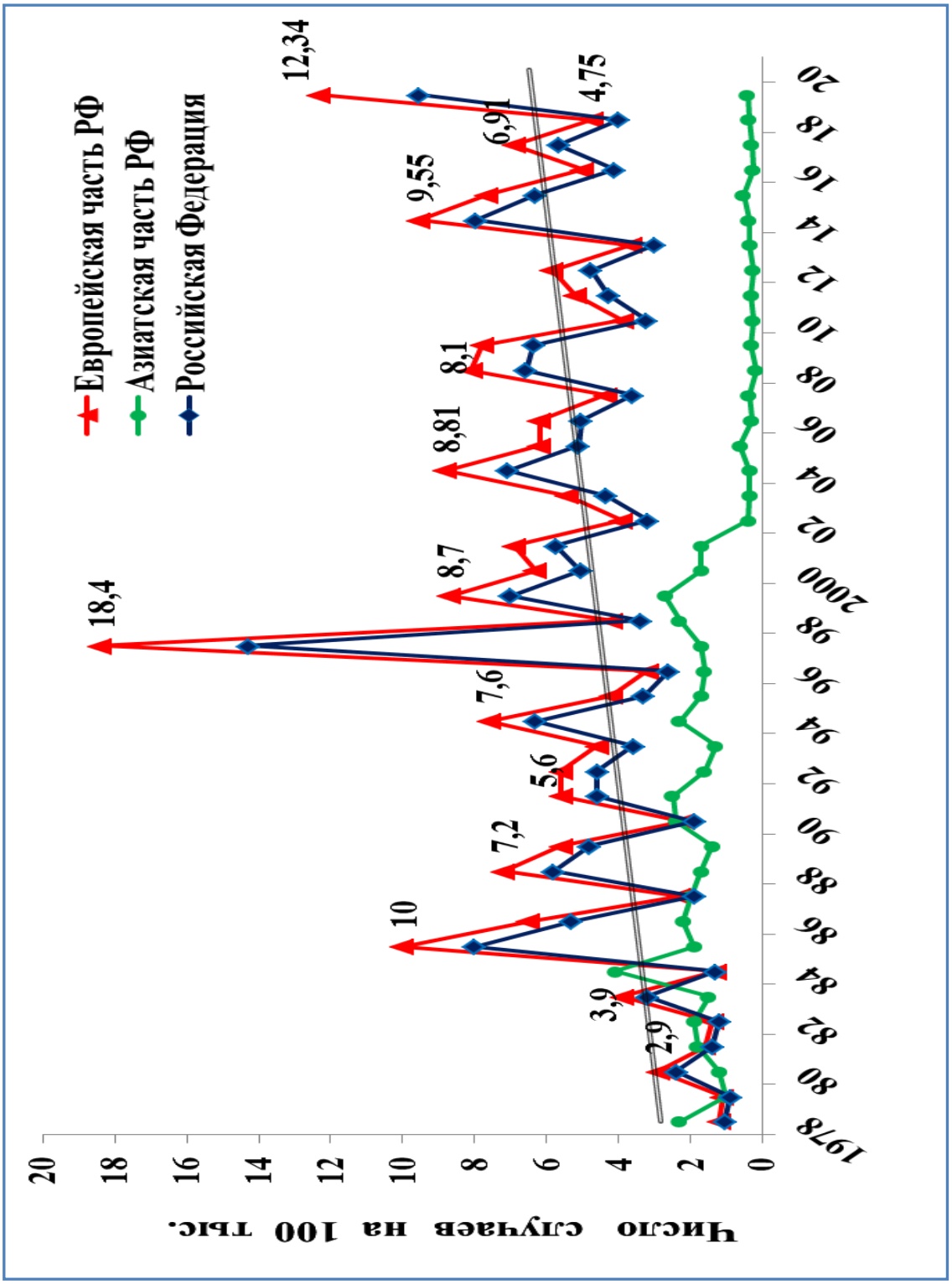

Рис. 5. Динамика заболеваемости ГЛПС в России

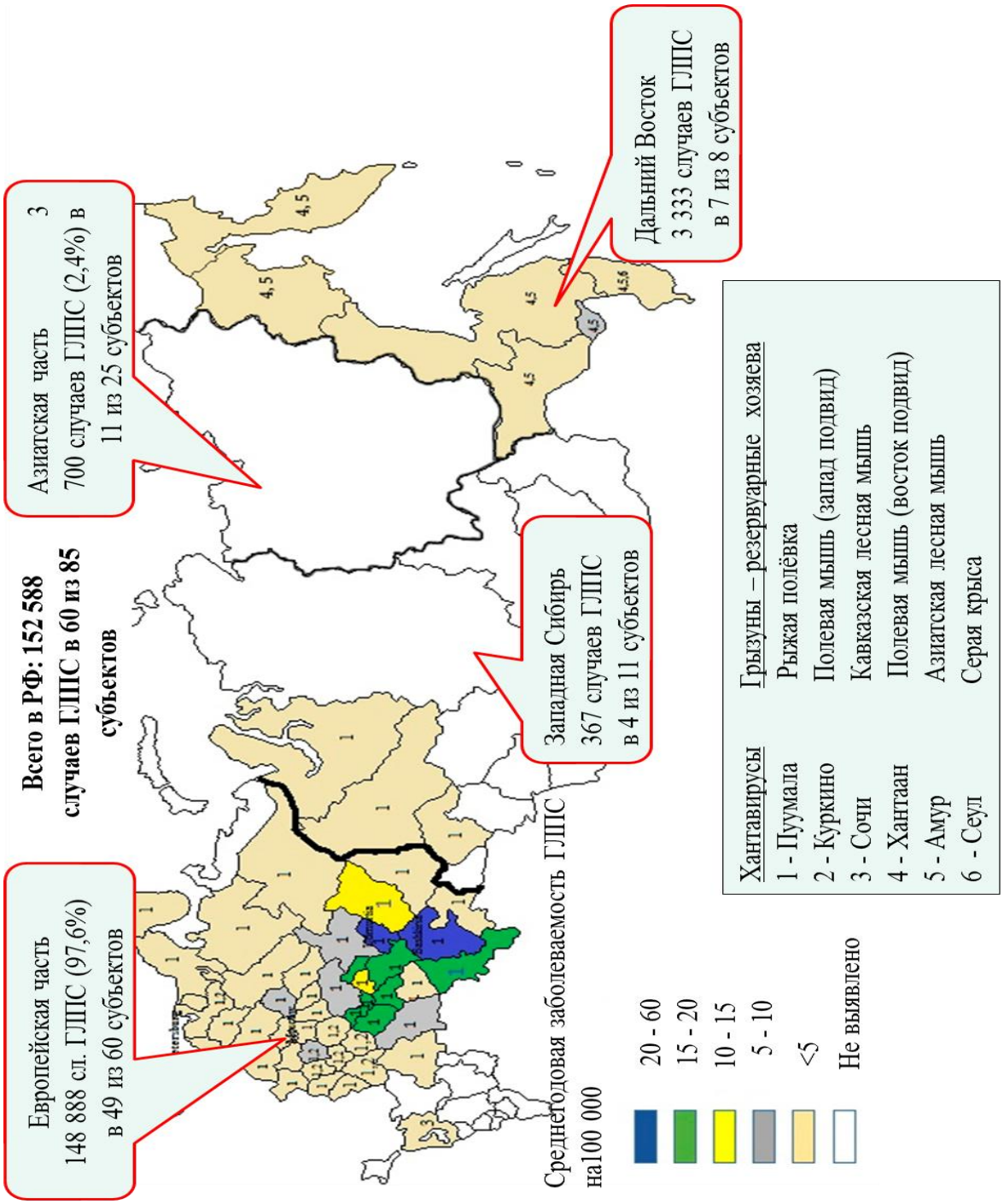

Рис. 6. Географическое распределение случаев заболеваемости ГЛПС в России (2000–2019 гг.)

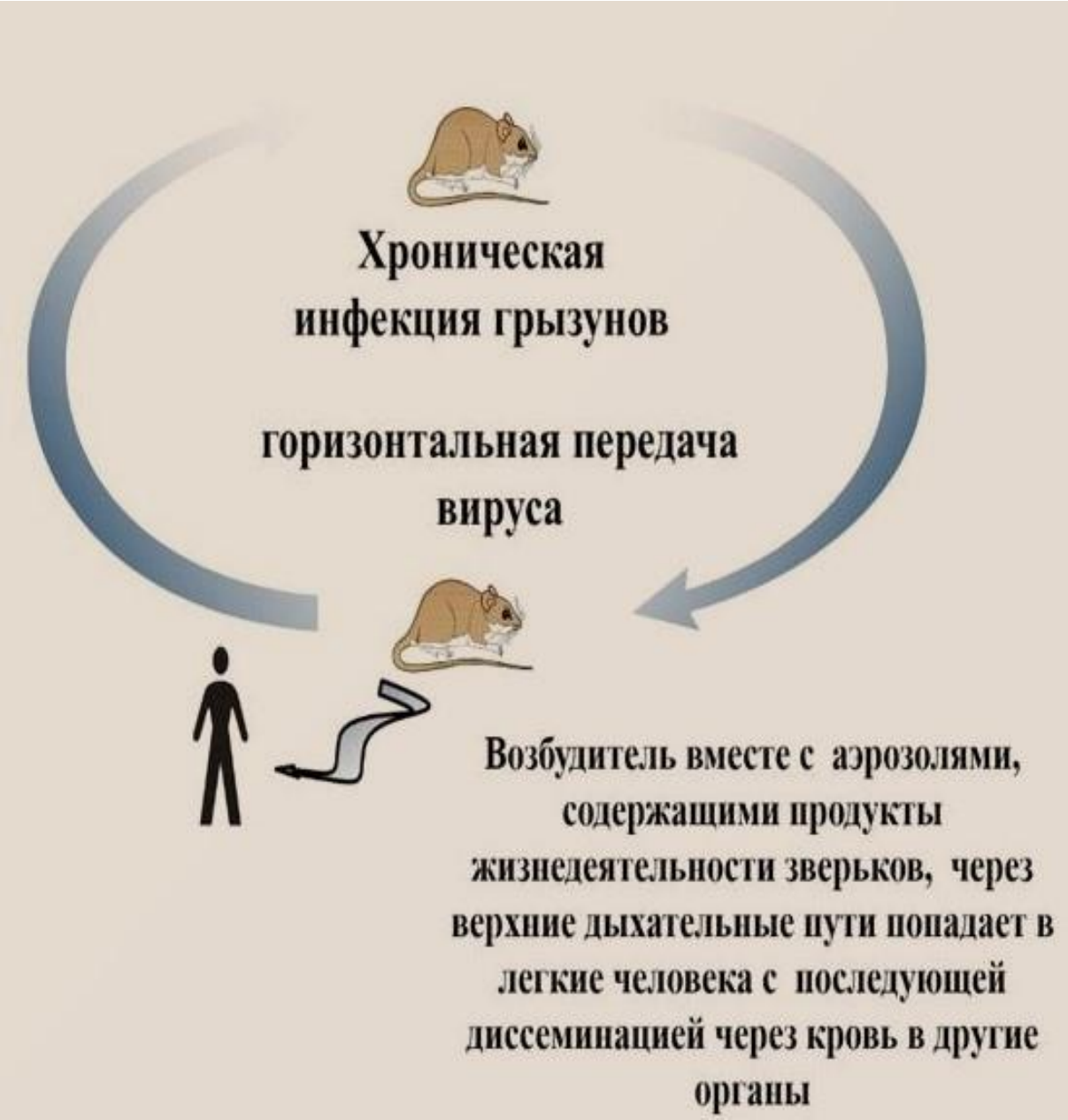

Рис. 7. Передача хантавирусов – возбудителей ГЛПС

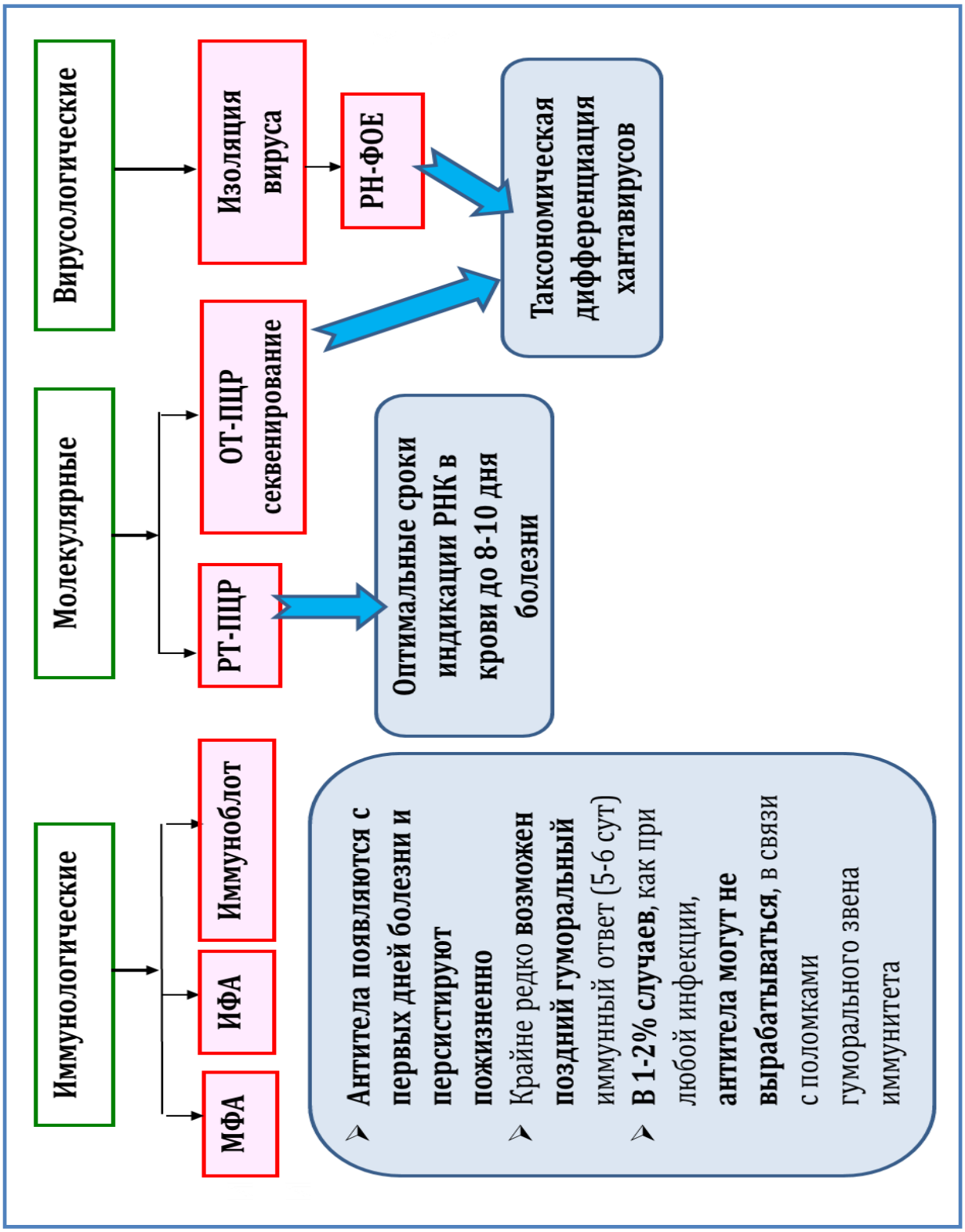

Рис. 8. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС

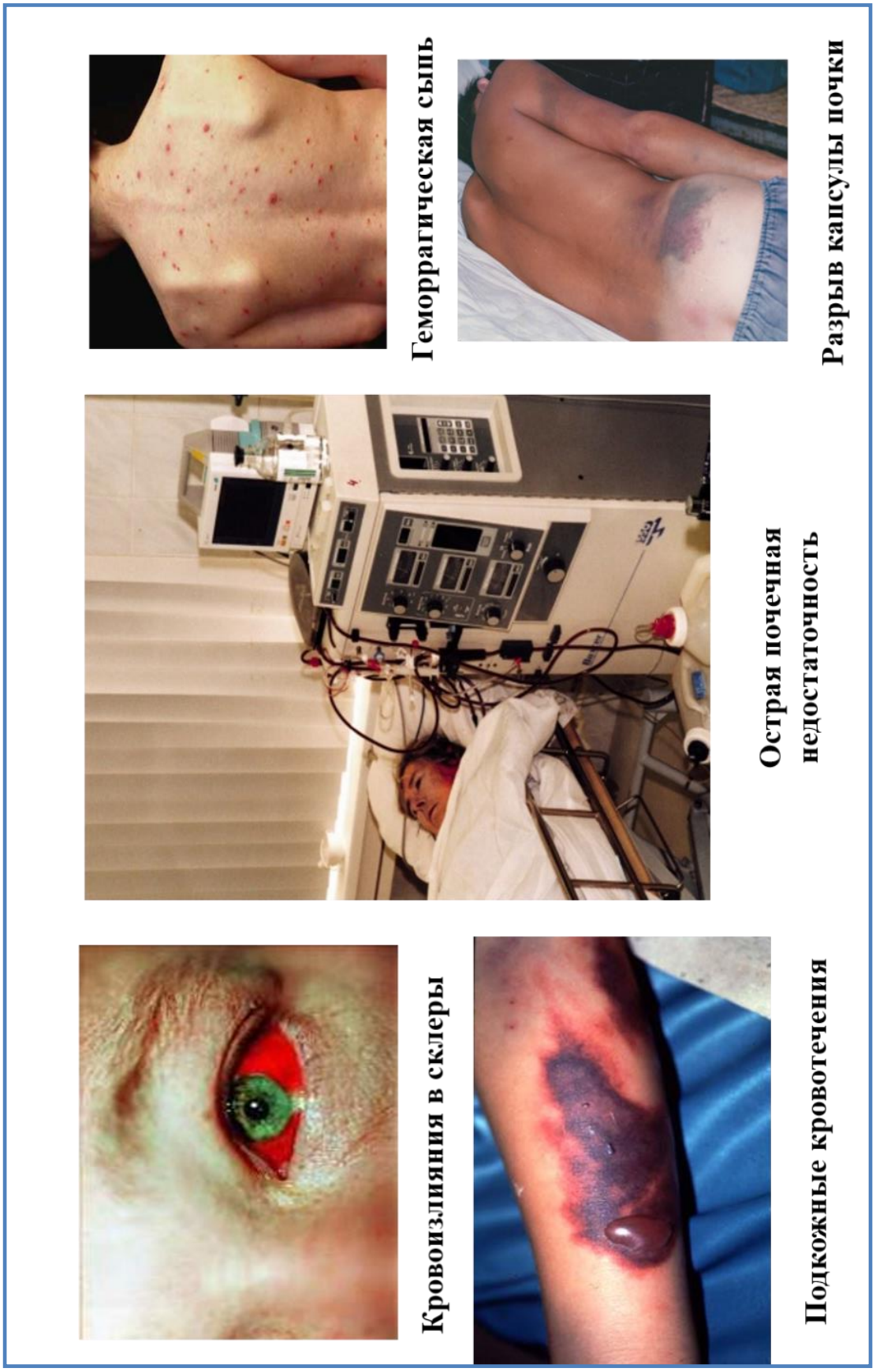

Рис. 9. Клинические проявления при ГЛПС

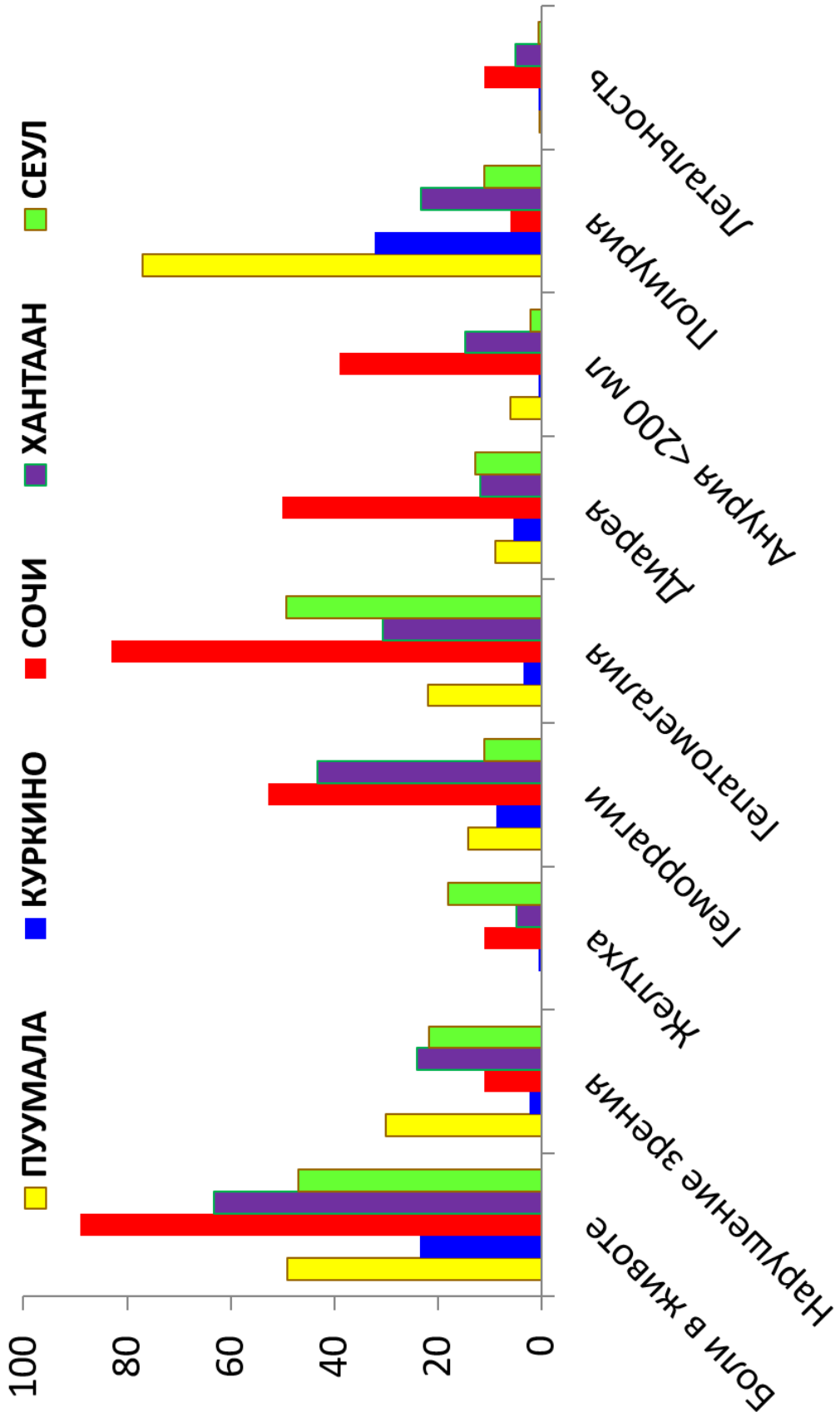

Рис. 10. Сравнительный анализ клинических данных больных ГЛПС, этиологически обусловленный 5 хантавирусами

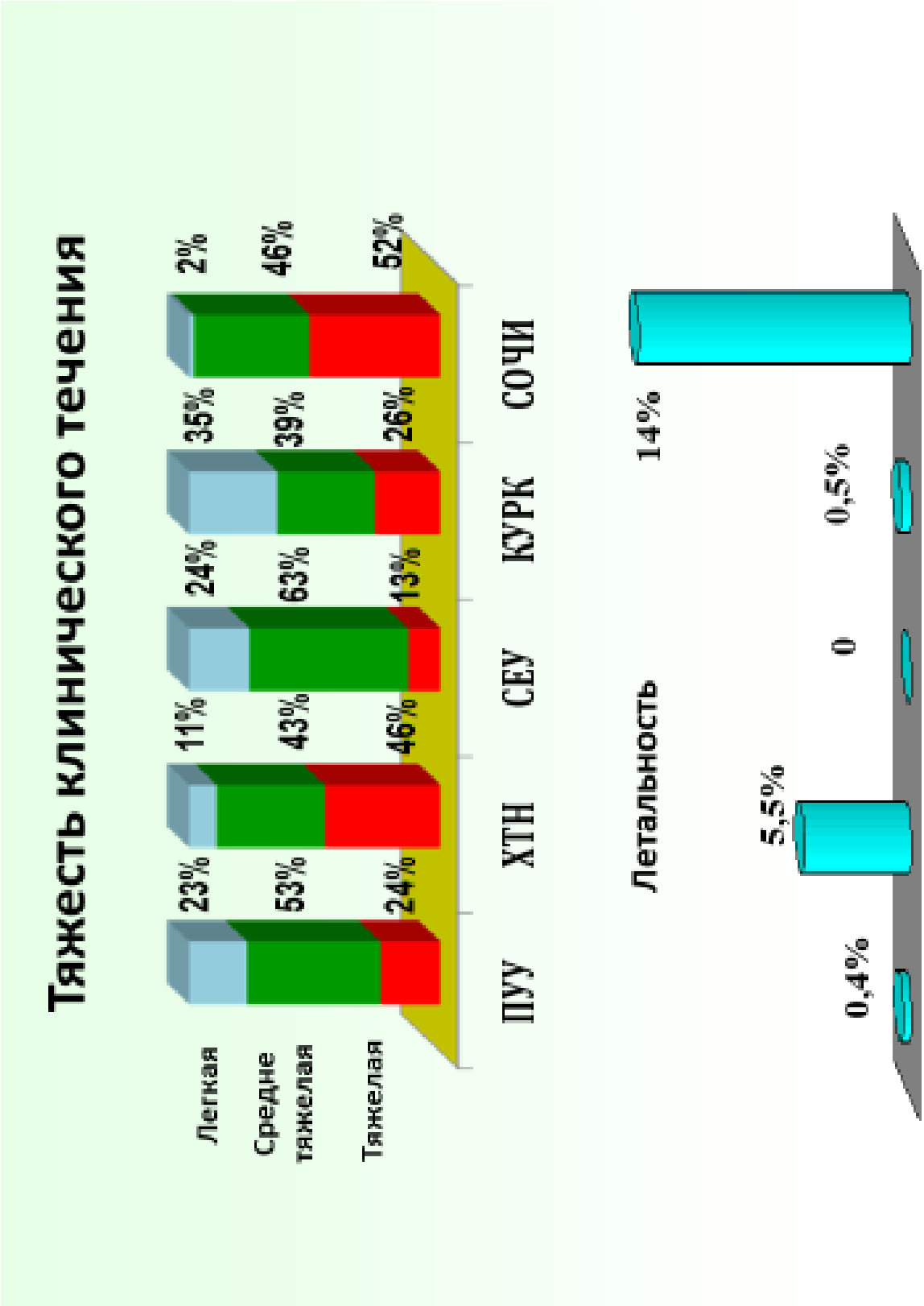

Рис. 11. Сравнительный анализ тяжести клинического течения у больных ГЛПС, этиологически обусловленной 5 хантавирусами

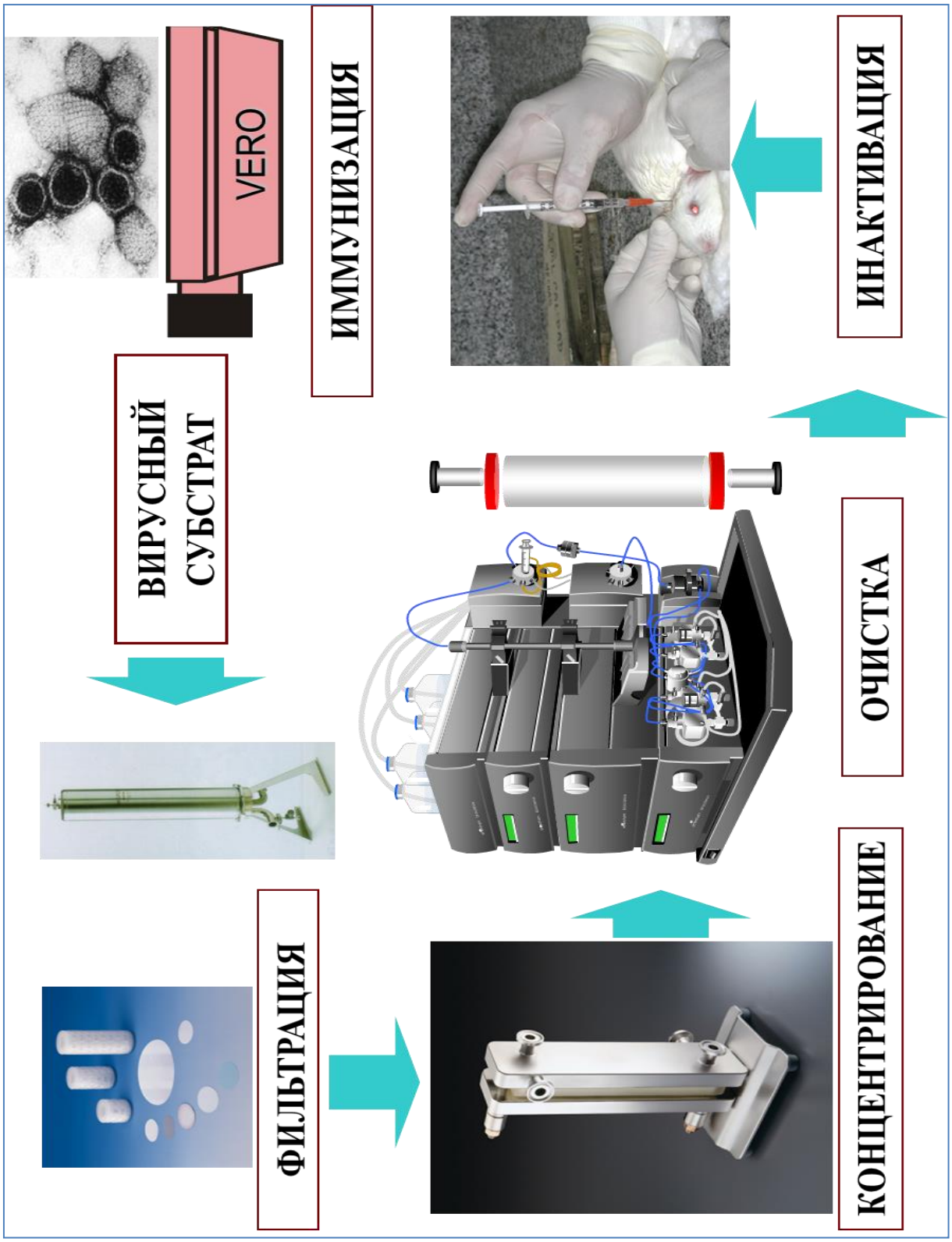

Рис. 12. Технологическая схема изготовления вакцины против ГЛПС

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: экологические предпосылки активизации европейских лесных очагов. / А.Д. Бернштейн, Н.С. Апекина, Ю.С. Коротков [и др.] // сб.: Изменение климата и здоровье России в XXI веке. – М.: АдамантЪ, 2004. – С. 105–113.
2. Хантавирусная инфекция у рыжих полевок в природном очаге. Сообщение 1. Особенности инфекционного процесса в организме полевок / А.Д. Бернштейн, Н.С. Апекина, Т.В. Михайлова [и др.] // Мед. паразитол.и паразитар. болезни. – 2001. – № 3. – С. 22–26.

2а. Беляева, А.П. Выделение вируса ГЛПС в культуре ткани с применением МФА / А.П. Беляева, В.Я. Кармышева, М.П. Чумаков // Матер. XI науч. сессии Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. – 1964. – С. 289–290.

3. Жарский, С.Л. Клинические синдромы у перенесших ГЛПС и их классификация / С.Л. Жарский. // ДМЖ. – 2003. –№ 3. – С. 82–86.
4. Лебедев, А.Д. Географическое распространение геморрагического нефрозонефрита / А.Д. Лебедев. // Итоги науки, серия География. – М.: ВИНИТИ РАН, 1964. – 73 с.
5. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / В.Г. Морозов, А.А. Ишмухаметов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 156–161.
6. Сравнительная характеристика геморрагической лихорадки с почечным, вызываемой хантавирусами Пуумала и Добрава / В.Г. Морозов, Ю.В. Юничева, А.Ф. Брюханов, Г.П. Слюсарёва, В.И. Рощупкин, Е.А. Ткаченко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – № 2(6). – С. 38–44.

7. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе / Г.А. Мухаметдинова, Р.М. Фазлыева, В.Х. Мустафина, Т.К. Дзагурова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 1. – С. 41–44.
8. Природно-очаговые болезни. Медико-географический атлас России / под ред. С.М. Малхазовой. – 2015. – 208 с.
9. Попова, А.Ю. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г./ А.Ю. Попова. // Материалы Роспотребнадзора. – М. – 2019. – 254 с.
10. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, С.Л. Жарский, Е.А. Ткаченко. – Хабаровск: «РИОТИП», 2002. – 58 с.
11. Доклинические исследования поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Синюгина, Т.К. Дзагурова, А.А. Ишмухаметов [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – № 18(4). – С. 52–58.
12. Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок / А.А. Синюгина, А.А. Ишмухаметов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – 18(5). – С. 98-108.
13. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения) / Р.А. Слонова, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис [и др.] – Владивосток: Изд-во ОАО «Примполиграфкомбинат», 2006. – 246 с.
14. Слонова, Р.А. Современные аспекты природной очаговости хантавирусной инфекции в Приморском крае / Р.А. Слонова, Т.В. Кушнарёва, Г.Г. Компанец // Тихоокеан. мед. журнал. – 2008. – № 2. – С. 5–10.

15. Тарасов, В.В. Членистоногие переносчики возбудителей болезней человека / В.В. Тарасов. – Изд-во Московский Университет, 1981. – С. 256–259.
16. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема XXI века / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн [и др.] // Вестник РАЕН. – 2012. – Т. 12. – № 1. – С. 48–54.
17. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Т.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова [и др.] // ЖМЭИ. – 2013. – № 1. – С. 51–58.
18. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.А. Ишмухаметов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Ремедиум. – 2015. – № 6. – С. 47–53.
19. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – № 3(88). – С. 23–34.
20. Этиологические и клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Краснодарском крае / Е.А. Ткаченко, В.Г. Морозов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 1. – С. 22–30.
21. Ткаченко, Е.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.А. Ишмухаметов. // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 86–92.
22. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.J. Adams, E.J. Lefkowitz, A.M. King [et al.] // Archives of virology. – 2017. –Vol. 162(8). – P. 2505–2538.

22а. Чумаков, М.П. Геморрагические вирусные лихорадки / М.П. Чумаков // Тезисы Научной сессии АМН СССР. – Ташкент, 1954. – С. 28–31.

23. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: update 2018 / P. Maes, S.V. Alkhovsky, Y. Bào [et al.] // Archives of virology. – 2018. –Vol. 163(8). – P. 2295–2310.

24. Plyusnin, A. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts / A. Plyusnin, S. Morzunov // Curr Top Microbiol Immunol. – 2001. –Vol. 256. – P. 47–75.

25. Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects / S. Hjelle, A. Jenison, D. E. Goade [et al.] // Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 1995. – Vol. 32(5–6). – P. 469–508.

26. Uncovering the mysteries of hantavirus infections / A. Vaheri, T. Strandin, J. Hepojoki [et al.] // Microbiology. – 2013. – Vol. 11. – P. 539–550.

27. Khaiboullina, S. F., Morzunov S. P., Jeor S. C. St. Hantaviruses: molecular biology, evolution and pathogenesis / S.F. Khaiboullina, S.P. Morzunov, S.C. St. Jeor. // Current molecular medicine. – 2005. – Vol. 5(8). – P. 773–790.

Дополнительная

28. Эпизоотология геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Центральном Черноземье / А.Е. Балакирев, В.Н. Башкирцев, Н.С. Седова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2006. – № 5. – С. 28-32.

29. Эпидемиологические и молекулярно-генетические характеристики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области / В.Г. Морозов, Г.Д. Коробов, Е.А. Ткаченко, А.П. Иванов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83. – № 2. – С. 151–155.

30. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусом Пуумала и Добрава / Белград / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2005. – № 4. – С. 28–34.
31. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой генетическими подтипами вируса Добрава / Белград в России / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, Ю.В. Юничева [и др.] // Тихоокеанский Медицинский Журнал. – 2008. – № 2. – С. 10–14.
32. Эпизоотологические и вирусологические особенности природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края / Е.А. Ткаченко, Н.М. Окулова, Ю.В. Юничева [и др.] // Вопросф вирусол. – 2005. – № 3. – С. 14–19.
33. Обнаружение и клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края / Т.К. Дзагурова, Е.А. Ткаченко, Ю.В. Юничева [и др.] // ЖМЭИ. – 2008. – № 1. – С. 12–16.
34. Совершенствование надзора за природными очагами ГЛПС / И.А. Ходякова, И.А. Щукина, А.Н. Мурашкина [и др.] // Медицинская вирусология. – 2009. – Т. 26. – С. 209–211.
35. Хантавирусы в популяциях насекомоядных на территории Сибири / Л.Н. Яшина, С.А. Абрамов, Т.А. Дупал, В.В. Якименко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 4. – С. 89–93.
36. Essbauer, S. Hantaviruses—Infections, Epidemiology and Hosts / S. Essbauer, E. Krautkrämer // Zoonoses–Infections Affecting Humans and Animals. – 2015. – P.749–783.
37. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge / J. Hong, Z. Xuyang, W. Limei, D. Hong, W. Pingzhong, B. Xuefan. // Virol. Sin. – 2017. – 32(1). – P. 32–43.

38. Lee, H.W. Emergence and contrjl of hantavirus diseases – Хантавирус и хантавирусные инфекции (к 70-летию изучения ГЛПС на Дальнем Востоке). / H.W. Lee; Под ред. Р.А. Слоновой, А.В. Иванисина – Владивосток, 2003. – С. 20–42.
39. Family Bunyaviridae / C.A. Whitehouse, J.H. Kuhn, J. Wada, K. Ergunay // Global Virology I – Identifying and Investigating Viral Diseases. – 2015. – P. 199–249.

Основные нормативно-методические документы

40. Методические указания МУК 4.2.2494—09 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Организация молекулярно-генетических исследований биологического материала из природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 16 с.
41. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.5.3.3223-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению дератизационных мероприятий». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 20 с.
42. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26 апреля 2010 г. № 38 «Об утверждении СП 3.1.7.2614-10 «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2010. – 15 с.
43. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): сайт. – URL: https://talk.ictvonline.org/taxonomy (дата обращения: 14.02.2022).

Авторы и источники иллюстраций

Рис. 1. Фото Е.А. Ткаченко;

Рис. 2. Фото М.Б. Королева;

Рис. 3. Интернет-ресурс: (Хантаан) Полевая мышь (восточный подтип) – https://live.staticflickr.com/65535/48876830637_4567c7d 291_k.jpg;

(Амур) Азиатская лесная мышь – https://funart.pro/uploads/posts/2020-01/thumbs/1580121596_8-p-vostochnoaziatskaya-mish-zhivotnie-32.jpg;

(Сеул) Серая крыса – https://1tulatv.ru/news/2016/10/14-60012-zhilcam-odnoy-iz-tulskih-mnogoetazhek-na-golovu-padayut-krysy-reportazh.html?amp;

Фото Т.В. Михайловой (Пуумала) – Рыжая полёвка;

(Сочи) Кавказская лесная мышь – https://funart.pro/uploads/posts/2020-01/1580121628_4-p-vostochnoaziatskaya-mish-zhivotnie-13.jpg;

(Куркино) Полевая мышь (европейский подтип) – http://www.balatsky.-ru/NSO-/mlekopit_NSO/ml_40.htm

Рис. 4. А.Ю. Попова

Рис. 5. Т.К. Дзагурова

Рис. 6. Е.А. Ткаченко

Рис. 7. Т. К. Дзагурова

Рис. 8. Т.К. Дзагурова

Рис. 9. В.Г. Морозов

Рис. 10. В.Г. Морозов, Т.К. Дзагурова

Рис. 11. В.Г. Морозов

Рис. 12. Е.А. Ткаченко

Авторы учебного пособия выражают благодарность к.м.н. М.А. Сайфуллину за предоставление материала к разделу «Ситуационные задачи».

ТКАЧЕНКО Евгений Александрович
ДЗАГУРОВА Тамара Казбековна
АЛЕШО Нина Александровна
ПОЛИТОВА Нина Григорьевна
МИХАЙЛОВА Татьяна Владимировна
ДЕМИДОВА Татьяна Николаевна
МОРОЗОВ Вячеслав Геннадьевич

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
Учебное пособие

Подписано в печать 18.03.2022 Формат 60×84 1/16
Печ. л. 7,0 Тираж 8 экз.
Заказ № 55

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 123995
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru