

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Дзагурова Т.К.¹, Ишмухаметов А.А.^{1,2}, Бахтина В.А.³, Морозов В.Г.⁴,
Баловнева М.В.¹, Курашова С.С.¹, Клемпа Б.⁵, Кругер Д.⁶, Ткаченко Е.А.^{1,2}

АНАЛИЗ ГРУППОВОЙ ВСПЫШКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ СОЧИ

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, г. Краснодар, Россия;

⁴ООО Медицинская компания «Гепатолог», 443063, г. Самара, Россия

⁵Биомедицинский научный центр Словацкой академии наук, 84505, Братислава, Словакия;

⁶Институт вирусологии, Хельмут-Руска-Хаус, D-10098, Берлин, Германия

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека в Российской Федерации. С 2000 г. sporadическая заболеваемость ГЛПС-Сочи ежегодно регистрируется на территории Краснодарского края. Групповая вспышка ГЛПС-Сочи впервые зарегистрирована в Геленджике осенью 2013 г. **Материал и методы.** Использованы серологические методы: непрямая иммунофлуоресценция, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации инфекционных фокусов в культуре Vero, а также методы выявления вирусной РНК: полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и в реальном времени. **Результаты.** Представлены данные клинико-эпидемиологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований 3 из 4 случаев вспышки ГЛПС-Сочи. Тяжесть заболевания коррелировала с ранними проявлениями желудочно-кишечных расстройств в виде тошноты, рвоты, диареи на фоне других общетоксических симптомов. У больного М.А. желудочно-кишечные расстройства развились на 3-й день лихорадки. По результатам клинических исследований были выявлены признаки поражения почек, печени, поджелудочной железы, двусторонний гидроторакс, двусторонняя полисегментарная пневмония, полинейропатия. В результате длительного лечения больной выздоровел. У больного А.А. желудочно-кишечные расстройства развились на следующий день после начала лихорадки. Несмотря на раннюю госпитализацию больного спасти не удалось. Хантавирусный антиген и РНК выявлены в легочной ткани 2 из 10 кавказских лесных мышей, отловленных на территории проживания заболевших, а также в органах умершего больного. **Обсуждение.** Наиболее тяжелое клиническое течение болезни у близких родственников, сына и отца, с летальным исходом в последнем случае может быть результатом генетической предрасположенности. Тяжесть заболевания и исход болезни не зависели от срока госпитализации и коррелировали с ранними проявлениями желудочно-кишечных расстройств. **Заключение.** Представленные данные подтверждают факт высокой вирулентности и пантропности вируса *Сочи*, а также эпидемиологическую роль кавказской лесной мыши *Apodemus ponticus* как хозяина вируса *Сочи* и источника заражения людей.

Ключевые слова: хантавирусы; вирус *Сочи*; геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; кавказская лесная мышь.

Для цитирования: Дзагурова Т.К., Ишмухаметов А.А., Бахтина В.А., Морозов В.Г., Баловнева М.В., Курашова С.С., Клемпа Б., Кругер Д., Ткаченко Е.А. Анализ групповой вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом *Сочи*. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1): 36-41.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41>.

Dzagurova T.K.¹, Ishmukhametov A.A.^{1,2}, Bakhtina V.A.³, Morozov V.G.⁴,
Balovneva M.V.¹, Kurashova S.S.¹, Klempa B.⁵, Kruger D.⁶, Tkachenko E.A.^{1,2}

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME GROUP OUTBREAK CAUSED BY SOCHI VIRUS

¹Chumakov federal scientific center for research and development of immune-and-biological products of Russian academy of sciences, Moscow, 108819, Russian Federation;

²1th Moscow State medical university named by I.M. Sechenov, Moscow, 119435, Russian Federation;

³Specialized clinical infectious hospital, Krasnodar, 350015, Russian Federation;

⁴Medical Company «Gepatolog», Samara, 443063, Russian Federation;

⁵Biomedical Research Center Slovak Academy of Sciences, 84505, Bratislava, Slovakia;

⁶Institute of Virology, Helmut-Ruska-Haus, D-10098, Berlin, Germany.

Introduction. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) occupies a leading place among natural focal human diseases in the Russian Federation. Sporadic incidence of HFRS-Sochi has been annually recorded in the Krasnodar Territory since 2000. The group outbreak of the HFRS-Sochi was first registered in Gelendzhik in the fall of 2013. **Material and methods.** Serological methods were used: indirect immunofluorescence, enzyme immunoassay, FRNT in Vero cells, and methods for the viral RNA detection: PCR and RT-PCR.

Results. Data of clinical, epidemiological, immunological and molecular studies of 3 out of 4 cases in HFRS-Sochi outbreak are presented. Severity of the disease correlated with early gastrointestinal disorders appearance. Patient MA gastrointestinal disorders were joined on day 3 of a fever. Clinical and laboratory studies revealed signs of kidneys, liver, pancreas damage, bilateral hydrothorax, bilateral polysegmental pneumonia and polyneuropathy. As a result of long-term treatment, the patient recovered. Patient AA had gastrointestinal disturbances the next day after fever onset. The patient

Для корреспонденции: Дзагурова Тамара Казбековна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, г. Москва. E-mail: evgeniytkach@mail.ru

was not saved, despite early hospitalization. Hantavirus antigen and RNA were detected in the lung tissues 2 out of 10 Black-Sea field mice captured in the affected area, as well as in the organs of deceased patient. **Discussion.** The most severe clinical course of the disease in close relatives, son and father, with a fatal outcome in the latter case may be the result of genetic features. The severity and outcome of the disease was not depend on day of hospitalization and correlated with the early manifestations of gastrointestinal disorders. **Conclusion.** Presented data confirm high virulence and pantropism of the Sochi virus, as well as the epidemiological role of Black-Sea field mouse (*Apodemus ponticus*) as the host of the Sochi virus and the source of human infection.

Keywords: hantaviruses; Sochi virus; hemorrhagic fever with renal syndrome; Black-Sea field mouse.

For citation: Dzagurova T.K., Ishmukhametov A.A., Bakhtina V.A., Morozov V.G., Balovneva M.V., Kurashova S.S., Klempa B., Kruger D., Tkachenko E.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome group outbreak caused by Sochi virus. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1): 36-41. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41>

For correspondence: Tamara K. Dzagurova, Dr. Sci. Med., Head, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Head, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSBSI «Chumakov FSC R&D IBP RAS». Moscow, 108819, Russian Federation. E-mail: evgeniytkach@mail.ru

Information about authors:

Dzagurova T.K., <http://orcid.org/0000-0002-6656-1682>
Ishmukhametov A.A., <http://orcid.org/0000-0001-6130-4145>
Bakhtina V.A., <http://orcid.org/0000-0001-6065-2922>
Morozov V.G., <http://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Balovneva M.V., <http://orcid.org/0000-0003-2198-7521>
Kurashova S.S., <http://orcid.org/0000-0001-9934-699X>
Tkachenko E.A., <http://orcid.org/0000-0002-6829-1241>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 02 March 2018

Accepted 06 March 2018

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, гемодинамическими расстройствами и поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности).

Клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей регистрируются только в странах Евразии и вызываются вирусами, относящимися к роду *Orthohantavirus* (семейство *Hantaviridae*, отряд *Bunyavirales*). К ним относятся вирусы Хантаан (ХТН), Амур, Сеул (СЕУ), циркулирующие на территории Азии, включая дальневосточные регионы России, а также вирус Пуумала (ПУУ), регистрируемый на Европейской территории, и 4 геноварианта вируса Добrava/Белград, из которых вирусы Сочи и Куркино (КУР) регистрируют в России, вирусы Саарема, КУР, Добrava (ДОБ) – в европейских странах [1]. Клинические проявления ГЛПС у больных варьируют, нередко значительно [2, 3], что связано не только с видовыми, но и с внутривидовыми отличиями возбудителя. Так, известно, что 4 геноварианта вируса Добrava/Белград вызывают ГЛПС в диапазоне клинических проявлений от стертых форм (вирус Саарема), преимущественно легких и среднетяжелых форм (вирус КУР) и с преобладанием тяжелых форм с летальностью до 14% (вирусы ДОБ и Сочи) [4]. Впервые случай ГЛПС, ассоциированный с новым хантавирусом, получившим название Сочи (ГЛПС-Сочи), был выявлен в 2000 г. [5]. С этого времени ГЛПС-Сочи ежегодно регистрируется в виде спорадических случаев на юге Краснодарского края, в ареале обитания кавказской лесной мыши, являющейся природным хозяином вируса. Несмотря на то что регистрируемая заболеваемость людей ГЛПС-Сочи невысока (в среднем 10–12 случаев в год), эта инфекция требует повышенного внимания клиницистов ввиду тяжести течения и высокой летальности, а также эпидемиологов – с целью контроля эпидемиологической ситуации. Ввиду своеобразного клинического течения случаи этой инфекции нередко выявляли ретроспек-

тивно среди остро лихорадящих больных с различными диагнозами (преимущественно абдоминальная патология, включая острую кишечную инфекцию, лептоспироз, острую респираторную вирусную инфекцию) и, как правило, окончательный диагноз ГЛПС ставили лишь после серологического подтверждения этиологической роли хантавируса [6].

На фоне спорадической заболеваемости нами впервые была выявлена групповая вспышка ГЛПС-Сочи.

Цель настоящей работы – анализ результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных исследований случаев группового заболевания ГЛПС-Сочи.

Материал и методы

Клинические проявления заболевания описаны на основании данных историй болезни 3 больных, которым был верифицирован окончательный диагноз «ГЛПС-Сочи» с помощью серологических методов: первичный скрининг антител (суммарно IgG и IgM) в сыворотках крови методом иммунофлюоресценции с использованием набора реагентов «Диагностикум ГЛПС» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»; типирование положительных сывороток с моновалентными антигенами вирусов ПУУ, ХТН, СЕУ, КУР, Сочи и ДОБ [6]; определение IgM, IgG хантавирусных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) [7]; типирование сывороток в реакции нейтрализации, используя метод редукции числа фокособразующих единиц в культуре клеток Vero E6 [6] с вирусами: ПУУ (штамм К-27/Уфа-85), ХТН (штамм Р-88/Хабаровск-89), СЕУ (штамм SR-11), Сочи (штамм Ap1584/Сочи-01), КУР (штамм Aa1854/Липецк-02) и ДОБ (штамм Bel-1).

Хантавирусный антиген в 10% суспензии ткани органов кавказских лесных мышей, а также в секционном материале от больного определяли с помощью прямого метода ИФА с использованием иммуноферментной тест-системы «Хантагност» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», согласно инструкции производителя.

Количество хантавирусной РНК в секционном материале (легкие, почки, печень, лимфатические узлы,

мозг) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени [8].

Результаты

В октябре 2013 г. на территории микрорайона Голубая бухта г. Геленджика Краснодарского края была зарегистрирована вспышка острого лихорадочного заболевания среди рабочих частной строительной компании, проживавших в деревянном строительном вагончике. Все 4 заболевших были сезонными строительными рабочими, приехавшими из Дагестана в начале сентября того же года.

Рабочий, заболевший первым (16.10.2013), несмотря на высокую температуру, на 2-й день после начала лихорадки уехал домой в Дагестан, и дальнейшая его судьба, к сожалению, неизвестна. Спустя 4 дня после начала заболевания 1-го больного, с интервалом в 2–3 дня заболели еще 3 рабочих. У всех больных отмечали резкое повышение температуры тела, головную и мышечную боли, першение и боль в горле, а также желудочно-кишечные расстройства. До обращения в лечебное учреждение больные самостоятельно принимали аспирин.

Пациент М.А. был госпитализирован 26.10.2013 по скорой помощи в МБУЗ «Городская больница» г. Геленджика на 6-й день после начала заболевания с направительным диагнозом: «острый токсический гастроэнтерит, лептоспироз и ГЛПС под вопросом». Начало заболевания, со слов больного, характеризовалось ознобом, общей слабостью, болями в горле и мышцах, особенно нижних конечностей. Температура тела повышалась до 39,5 °С. Больной принимал аспирин по 1 таблетке 3 раза в день. Через 3 дня появились боли в животе, многократная рвота, дважды жидкий стул. В результате лабораторного исследования сыворотки крови больного была установлена этиологическая роль хантавирусов в заболевании, после чего больному был поставлен клинический диагноз ГЛПС. В течение 4 дней пребывания в стационаре состояние больного прогрессивно ухудшалось, и он был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии специализированной клинической инфекционной больницы (СКИБ) Краснодара с диагнозом: ГЛПС (тяжелая форма), синдром почечно-печеночной недостаточности, инфекционно-токсический шок. На основании результатов клинических анализов, ультразвукового и рентгенологического исследования были выявлены: двусторонняя реномегалия, диффузные изменения паренхимы обеих почек по типу острого нефрита; гепатомегалия, спленомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, двусторонний гидроторакс, гидроперитонеум, двусторонняя полисегментарная пневмония, лейкоцитоз, снижение числа эритроцитов и тромбоцитов. В течение 6 дней больной находился на искусственной вентиляции легких, ему была однократно проведена гемофильтрация, 6 переливаний свежемороженой плазмы. На рисунке представлена динамика основных патогномических показателей: сывороточного креатинина и мочевины, тромбоцитов, лейкоцитов, а также показатели суточного диуреза. В результате проведенного лечения, включавшего глюкокортикостероиды, антибактериальную, дезинтоксикационную, метаболическую и гемостатическую терапию, больной был выписан с клиническим выздоровлением на 50-й день болезни.

Пациент А.А. (отец пациента М.А.) заболел 26.10.2013, когда почувствовал слабость, недомогание, першение и боль в горле, боли в мышцах. Температура повышалась

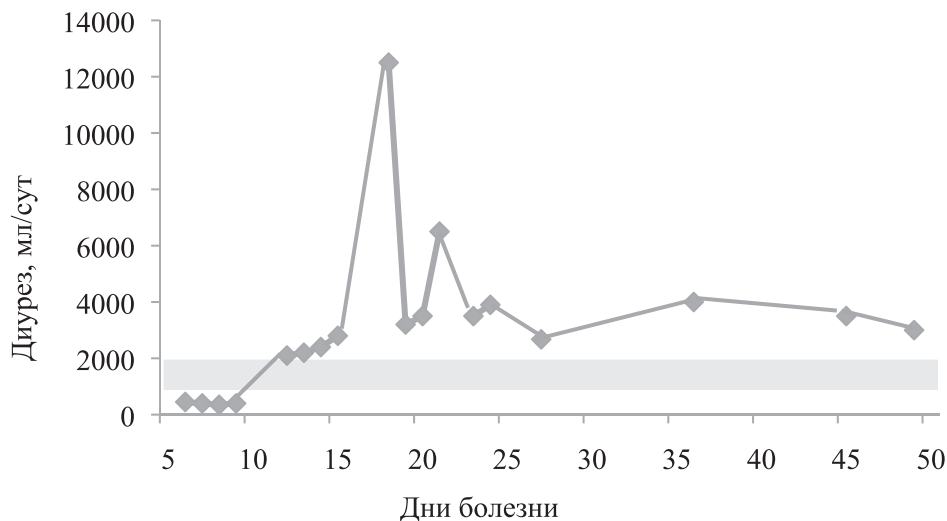
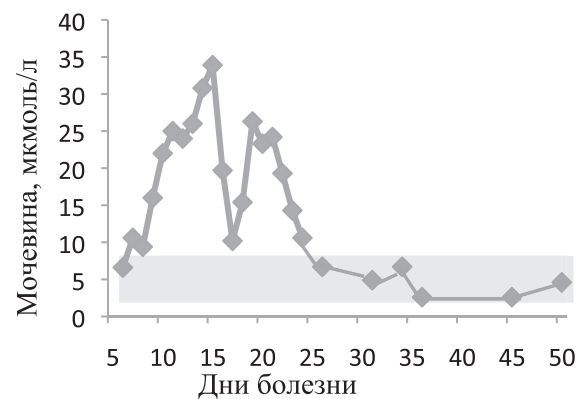
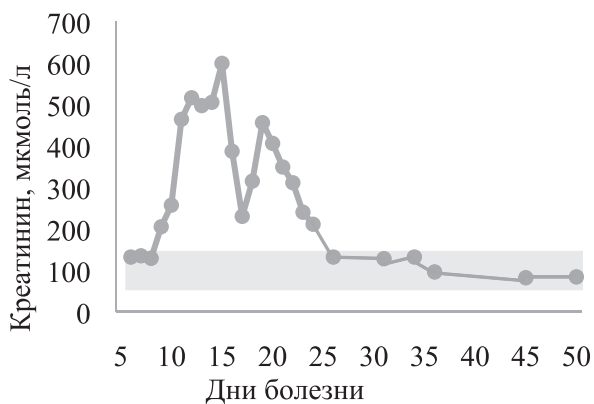
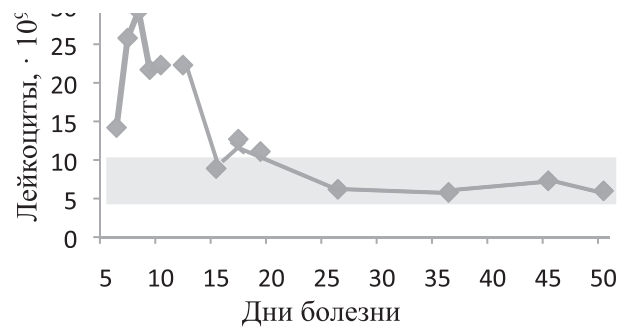
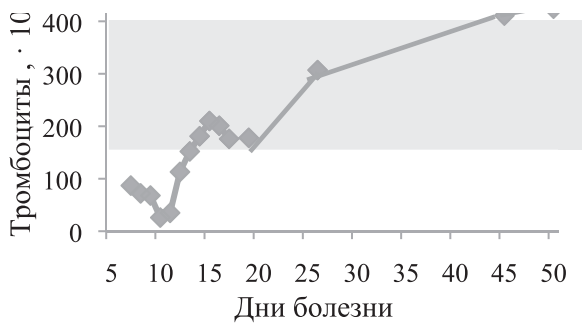
до 39 °С. В ночь с 27 на 28 октября была рвота, появились боли в животе и больной самостоятельно обратился в приемное отделение МБУЗ «Городская больница» г. Геленджика, где уже находился на лечении его сын. Диагноз при поступлении: «острая респираторная инфекция, тяжелое течение; лептоспироз? ГЛПС?» Клинический диагноз: ГЛПС. На фоне уже нормальной температуры тела и проводимого лечения состояние больного прогрессивно ухудшалось, что сопровождалось гемодинамическими нарушениями: снижением артериального давления (АД) до 90/50 мм рт.ст., а также снижением диуреза. Вечером 29 октября на фоне продолжающегося снижения АД, дыхательной и церебральной недостаточности больной был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких. Однако в ночь на 30 октября наступила остановка сердечной деятельности и, несмотря на реанимационные мероприятия, была констатирована смерть. При патологоанатомическом вскрытии были обнаружены такие патологические изменения в органах, как отек легких и мозга, кровоизлияние в гипофиз и надпочечники, множественные очаговые кровоизлияния в тканях почечных лоханок и мозговом слое почек, очаговые мелкие геморрагии в легких.

Пациент Т.Р. заболел 22.10.2013, когда почувствовал озноб, потливость, слабость, головную боль, боли в пояснице. Температуру тела впервые измерил 25.10.2013 (39,5 °С). Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие, обильное питье. 28.10.2013 обратился в приемное отделение МБУЗ «Городская больница» г. Геленджика, однако от госпитализации категорически отказался. Тем не менее 30.10.2013 по направлению участкового врача был госпитализирован в ту же больницу с диагнозом ГЛПС, и, учитывая его тяжелое состояние на фоне нормализовавшейся температуры, был переведен в тот же день в отделение реанимации и интенсивной терапии СКИБ Краснодара. К моменту госпитализации у больного началась полиурическая стадия острой почечной недостаточности. По данным ультразвукового исследования определялись признаки двусторонней реномегалии, гепатомегалии, спленомегалии, малого гидроперитонеума, диффузных изменений печени. На фоне проводимого лечения состояние больного стабилизировалось и на 4-й день его перевели из отделения реанимации в отделение общей терапии. На 20-й день пребывания в стационаре больной был выписан с клиническим выздоровлением.

В табл. 1 приведены основные клинико-лабораторные показатели больных. Следует отметить, что сроки поступления в стационар не влияли на тяжесть болезни: летальный исход зафиксирован у больного с наиболее ранней госпитализацией. Наиболее тяжелое течение болезни оказалось у близкородственных пациентов (отца и сына), и, возможно, только молодой возраст позволил справиться с тяжелейшим полиорганным поражением. В обоих случаях заболевание дебютировало желудочно-кишечными расстройствами на фоне высокой температуры тела.

В табл. 2 обращает на себя внимание крайне низкий титр хантавирусных антител в сыворотке крови погибшего больного (1:64), что указывает на угнетение иммунной системы, поскольку, как известно, хантавирусы активно размножаются в В-лимфоцитах [9].

Хантавирусный антиген был выявлен во всех исследованных аутопсийных биоматериалах больного А.А. (сердце, легкое, печень, почка, селезенка, поджелудочная железа, мозг, лимфатический узел), что свидетельствует



Динамика лабораторных показателей больного М.А.

Серым цветом выделен диапазон показателей в норме.

о пантропности вируса. В этих же органах выявили РНК вируса *Сочи*. Наиболее высокая вирусная нагрузка была зафиксирована в почках и лимфатических узлах (11,446 и 3,086 копий/нг РНК соответственно), значительно более низкая – в образцах тканей легких, мозга и печени (50–100 копий/нг РНК).

Обсуждение

Очевидно, заражение больных вирусом *Сочи* произошло по месту их временного проживания в деревянном вагончике. Захламленная и заросшая бурьяном терри-

тория вокруг этого жилища была благоприятной для обитания мышевидных грызунов. Кроме того, больные замечали присутствие мышей внутри самого вагончика, в котором они ночевали, готовили и хранили пищу. У 2 из 10 особей кавказской лесной мыши, отловленных на территории, прилегающей к месту проживания больных, в образцах легочной ткани был обнаружен хантавирусный антиген и выделена вирусная РНК. Это подтверждает тот факт, что кавказские лесные мыши стали источником заражения рабочих.

В опубликованной ранее работе [10] представлены

Таблица 1

Клинико-лабораторные данные больных ГЛПС-Сочи

Показатель	Больной М.А.	Больной А.А.	Больной Т.Р.
Возраст, годы	23	50	31
День госпитализации от начала заболевания	6-й	3-й	8-й
Длительность госпитализации, сут	50	2 (летальный исход)	12
Желудочно-кишечная симптоматика	Боли в животе, рвота, понос, частичный парез кишечника	Боли в животе, рвота, диарея	Боли в животе, тошнота
Гемодинамические нарушения: АД, мм рт.ст. (мин.)	95/55	82/48	111/65
Геморрагический синдром	Кровоизлияние в склеры, макрогематурия, эпистаксис, кровавая мокрота	Кровоизлияние в склеры, микрогематурия	Инъецированные склеры, микрогематурия
Олигурия <500 мл, дни	7 (1 гемодиализ)	1	1
Полиурия (макс.)/длительность, сут	12 500 мл / 26	Не отмечено	4700 мл / 8
Нарушения зрения	«Сетка» перед глазами	Не отмечено	Не отмечено
Осложнения	ОПН, ИТШ, ДВС, ОДН 2-й степени (ИВЛ – 6 сут), двусторонняя полисегментарная пневмония, пост-геморрагическая анемия, реактивный панкреатит, парез кишечника, полинейропатия	ИТШ, ОПН, ОДН (ИВЛ – 1 сут)	ОПН
Креатинин мкмоль/л (макс.) (N = 53–115)	599	297	314
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л (мин.) (N = 150–400)	13	30	137*
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л (макс.) (N = 5–10)	29,3	21,7	10,3

Примечание. * Ввиду поздней госпитализации более низкие показатели не зафиксированы; ОПН – острая почечная недостаточность; ИТШ – инфекционно-токсический шок; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОДН – острая дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; N – норма; мин. – минимальные показатели; макс. – максимальные показатели.

Таблица 2

Результаты специфической лабораторной диагностики

Больной	День болезни	МФА				ИФА				РН*					
		ПУУ	ДОБ	ХТН	СЕУ	ПУУ		ДОБ		Сочи	КУР	ДОБ	ХТН	СЕУ	ПУУ
						IgM	IgG	IgM	IgG						
М.А.	6-й	32**	2048	1024	1024	< 128	< 128	8192	8192	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
	36-й	64	4096	1024	1024	< 128	< 128	4096	8192	2560	640	1280	40	<40	<40
А.А.	5-й	<16	128	64	64	< 128	< 128	1024	128	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
	9-й	32	4096	4096	1024	< 128	< 128	32768	16384	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
Т.Р.	22-й	64	4096	4096	2048	< 128	< 128	16384	16384	5120	1280	2560	160	80	< 40

Примечание. * В реакции нейтрализации дифференцирующие типоспецифические антитела хантавирусов регистрируются спустя 3–4 нед с начала болезни; ** титр антител в сыворотках крови; МФА – метод иммунофлюоресценции; н.и. – не исследовано.

данные молекулярно-генетических исследований. Частично или полностью были амплифицированы L- и S-сегменты вирусной РНК, изолированной от 2 кавказских лесных мышей и из секционного материала органов пациента А.А., зарегистрированные в GenBank под номерами KP878308, KP878311, KP878309, KP878312, KP878310, KP878313 соответственно. С помощью филогенетического анализа была установлена их генетическая принадлежность к вирусу *Сочи*, выделенному и изученному нами ранее [11, 12].

Вирус *Сочи* – один из наиболее вирулентных возбудителей ГЛПС, при которой частота летальных исходов достигает 14,5% [12]. Для сравнения: летальность от регистрируемой на юге Европы и Балканах ГЛПС, вызываемой близкородственным вирусом ДОБ (резервуарный хозяин – желтогорлая мышь), составляет 10–12% [13, 14], а при ГЛПС, вызываемой вирусом ХТН на Дальнем Востоке РФ, в Корее и Китае, – около 3% [15–17].

Было показано, что у больных ГЛПС-Пуумала возможность развития тяжелой формы инфекции имеет высокую степень корреляции с наличием определенных гаплотипов главного комплекса гистосовместимости (HLA-B8, HLA-C4A*Q0 и HLA-DRB1*0301) [18], тогда как легкие формы ГЛПС ассоциированы с гаплотипом HLA-B27 [19]. Возможно, что тяжесть течения ГЛПС-Сочи также ассоциируется с определенными гаплотипами, о чем свидетельствует наиболее тяжелое клиническое течение болезни у близких родственников, сына и отца, с летальным исходом в последнем случае.

Заключение

Все заболевшие в Геленджике находились в очаге циркуляции вируса *Сочи* и перенесли тяжелую, крайне тяжелую и летальную инфекцию, что характеризует типичность тяжелого клинического течения при ГЛПС-Сочи. Подтверждением этому служит и установленный нами

ранее факт того, что из 67 серологически подтвержденных случаев ГЛПС-Сочи, зарегистрированных на территории Краснодарского края, легкая форма клинического течения установлена лишь у 1 больного [9]. К особенностям наиболее тяжелых форм ГЛПС-Сочи следует отнести желудочно-кишечные расстройства в дебюте заболевания, что усложняет раннюю диагностику заболевания.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Госзадания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3-5, 7-10, 12-14, 16-19 см. REFERENCES)

1. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., Мутных Е.С. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(3): 23-34.
2. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет*. 2017; (5): 156-61.
6. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Юничева Ю.В., Морозов В.Г., Брюханов А.Ф., Башкирцев В.Н. и др. Обнаружение и клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008; (1): 12-6.
11. Ткаченко Е.А., Окулова Н.М., Юничева Ю.В., Морзунов С.П., Хайбулина С.Ф., Рябова Т.Е. и др. Эпизоотологические и вирусологические особенности природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края. *Вопросы вирусологии*. 2005; 50(3): 14-9.
15. Слонова Р.А., Астахова Т.И., Компанец Г.Г. Результаты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1997; (5): 97-101.
- demus sylvaticus. In: *Abstracts of 5th International Conference on HFRS, HPS, and hantaviruses*. Veyrier-du-Lac, France; 2001: 24-7.
6. Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Yunicheva Yu.V., Morozov V.G., Bryukhanov A.F., Bashkirtsev V.N., et al. Detection, clinical and etiological characteristics of HFRS in the subtropical zone of the Krasnodar Territory. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2008; (1): 12-6. (in Russian)
7. Meisel H., Wolbert A., Razanskiene A., Marg A., Kazaks A., Sasnauskas K., et al. Development of novel immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM enzyme immunoassays based on recombinant Puumala and Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(12): 1349-57. doi: 10.1128/CVI.00208-06
8. Kramski M., Meisel H., Klempa B., Krüger D.H., Pauli G., Nitsche A. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin. Chem.* 2007; 53(11): 1899-905. doi: 10.1373/clinchem.2007.093245
9. Tang Y.M., Yang W.S., Zhang W.B., Bai X.E. Localization and changes of hemorrhagic fever with renal syndrome virus in lymphocyte subpopulation. *Cin. Med. J. (Engl.)* 1991; 104(8): 673-8.
10. Kruger D.H., Tkachenko E.A., Morozov V.G., Yunicheva Y.V., Pilikova O.M., Malkin G., et al. Life-Threatening Sochi Virus Infections, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(12): 2204-8. doi: 10.3201/eid2112.150891
11. Tkachenko E.A., Okulova N.M., Yunicheva Yu.V., Morzunov S.P., Khaybulina S.F., Ryabova T.E., et al. The epizootological and virological characteristics of a natural hantavirus infection focus in the subtropical zone of the Krasnodar territory. *Voprosy virusologii*. 2005; 50(3): 14-9. (in Russian)
12. Dzagurova T.K., Witkowski P.T., Tkachenko E.A., Klempa B., Morozov V.G., Auste B., et al. Isolation of Sochi virus from a fatal case of hantavirus disease with fulminant clinical course. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(1): 1-4. doi: 10.1093/cid/cir746
13. Avsic-Zupanc T., Petrovec M., Furlan P., Kaps R., Elgh F., Lundkvist A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia – a 10-year survey. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(4): 860-5. doi: 10.1086/515185
14. Papa A., Antoniadis A. Hantavirus infections in Greece – an update. *Eur. J. Epidemiol.* 2001; 17(2): 189-94.
15. Slonova R.A., Astakhova T.I., Kompanets G.G. The results of the study of hemorrhagic fever with renal syndrome in the southern Russian Far East. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1997; (5): 97-101. (in Russian)
16. Zhang Y.Z., Zou Y., Fu Z.F., Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(8): 1195-203. doi: 10.3201/eid1608.090470
17. Noh J.Y., Cheong H.J., Song J.Y., Kim W.J., Song K.J., Klein T.A., et al. Clinical and molecular epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea over a 10-year period. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 11-7. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.027
18. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., Pietilä K., Vapalahti O., Pasternack A., et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int.* 1996; 49(1): 217-21.
19. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., Pietilä K., Vapalahti O., Pasternack A., et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand. J. Immunol.* 1998; 47(3): 277-9.

REFERENCES

Поступила 02.03.18

Принята в печать 06.03.18