

антител у больных ГЛПС отмечалось на фоне уменьшения тяжести заболевания.

## Литература

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / под ред. Р.А. Слоновой, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис и др. — Владивосток : Примполиграфкомбинат, 2006.
2. Иванис В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов хантавирусов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 2004.
3. Кушнарева Т.В. Гемагглютинирующие свойства хантавирусов и получение специфического диагностикума : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Владивосток, 2002.
4. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2006. — № 3. — С. 74–77.
5. Ткаченко Е.А., Деконенко А.Е., Дзагурова Т.К. и др. // Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. — Владивосток : Примполиграфкомбинат, 2003.
6. Arikava J., Lapenotiere H.F., Iacono-Connors L. et al. // *Virology*. — 1990. — Vol. 176, No. 1. — P. 114–125.
7. Bharadwaj M., Notchissey R., Goade D. et al. // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182. — P. 43–48.
8. Fan W., Zhang C., Nie Z. et al. // 2<sup>nd</sup> Inter. Conf. «Hemorrhagic fever with renal syndrome» : abstracts. — Beijing, China, 1992. — P. 34.
9. Lee P.W., Gibbs C.J., Gajdusek C. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1985. — Vol. 22, No. 9. — P. 940–944.
10. Liu Z., Fan W., Zang C. // 2<sup>nd</sup> Inter. Conf. «Hemorrhagic fever with renal syndrome» : abstracts. — Beijing, China, 1992. — P. 35.
11. Lundkvist A., Kallio-Kokko H., Sjolander K.B. et al. // *Virology*. — 1996. — Vol. 15, iss. 216, No. 2. — P. 397–406.
12. Shmaljohn C.S. // *Nucleic Acids Res.* — 1990. — Vol. 25, iss. 18, No. 22. — P. 6728.
13. Shmaljohn C.S., Jennings G.B., Hay G., Dalrymple J.M. // *Virology*. — 1986. — Vol. 155, No. 2. — P. 633–643.
14. Tang Y.W., Li Y.L., Ye K.L. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1991. — Vol. 29, No. 9. — P. 1924–1927.
15. Tang Y., Yang W., Bai X. // 2<sup>nd</sup> Inter. Conf. «Hemorrhagic fever with renal syndrome»:Abstracts. — Beijing, China, 1992. — P. 38.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

## HUMORAL FACTORS OF THE IMMUNE ANSWER AT PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME IN PRIMORSKI KRAI

I.G. Maksema, G.G. Kompanets, T.V. Kushnareva, R.A. Slonova  
Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

**Summary** — Results of studying of changes of the anti-hemo-agglutinating and neutralization antibodies at patients with the hemorrhagic fever with nephritic syndrome are submitted. By results of reaction of braking of hemagglutination on occasion at patients with moderate infection the more expressed immune answer is revealed, especial in an initial stage of illness, as against severe forms. The importance of use of reaction of braking of hemagglutination for the information on participation of the certain serotypes/genotypes of hantavirus in epidemic process is shown. Changes of specific antibodies at patients with various forms of disease in reaction of neutralization is investigated. The level of antibodies titer essentially did not depend on severity; the tendency to its higher value at patients with easy forms of disease however was traced in peak of illness and a phase of recovery.

**Key words:** the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, humoral immunity, serotype/genotype of hantavirus

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 79–82.

УДК 616.98:578.833.29]-06:616.61-008.6]-036.22

О.В. Иунихина, Г.Г. Компанец, Р.А. Слонова

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ ХАНТАВИРУСАМИ

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, условия контакта с патогеном, тяжесть клинического течения.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ 530 историй болезни больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом за 1986–2006 гг. из очагов циркуляции вирусов Хантаан и Амур. Полученные данные показывают, что тяжесть клинического течения инфекции зависит от длительности и условий контакта с патогеном. Работа в условиях повышенного пылеобразования или длительное пребывание в лесу приводят к более тяжелому течению хантавирусной инфекции. Оценка профессиональной принадлежности больных и условий заражения позволили выделить группу повышенного риска заражения хантавирусной инфекцией в Приморском крае.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — широко распространенное в странах Евразии, в том числе на юге Дальнего Востока России, а также в сопредельных странах — Китае и Корее — природно-очаговое заболевание. В азиатском регионе нередко отмечаются тяжелые формы ГЛПС с высокой летальностью (от 0,5 до 12%), в основном обусловленные вирусом Хантаан [8, 15]. В европейских очагах хантавирусной инфекции случаи заболевания, обусловленные вирусом Пуумала, протекают значительно легче, и летальность здесь не превышает 0,02 %, в то же время в очагах циркуляции вируса Добrava у 12%

Таблица

Тяжесть течения ГЛПС в зависимости от условий контакта с возбудителем

| Условия контакта                       | Группа, кол-во больных | Кол-во наблюдений, % (M±m) |                       |                 | Летальность, % |
|----------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------|----------------|
|                                        |                        | легкое течение             | среднетяжелое течение | тяжелое течение |                |
| Кратковременный                        | 1-я, 75                | 6,7±2,9                    | 68,0±5,4              | 25,3±5,0        | —              |
| Частый и длительный                    | 2-я, 137               | 8,8±2,4                    | 45,2±4,2              | 46,0±4,3        | 2,9            |
| В условиях повышенного пылеобразования | 3-я, 318               | 5,0±1,2                    | 32,7±2,6              | 62,3±2,7        | 7,5            |
| <b>Всего:</b>                          | <b>530</b>             | <b>6,2±1,0</b>             | <b>41,0±2,1</b>       | <b>52,8±2,2</b> | <b>5,3</b>     |

больных ГЛПС отмечаются тяжелые формы [6, 8, 13]. Предполагают, что тяжесть клинического течения хантавирусной инфекции может быть обусловлена различной вирулентностью штаммов отдельных серотипов хантавирусов, а также генетической предрасположенностью, пожилым возрастом и сопутствующей хронической почечной патологией больных [2, 14].

В Приморском крае тяжелые формы ГЛПС (27%), обусловленные вирусами Хантаан и Амур, носителями которых являются полевая (*Apodemus agrarius*) и восточно-азиатская (*Apodemus peninsulae*) мыши, довольно часто регистрируются в сельских очагах хантавирусной инфекции [2, 5]. В отдельные годы летальность от ГЛПС, обусловленной этими вирусами, достигала в регионе 8–12%. Более легкие случаи заболевания в крае связаны с вирусом Сеул — геновариант *Vladivostok*, циркулирующим в популяциях городских серых крыс *Rattus norvegicus*, хотя встречались и тяжелые формы инфекции, ассоциированные с этим геновариантом [4].

Основным путем заражения хантавирусами людей является аэрогенный — вдыхание пылевых частиц, загрязненных выделениями грызунов. В пользу этого пути свидетельствуют случаи ГЛПС среди работников вивариев и экспериментаторов, работающих с лабораторными животными разных видов, зараженных хантавирусами [1, 9, 11]. Прямое доказательство возможности аэрогенной передачи хантавируса было подтверждено его выделением на клетках Vero E6 из проб воздуха, собранных в комнате, где содержались зараженные животные [12]. На аэрогенное заражение косвенно указывают также данные J. Hjelle [10] и L. Armstrong et al. [7], которые, проанализировав случаи заболевания ХЛС, обусловленные вирусом Син Номбре, показали, что большинство больных были инфицированы при уборке жилых и рабочих помещений, заселенных грызунами.

В работах ряда авторов приводятся сведения о связи ГЛПС у определенной категории людей с условиями заражения хантавирусами (сбор хвороста, рубка кустарников, уход за сельскохозяйственными животными, работа в зернохранилищах, уборка помещений), не исключая факта повышенного пылеобразования при выполнении этих работ [2, 3, 6–8, 15]. В то же время данные о влиянии условий заражения и продолжительности контакта заболевше-

го с патогеном на тяжесть клинических проявлений ГЛПС пока не приводились.

Цель нашей работы — выявить зависимость тяжести клинического проявления ГЛПС от различных условий заражения больных и длительности сроков возможного контакта с хантавирусами.

Нами ретроспективно проанализировано 530 историй болезни пациентов с ГЛПС, проживавших во всех административных районах края, госпитализированных в лечебные учреждения с 1986 по 2006 г. В каждом случае диагноз был подтвержден серологически и имелись сведения о месте и условиях заражения, характере выполняемой работы. Из жителей Владивостока в анализ были включены только случаи среди заразившихся за пределами города в очагах циркуляции вирусов Хантаан и Амур.

Больные ГЛПС по условиям заражения были разделены на три группы. В первую вошли 75 человек, кратковременно (в среднем 1–2 дня) посещавших природные очаги ГЛПС с целью отдыха, рыбалки, охоты. Вторую группу составили 137 лиц, длительно (неделя и более) остававшихся в лесу в непригодных помещениях (палатки, охотничьи домики, зимовье, бараки), где нередко отмечали присутствие грызунов или следов их жизнедеятельности. В третьей группе (138 человек) больные по роду производственной деятельности были связаны с условиями постоянного повышенного пылеобразования, независимо от длительности контакта. Сюда включены лица, работавшие в закрытых помещениях (кочегары, шахтеры, работники зерно- и овощехранилищ), работники, ухаживавшие за сельскохозяйственными животными или занятые на уборке помещений, в которых отмечалось наличие грызунов, а также обработчики кедровых шишек (первая подгруппа, 126 человек) и люди, работавшие на эндемичной территории в условиях открытой местности (строители, заготовители сена, дров, пасечники, полеводы, трактористы и грузчики — вторая подгруппа, 192 человека).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами, достоверность оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Тяжелая форма ГЛПС была зарегистрирована у 52,3% пациентов (табл.). В первой группе среднетяжелое течение регистрировались достоверно чаще, чем

тяжелое, летальных случаев не отмечалось. Во второй группе процент больных со среднетяжелым и тяжелым течением был практически одинаковым. В третьей группе тяжелая форма геморрагической лихорадки с почечным синдромом наблюдалась довольно часто и чаще, чем в первой и второй группах. Показатель летальности в третьей группе был в 2,5 раза больше, чем во второй. В то же время при анализе тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в третьей группе отмечено, что при выполнении работ на открытой местности процент больных с легкими формами был достоверно выше, чем при работе в закрытых помещениях. Количество тяжелых форм и показатель летальности в обеих подгруппах были примерно одинаковы.

У определенной части больных из сельской местности геморрагическая лихорадка с почечным синдромом была связана с заражением в бытовых условиях (11,7%), без посещения до заболевания природных очагов. Это объясняется тем, что в осенне-зимний период происходит миграция и концентрация диких мышей, в том числе и инфицированных, в дома и надворные постройки. Тяжелые формы заболевания среди представителей этой группы наблюдались в 35,5% случаев, при этом более чем у половины заболевших четко прослеживался воздушно-пылевой путь заражения (уборка жилых помещений и гаражей, разбор теплиц и сараев).

У 39,2% больных (208 человек) заражение произошло в лесных очагах на охоте, рыбалке, длительном пребывании в зимовье и на пасеке, причем треть из них (74 человека) занималась сбором дикоросов и дров. При постоянной работе на полях, фермах, зерно- и овощехранилищах, при работе с кормами животных, на складах, где регистрировалось наличие грызунов, заразились 22,1% заболевших (117 человек). У 55 пациентов (10,4%) заражение было связано с выполнением работ в лесных очагах края (лесники, лесорубы, геологи, строители). У 50 больных (9,4%) заражение могло произойти во время работы в подземных помещениях (шахтах), подвалах, гаражах, где также отмечалось наличие грызунов. 38 человек (7,2%) связывали свое заболевание с работой на дачных участках.

По результатам анализа профессионального состава среди больных второй и третьей групп заболевших выделена группа лиц, у которых тип выполняемых работ способствовал заражению хантавирусом. Сюда вошли работники сельского хозяйства (животноводы, полеводы, работники зернохранилищ, трактористы) — 16,5%, военнослужащие на полевых учениях — 11%. Строители линий электропередачи и дорог, золотодобытчики, работавшие в очагах хантавирусной инфекции, составили 7,2%, грузчики — 6,6%, работники леспромхозов и охотхозяйств — 4,6%, пасечники — 2,6%, геологи — 1,5%, кочегары — 1,3% и шахтеры — 0,4%. Лица перечисленных профессий составляют в Приморском крае группу повышенного риска заражения.

Однако возможность заразиться хантавирусной инфекцией на эндемичной территории имеют не только профессиональные, но и все социальные слои населения. Так, по нашим данным, высокий процент заболевших ГЛПС составляли временно неработающие (14,3%), пенсионеры (13,8%), а также учащиеся (10,3%). Это связано с пребыванием данной категории лиц на эндемичной территории в лесной зоне при заготовке дикоросов, на личных пасеках и дачных участках, при прохождении полевой практики и отдыхе в оздоровительных лагерях.

Характерно, что больше половины ( $54,3 \pm 2,2\%$ ) заболевших ГЛПС с 1986 по 1995 г. составили лица, профессиональная деятельность которых была связана с пребыванием и работой в сельскохозяйственных и лесных очагах хантавирусной инфекции и в  $12,6 \pm 1,4\%$  случаев — с кратковременным посещением леса во время отдыха, рыбалки, сбора дикоросов. В то же время в последнее десятилетие (1996—2006) в силу сложившихся социально-экономических условий (широкое оснащение населения личным автотранспортом, частые выезды на природу, сокращение объектов сельского хозяйства) участились случаи ГЛПС ( $44,1 \pm 2,1\%$ ) после кратковременного отдыха в лесу или сбора дикоросов, в то время как доля случаев, связанных с профессиональной деятельностью, достоверно снизилась (до  $15,4 \pm 1,6\%$ ).

Среди проанализированных случаев достоверно чаще встречались мужчины —  $90,4 \pm 1,3\%$ , доля женщин составила только  $9,6 \pm 1,3\%$ . Основную группу среди заболевших составили лица в возрасте 15—50 лет (85,8%), дети до 14 лет болели редко (1,5%), как и люди старше 71 года (0,2%). Достоверных различий в половом и возрастном составе пациентов, вошедших в разные группы, выявлено не было.

При анализе географического распространения заболеваемости было отмечено, что наибольшее число случаев ГЛПС (85,9%) и летальных исходов (83,3%) было выявлено среди жителей территорий, отнесенных к зонам высокого и среднего риска заражения [2].

Общепризнанный в настоящее время воздушно-пылевой путь заражения хантавирусом человека подтверждается многочисленными эпидемиологическими наблюдениями. Реализации этого пути заражения обычно предшествует выполнение в очагах инфекции работы, связанной с пылеобразованием. Исследования показали, что, как правило, заражение людей хантавирусами происходит при выполнении определенных видов работ: сбор дикоросов, работа в зерно- и овощехранилищах, уход за сельскохозяйственными животными, строительство объектов в лесной зоне, перевозка сена и фуража, геологические изыскания, во время полевых работ и лагерных сборов военнослужащих на эндемичных территориях в местах обитания и концентрации грызунов — носителей хантавируса [2, 3, 6—8, 15]. Значительную долю

среди заболевших геморрагической лихорадкой с почечным синдромом составляют лица, кратковременно посещающие очаговую территорию. Так, по данным Е.А. Ткаченко и др. [6], заболевания во время вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом развились среди лиц, занятых уходом за скотом, разбором и перевозом сена и соломы, оставивавшихся на отдых у стогов сена (т.е. деятельность которых не исключала пылеобразование различной интенсивности). Однако данных о влиянии условий выполняемой работы и ее продолжительности на тяжесть клинического течения и исход заболевания авторы не приводили.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что длительное нахождение лиц перед заболеванием в природных очагах инфекции и работа, связанная с повышенным пылеобразованием, как правило, являются причиной развития более тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной серотипами Хантаан и Амур. Такие условия, по всей видимости, не только увеличивают частоту возможного контакта с возбудителем, но и могут способствовать получению значительной дозы хантавируса, попадающей в организм человека при вдыхании пыли, контаминированной выделениями грызунов. При этом на фоне одинакового уровня тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом и показателя летальности у работающих на открытой местности процент легких форм заболевания как косвенный показатель ее тяжести был достоверно выше, чем у тех, кто работал в закрытых помещениях. Ранее было показано, что среди жителей городского очага при ГЛПС, ассоциированной с вирусом Сеул, тяжелые формы инфекции наблюдались у лиц, работа которых была связана с частым пребыванием в подвальных помещениях или с уборкой жилых и рабочих помещений, где отмечалось присутствие серых крыс — носителей вируса Сеул [4].

Тяжелая форма ГЛПС среди анализируемых нами случаев наблюдалась у 25,3% заболевших даже после однократного кратковременного пребывания в природном очаге. Как правило, такие больные указывали на присутствие грызунов в местах заражения. Не исключено, что в подобных случаях заболевшие могли случайно оказаться в местах концентрации инфицированных хантавирусом грызунов. Необходимо отметить, что летальных случаев среди этой группы лиц мы не наблюдали.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о влиянии сроков пребывания в очагах хантавирусной инфекции и характера выполняемых работ на тяжесть течения и исход геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Поэтому важно при сборе эпидемиологического анамнеза не только иметь сведения о месте, где мог заразиться пациент, но и знать условия, при которых могло произойти инфицирование.

## Литература

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. — Владивосток : Примполиграфкомбинат, 2006.
2. Кулагин С.М., Федорова Н.И., Кетиладзе Е.С. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1967. — № 10. — С. 124–127.
3. Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения / Хотько Н.И., Матусевич Л.Е., Добло А.Д. и др. — Омск : Изд-во ОГМА, 1998.
4. Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Подогова Л.М. и др. // Вopr. вирусол. — 1999. — № 5. — С. 213–217.
5. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2006. — № 3. — С. 74–77.
6. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — Т. 23, № 4. — С.28–34.
7. Armstrong L.R., Zaki S.R., Goldoft M.J. et al. // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 172. — P. 1166.
8. Clement J. P. // Antiviral Res. — 2003. — Vol. 57. — No. 1–2. — P. 121–127.
9. Desmyter J., LeDuc J., Johnson K. et al. // Lancet — 1983. — P. 1445–1448.
10. Hjelle B., Glass G.E. // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181. — P. 1569–1573.
11. Lee H.W., Johnson K.M. // J. Infect. Dis. — 1982. — Vol. 146. — P. 645–651.
12. Luo Z., Liu Y.F. // Proceedings of Int. Symp. on Hemorrhagic Fever with renal syndrome. — Hubei (China), 1988. — P. 34.
13. Mc Caughey C., Hart C.A. // S. Med. Microbiol. — 2000. — Vol. 49. — P. 587–599.
14. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M. et al. // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, No. 1. — P. 217–221.
15. Schmaljohn C., Hjelle B. // Emerging Infect. Dis. — 1997. — Vol. 3, No. 2. — P. 95–104.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF INFECTION BY HANTAVIRUSES

O.V. Iunihina, G.G. Kompanets, R.A. Slonova  
Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

**Summary** — The retrospective epidemiological analysis of 530 case records of patients with the hemorrhagic fever with nephritic syndrome for 1986–2006 from the reservoirs of circulation of viruses Hantaan and Amur is done. The received data show, that severity of an infection depends on duration and conditions of contact with pathogen. The work in conditions of high dusty or long stay in a wood result in more severe hantavirus infection. The estimation of the occupation of patients and conditions of infection has allowed allocating the group of the increased risk of Hantavirus infection in Primorsky Krai.

**Key words:** the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, conditions of contact with pathogen, severity.