

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСКРЕТИРУЕМЫХ С МОЧОЙ АНТИТЕЛ В СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ



Т.К. Дзагурова¹, Р.Т. Мурзабаева², Ф.Г. Кутлугужина³, В.Г. Морозов⁴,
Э.В. Вольных⁵, С.С. Курашова¹, М.В. Баловнева¹, П.Е. Ткаченко⁶,
А.А. Ишмухаметов^{1,6}, А.В. Белякова¹, Е.А. Ткаченко¹

¹ ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ России, г. Уфа, Россия

³ ГБУЗ Республиканская клиническая больница, г. Уфа, Россия

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

⁵ ГБУЗ СО Новокуйбышевская центральная городская больница, г. Новокуйбышевск, Самарская область, Россия

⁶ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — инфекционное заболевание зоонозной природы, распространенное на евроазиатском континенте, в России занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. Возбудителями ГЛПС являются хантавирусы, которые согласно современной таксономии, в составе семейства *Hantaviridae* входят в отряд *Bunyavirales*. Подавляющее большинство случаев ГЛПС в России, около 98%, ассоциировано с вирусом Пуумала. Ранняя специфическая диагностика этого заболевания, характеризующегося широким спектром клинических проявлений, является решающим условием своевременной патогенетической терапии. Цель исследования — уточнение диагностической значимости выявления специфических антител к хантавирусам в моче у больных с подозрением на ГЛПС. **Материалы и методы.** На присутствие специфических антител к хантавирусам исследовали сыворотки крови и пробы мочи, собранные с двухдневным интервалом от 68 больных с подозрением на ГЛПС (клиническая инфекционная больница № 4 г. Уфы), а также от 15 реконвалесцентов после ГЛПС через 1, 2, 3 и 6 месяцев с начала заболевания. Кроме того, были исследованы забранные в различные сроки от начала болезни сыворотки крови и пробы мочи от 53 больных с диагнозом ГЛПС? (стационары Москвы, Московской и Самарской областей). Хантавирусные антитела определяли непрямой методом иммунофлюоресценции. **Результаты и обсуждение.** Хантавирусные антитела помимо сывороток крови, выявляли в пробах мочи больных с подозрением на ГЛПС на 3, 4, 5 и 6 дни от начала заболевания в 85,7, 89,4, 93,1 и 100% случаев, соответственно. Наиболее высокое содержание антител в моче отмечали в период с 5 по 11 сутки, что соот-

Адрес для переписки:

Дзагурова Тамара Казбековна
108819, Россия, Москва, пос. Московский, п. Института полиомиелита, д/д. 8, корп. 1, ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита).
Тел.: 8 (495) 841-90-94. Факс: 8 (495) 841-93-21.
E-mail: centrjpls@yandex.ru

Contacts:

Tamara K. Dzagurova
108819, Russian Federation, Moscow, Settlement "Moskovskiy",
Village of Institute of Poliomyelitis, Premises 8, build. 1, Chumakov
Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-
and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute
of Poliomyelitis).
Phone: +7 (495) 841-90-94. Fax: +7 (495) 841-93-21.
E-mail: centrjpls@yandex.ru

Для цитирования:

Дзагурова Т.К., Мурзабаева Р.Т., Кутлугужина Ф.Г., Морозов В.Г.,
Вольных Э.В., Курашова С.С., Баловнева М.В., Ткаченко П.Е.,
Ишмухаметов А.А., Белякова А.В., Ткаченко Е.А. Значение экскретируемых
с мочой антител в специфической диагностике геморрагической
лихорадки с почечным синдромом // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12,
№ 3. С. 527–534. doi: 10.15789/2220-7619-UEA-1822

Citation:

Dzagurova T.K., Murzabaeva R.T., Kutluguzhina F.G., Morozov V.G., Volnyh E.V.,
Kurashova S.S., Balovneva M.V., Tkachenko P.E., Ishmukhametov A.A.,
Belyakova A.V., Tkachenko E.A. Urine excreted antibodies significance
in the hemorrhagic fever with renal syndrome specific diagnosis // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3,
pp. 527–534. doi: 10.15789/2220-7619-UEA-1822

ветствует олигурическому периоду болезни. В реконвалесцентном периоде присутствие антител в моче отмечено спустя 1, 2 и 3 месяца от начала заболевания в 86,7, 46 и 20% случаев, соответственно. Через 6 месяцев от начала заболевания хантавирусных антител в моче не было обнаружено, что, вероятно, отражает процесс длительного восстановления функциональной способности почек. Умеренная положительная корреляционная зависимость количественного содержания антител в сыворотке крови и моче отмечена только в олигурическом периоде болезни. Обнаружение хантавирусных антител у лихорадящих больных с подозрением на ГЛПС одновременно в сыворотке крови и моче является достоверным диагностическим критерием острой хантавирусной инфекции. **Выводы.** Выявление хантавирусных антител одновременно в крови и моче лихорадящих больных позволяет осуществлять специфическую диагностику ГЛПС с первых дней госпитализации, не прибегая к исследованию парных сывороток крови. Ранняя диагностика, в свою очередь, позволяет своевременно назначать патогенетическую терапию и снижать частоту развития тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов при данной инфекции.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусная инфекция, непрямой метод иммунофлюоресценции, ранняя специфическая диагностика.

URINE EXCRETED ANTIBODIES SIGNIFICANCE IN THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME SPECIFIC DIAGNOSIS

Dzagurova T.K.^a, Murzabaeva R.T.^b, Kutluguzhina F.G.^c, Morozov V.G.^d, Volnyh E.V.^e, Kurashova S.S.^a, Balovneva M.V.^a, Tkachenko P.E.^f, Ishmukhametov A.A.^{a,f}, Belyakova A.V.^a, Tkachenko E.A.^a

^a Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences" (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation

^b Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russian Federation

^c Republic Clinical Diseases Hospital, Ufa, Russian Federation

^d Medical Company "Hepatolog", Samara, Russian Federation

^e Novokuibyshevsk Central City Hospital, Novokuibyshevsk, Samara Region, Russian Federation

^f Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral zoonosis. Being widespread in Eurasia, it holds a leading place in Russia among natural focal human diseases. The vast majority of HFRS cases in Russia, about 98%, are associated with Puumala virus. The disease is characterized by a wide range of clinical manifestations. Early specific diagnostics appears to be of a great importance for starting timely pathogenic therapy. The aim of the study was to clarify the diagnostic value of detecting hantavirus antibodies in the HFRS suspected patient urine. **Materials and methods.** Blood sera and urine samples from 68 patients at the Infectious Diseases Hospital in the city of Ufa, obtained with a 2-day interval, as well as urine and blood serum samples from 15 convalescents 1, 2, 3 and 6 months after disease onset were examined for hantavirus antibodies. 53 blood sera and urine samples from patients residing in Moscow, Moscow and Samara regions collected at different time points during the disease course were investigated in parallel. Antibodies were detected by the indirect immunofluorescence method. **Results.** On day 3, 4, 5 and 6 of disease, while specific antibodies were detected in the blood serum, antibodies in the urine were found in 85.7%, 89.4%, 93.1% and 100% of patients, respectively. The peak quantity of antibodies was excreted in the urine from days 5 to 11, which corresponds to the oliguric stage of the disease. In the convalescent period, antibodies were still detected in urine 1, 2 and 3 months afterwards in 86.7%, 46% and 20% of cases, respectively, but not detected 6 months later, which probably reflects the process of long-term restoration of the kidneys function. A moderate positive correlation between specific antibodies in serum and urine was observed only in the oliguric period of the disease. **Conclusions.** Detection of hantavirus antibodies simultaneously in blood serum and urine of febrile patients instead of paired blood sera allows to conduct HFRS diagnostics within the very first days of hospitalization and prevent severe complications due to timely pathogenic therapy.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, hantaviruses, indirect fluorescent antibody assay, early specific diagnosis.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — зоонозное заболевание вирусной природы, широко распространенное в ряде стран Евразии, в России занимает ведущее место среди всех природноочаговых болезней человека.

Возбудители ГЛПС — хантавирусы, в соответствии с современной классификацией,

в составе семейства *Hantaviridae* входят в отряд *Bunyavirales*.

Около 98% случаев ГЛПС, официально зарегистрированных в Российской Федерации, вызывает вирус Пуумала. Остальные 2% случаев этиологически обусловлены вирусами Хантаан, Амур, Сеул и двумя подтипами Куркино и Сочи вируса Добрава/Белград [4, 16]. Многообразие клинических проявлений, встречающихся в дебюте болезни также при целом ряде дру-

гих заболеваний, определяет высокую значимость специфической диагностики ГЛПС. Иммунологические методы являются основными в специфической лабораторной диагностике ГЛПС. Использование молекулярных методов (ПЦР) ограничивается коротким периодом времени, невысоким количественным содержанием вирусной РНК в крови и низкой чувствительностью тест-систем.

Непрямой метод флюоресцирующих антител (МФА) оказался определяющим в открытии возбудителей ГЛПС [15] и одним из первых методов, разработанных для иммунологической диагностики хантавирусных инфекций [1, 6].

К настоящему времени в арсенале диагностических препаратов для серодиагностики хантавирусных инфекций (выявление специфических иммуноглобулинов классов М, G и А) существует большое разнообразие методов иммуноферментного анализа (ИФА), основанных на рекомбинантных антигенах, полученных в различных экспрессионных системах [8, 10, 11, 13, 18]. Разработаны диагностические тест-системы, основанные на методах иммунохроматографии и иммуноблоттинга [7, 12]. Диагностическую значимость для серодиагностики ГЛПС имеет выявление в ранней стадии заболевания специфических IgM-антител, которые в большинстве случаев не определяются через 2–3 месяца после окончания острой фазы заболевания. Вместе с тем, в некоторых случаях продуцирование IgM-антител продолжается и до 2-х лет после острой фазы болезни. Дополнительные проблемы метода ИФА обусловлены неспецифическими реакциями, проявляющимися в виде ложноположительных или ложноотрицательных результатов [9]. В то же время непрямой метод иммунофлюоресценции для выявления антител к хантавирусам остается по-прежнему наиболее специфичным, уступая в этом отношении лишь реакции нейтрализации вируса [9].

Цель исследования — уточнение диагностической значимости выявления специфических антител к хантавирусам в моче у больных с подозрением на ГЛПС.

Материалы и методы

Для определения сроков появления и исчезновения антител к хантавирусам в моче больных ГЛПС были собраны 293 пробы мочи от 68 пациентов, поступивших в ГБУЗ Республиканскую клиническую инфекционную больницу № 4 г. Уфы. От каждого больного собирали от 3 до 6 проб мочи при поступлении и далее с 2-дневным интервалом до выписки из стационара. Помимо материала от больных, были исследованы сыворотки крови и пробы мочи, взя-

тые через 1, 2, 3, 6 месяцев от начала заболевания от 15 реконвалесцентов ГЛПС тоже из г. Уфа. Кроме того, были исследованы сыворотки крови от 53 больных ГЛПС из стационаров Москвы, Московской и Самарской областей, главным образом с целью серотипирования антител для установления видовой принадлежности хантавируса — возбудителя ГЛПС, и пробы мочи, взятые (параллельно с сыворотками крови) в различные сроки от начала болезни.

Исследования на присутствие антихантавирусных антител (суммарно IgM и IgG) проводили методом МФА с использованием поливалентного «Диагностикума ГЛПС» («Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом культуральный, поливалентный для непрямого метода иммунофлюоресценции» производства ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН») по инструкции производителя. Для серотипирования антител использовали культуральные моновалентные антигенные препараты, приготовленные на основе вирусов Пуумала и Добrava/Белград. Мочу для исследования в МФА предварительно концентрировали в 10 раз. Для этого 1 мл мочи центрифугировали 15 мин при 8000 об/мин, после чего верхние 900 мкл аккуратно удаляли и оставшиеся 100 мкл ресуспендировали. Сконцентрированный образец мочи исследовали в двукратных разведениях, начиная с исходного. Значения количественных данных выражали в виде средних величин \pm стандартное отклонение. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0 (San Diego, CA 92108). Для оценки взаимосвязи величин титра антител в сыворотке крови и моче определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена — r_s . В зависимости от знака (+) или (–) корреляцию оценивали как прямую или обратную соответственно. Силу взаимосвязи определяли по величине коэффициента r_s . Сила взаимосвязи при $r_s < 0,19$ — очень слабая, $r_s = 0,2–0,29$ — слабая; $r_s = 0,3–0,49$ — умеренная.

Результаты и обсуждение

В результате серологического типирования антител в сыворотках крови больных ГЛПС было установлено, что все исследованные нами случаи ГЛПС были вызваны вирусом Пуумала.

Для определения динамики титра антител в моче проанализировано 345 проб мочи, взятых от 110 больных с 3 по 30 день болезни, в том числе 293 пробы мочи, взятых в динамике от 68 больных (инфекционная больница № 4 г. Уфы). На 3, 4 и 5 день болезни антитела в моче определили у 85,7, 89,4 и 93,1% больных соответственно. С 6 дня болезни антитела в моче определя-

Таблица 1 Динамика выявления хантавирусных антител в моче больных ГЛПС

Table 1. Dynamics of urine hantavirus-specific antibodies in HFRS patients

День болезни Day after disease onset		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12–15	16–20	21–25	26–30
Обследовано проб Samples examined		7	19	29	20	31	24	29	26	22	64	40	22	26
АТ* Ab*	абс. abs.	6	17	27	20	31	24	29	26	21	64	39	22	24
	%	86	89	93	100	100	100	100	100	96	100	97,5	100	92,3

Примечание. АТ — количество проб с хантавирусными антителами.

Note. Ab — number of samples positive for hantavirus antibodies.

лись у 100% обследованных больных. За период пребывания в стационаре антитела в моче перестали обнаруживаться на 11 день болезни у 1 из 22, на 20 день — у 1 из 40 и у 2 из 26 пациентов на 30-й день болезни (табл. 1).

Ранее было показано, что с использованием «Диагностикума ГЛПС» специфические антитела в моче больных ГЛПС, сконцентрированной в 10 раз, обнаруживались в 88,9% случаев с 3 по 21 день от начала лихорадки [5].

В данном исследовании детальный анализ динамики антихантавирусных антител в моче больных ГЛПС показал, что с 6 по 11 день с начала заболевания антитела определялись у 100% больных, а с 12 по 30 день, практически до выписки из стационара, — у 98% больных (табл. 1, рис. 1).

Для определения длительности периода экскреции антител с мочой исследовали пробы мочи, взятые от 15 реконвалесцентов через 1, 2,

3 и 6 месяцев от начала заболевания. На фоне незначительного снижения титра антител в крови, присутствие антител в моче выявлено у 13 пациентов (86,7%) через 1 месяц, у 7 пациентов (46,7%) через 2 месяца и у 3 пациентов (20%) через 3 месяца. Как видно из табл. 2, присутствие антител в моче реконвалесцентов ГЛПС к 6-му месяцу от начала заболевания не было установлено.

С целью определения количественного содержания антител, экскретируемых с мочой, были исследованы методом титрования 345 проб мочи от 83 пациентов. Наиболее высокое содержание выделяемых с мочой специфических иммуноглобулинов отмечали с 5 по 11 сутки от начала лихорадки (рис. 2), что соответствует олигурическому периоду болезни.

Для уточнения зависимости количества выделяемых с мочой антител от титра антител, циркулирующих в крови пациентов, были па-

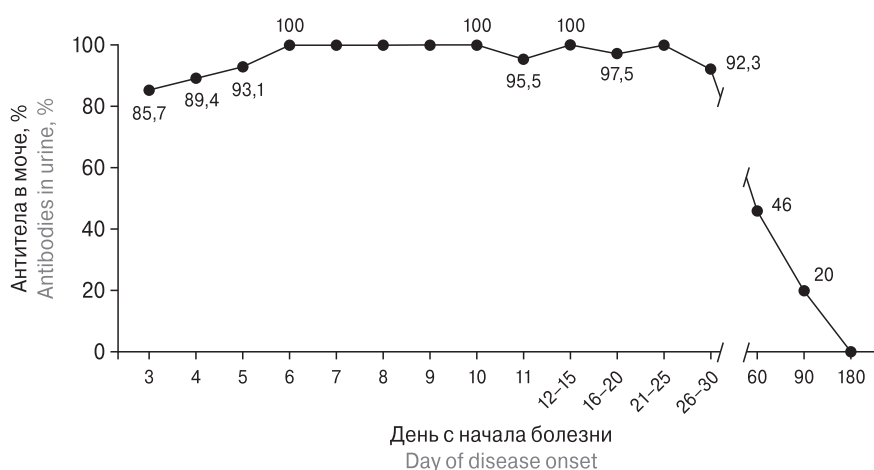
**Рисунок 1.** Выявление антител к хантавирусам в моче больных и реконвалесцентов ГЛПС

Figure 1. Hantavirus antibodies detection in the urine of HFRS patients and convalescents

Примечание. Во временном промежутке 12–15, 16–20, 21–25, 26–30 процент проб мочи, содержащих антихантавирусные антитела, подсчитан относительно числа проб, взятых от больных в этом периоде болезни.

Note. In the time interval 12–15, 16–20, 21–25, 26–30, the percentage of urine samples containing anti-hantavirus antibodies is calculated relative to the number of samples taken from patients in this period of the disease.

Таблица 2 Выявление специфических антител в крови и моче реконвалесцентов ГЛПС

Table 2. Hantavirus antibodies detection in the blood and urine of HFRS convalescents

№ пациента Patient's no.	Титр антител (МФА) Antibody titer (IFA)							
	1 месяц 1 month		2 месяца 2 months		3 месяца 3 months		6 месяцев 6 months	
	кровь blood	моча urine	кровь blood	моча urine	кровь blood	моча urine	кровь blood	моча urine
2	32 000	8	32 000	4	32 000	0	32 000	0
6	32 000	2	32 000	4	32 000	1	32 000	0
7	16 000	2	16 000	1	16 000	2	16 000	0
12	64 000	4	32 000	0	32 000	0	н/и n/i	н/и n/i
14	32 000	4	32 000	0	32 000	0	н/и n/i	н/и n/i
19	64 000	16	64 000	0	64 000	0	н/и n/i	н/и n/i
20	32 000	4	64 000	0	64 000	0	64 000	0
23	64 000	4	64 000	8	32 000	0	32 000	0
26	64 000	0	64 000	0	1024	0	1024	0
28	128 000	2	32 000	2	32 000	2	32 000	0
30	64 000	8	64 000	0	64 000	0	н/и n/i	н/и n/i
33	64 000	4	32 000	4	32 000	0	32 000	0
45	128 000	0	32 000	0	32 000	0	н/и n/i	н/и n/i
46	32 000	2	16 000	2	16 000	0	н/и n/i	н/и n/i
58	128 000	4	64 000	0	32 000	0	н/и n/i	н/и n/i
АТ в моче Ab in urine	13/15 (86,7%)		7/15 (46,7%)		3/15 (20%)		0	

Примечание: н/и — не исследовали.

Note. n/i — not investigated.

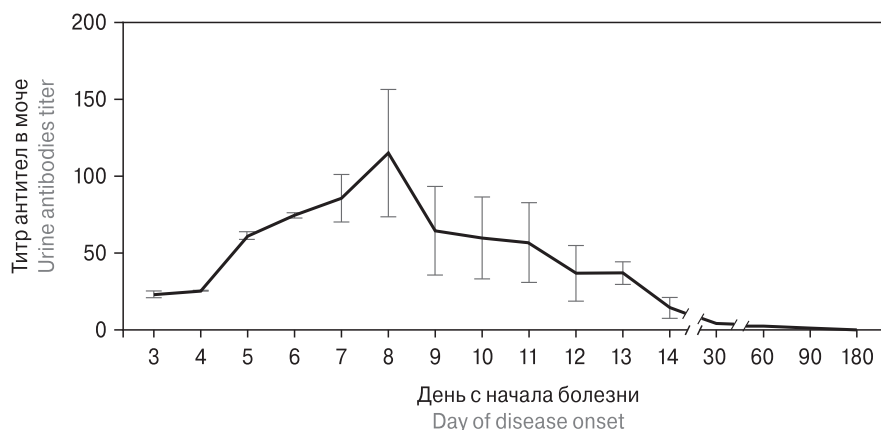
**Рисунок 2. Зависимость количества экскретируемых с мочой антител от времени, прошедшего с начала заболевания**

Figure 2. Dependence of the urine excreted antibodies on the disease onset

Примечание. Градация на оси абсцисс имеет условный характер.

Note. The gradation on the X-axis has conditional character.

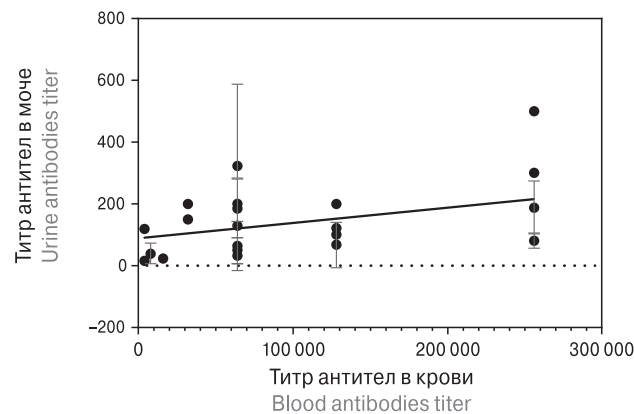


Рисунок 3. Корреляционная зависимость количественного содержания антител, выявленных в сыворотке крови и моче (n = 46) с 5 по 12 сутки (олигурический период болезни)

Figure 3. Correlation of the antibodies quantity detected in the blood serum and urine (n = 46) during the disease oliguric period (from 5 to 12 days)

параллельно обследованы пробы мочи и крови, взятые в один день. Показано, что в олигурическом периоде болезни имеет место умеренная прямая положительная корреляционная зависимость ($r_s = 0,4$) количественного содержания антител в сыворотке крови и моче (рис. 3). Вероятно, это объясняется тем, что в этот период болезни степень повреждения эндотелия почечных капилляров максимально выражена и количество выделяемых с мочой антител, в большинстве случаев, пропорционально их содержанию в крови. В то же время выявлена незначительная отрицательная корреляционная зависимость ($r_s = -0,2$) количественного содержания антител, обнаруженных в сыворотке крови и моче, собранных в интервале с 11 по 28 день болезни. В этом временном интервале степень повреждения капилляров, а также функциональная способность почек имеют широкий диапазон индивидуальных различий. Так, в отдельных случаях даже при невысоких титрах антител в крови их экскреция с мочой была значительной (сильное повреждение капилляров) и наоборот, незначительное количественное содержание антител в моче наблюдалось при их высоких титрах в крови (незначительное повреждение капилляров и менее выраженное нарушение функции почек), что характерно для периода реконвалесценции.

Для серологической диагностики инфекционных заболеваний, в том числе ГЛПС, в настоящее время широко используются иммуноферментные тест-системы. В то же время для хантавирусных инфекций по-прежнему высокоактуальным остается применение непрямого метода иммунофлюоресценции. Диагностическая значимость этого метода обусловлена его высокой специфичностью [9, 14] и простотой исполнения. Специфические

антитела к хантавирусам — возбудителям ГЛПС, очевидно, сохраняются пожизненно [3, 9]. В этой связи диагностическую значимость имеет 4-кратное нарастание титров антител в парных сыворотках крови, взятых с 2–4-дневным интервалом. Это касается как определения антител в МФА (суммарно IgM и IgG), так и антител классов IgG и IgM, выявляемых иммуноферментными методами. Ввиду того, что к 6–8 дню болезни титры антител к хантавирусам, выявляемых МФА, у большинства пациентов выходят на плато [2], при взятии первой сыворотки крови после 6 дня болезни последующее нарастание титра антител может отсутствовать. В этом случае надежным критерием острого периода хантавирусной инфекции является обнаружение антихантавирусных антител одновременно в крови и моче.

В результате настоящего исследования уточнены сроки выявления антител в моче больных ГЛПС как в остром периоде, так в периоды ранней и поздней реконвалесценции. Установлено, что в периоде реконвалесценции выделение антител с мочой продолжалось через 1, 2 и 3 месяца от начала заболевания в 86,7, 46 и 20% случаев соответственно, и лишь через 6 месяцев ни у одного из обследованных больных антитела в моче не удалось обнаружить. Вероятно, эта закономерность отражает процесс длительного восстановления функциональной способности почек. Как известно, в моче в норме присутствуют лишь следы IgG. Обнаружение специфических антител в моче больных ГЛПС свидетельствует о повышении уровня IgG, что указывает на неизбирательную гломерулопатию или смешанную клубочково-канальцевую патологию [17]. 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 иссле-

дованию антител в парных сыворотках крови. Ранняя диагностика ГЛПС позволяет своевременно назначать патогенетическую терапию и определять тактику ведения пациентов, что в значительной степени предупреждает развитие тяжелых осложнений и снижает летальность при этой тяжелой инфекции.

Список литературы/References

1. Дзагурова Т.К., Лещинская Е.В., Ткаченко Е.А., Мясников Ю.А., Загидуллин И.М. Серологическое обследование больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Европейской части СССР // Вопросы вирусологии. 1983. № 6. С. 676–680. [Dzagurova T.K., Leshchinskaya E.V., Tkachenko E.A., Miasnikov Yu.A., Zagidullin I.M. Serological investigation of hemorrhagic fever with renal syndrome patients in the European part of the USSR. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 1983, no. 6, pp. 676–680. (In Russ.)]
2. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Петров В.А. Эффективность применения культуральных антигенов для серодиагностики ГЛПС с помощью метода иммунофлюоресценции // Вопросы вирусологии. 1988. № 1. С. 71–75. [Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Petrov V.A. The effectiveness of culture antigens for HFRS serodiagnostics by means of the immunofluorescence method. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 1988, no. 1, pp. 71–75. (In Russ.)]
3. Мясников Ю.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Резапкин Г.В., Савельева Р.А., Степаненко А.Г., Нургалева Р.Г., Игнатов В.Я. О сроках сохранения антител у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом в европейских очагах инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1986. № 6. С. 78–80. [Myasnikov Yu.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Rezapkin G.V., Savelyeva R.A., Stepanenko A.G., Nurgaleeva R.G., Ignatov V.Ya. On the time of preservation of the antibody in convalescents after hemorrhagic fever with the renal syndrome in European foci of infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1986, no. 6, pp. 78–80. (In Russ.)]
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Infectious morbidity in the Russian Federation]. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistics-materials>
5. Шутов А.М., Потрашкова К.И., Прокаева П.К., Лесников И.Р. Диагностическое значение определения в моче антител к вирусу геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Терапевтический архив. 1996. Т. 68, № 11. С. 35–37. [Shutov A.M., Potrashkova K.I., Prokaeva P.K., Lesnikov I.R. Diagnostic value of antibodies determination in the urine of hemorrhagic fever with renal syndrome patients. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 1996, vol. 68, no. 11, pp. 35–37. (In Russ.)]
6. Brummer-Korvenkontio M., Vaheri A., Hovi T., Bonsdorff C.H., Vuorimies J., Manni T., Penttinen K., Oker-Blom N., Lähdevirta J. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J. Infect. Dis.*, 1980, no. 41, pp. 131–134. doi: 10.1093/infdis/141.2.131
7. Ivanov A., Vapalahti O., Lankinen H., Tkachenko E., Vaheri A., Niklasson B., Lundkvist Å. Biotin-labeled antigen: a novel approach for detection of Puumala virus-specific IgM. *J. Virol. Methods*, 1996, no. 62, pp. 87–92. doi: 10.1016/0166-0934(96)02090-3
8. Hujakka H., Koistinen V., Eerikainen P., Kuronen I., Laatikainen A., Kauppinen J., Vaheri A., Vapalahti O., Närvänen A. Comparison of a new immunochromatographic rapid test with a commercial EIA for the detection of Puumala virus specific IgM antibodies. *J. Clin. Virol.*, 2001, no. 23, pp. 79–85. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00191-3
9. Kruger D.H., Figueiredo L.T.M., Song J.-W., Klempa B. Hantaviruses — globally emerging pathogens. *J. Clin. Virol.*, 2014, no. 64, pp. 128–136. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.033
10. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.*, 1978, vol. 137, no. 3, pp. 298–308. doi: 10.1093/infdis/137.3.298
11. Meisel H., Wolbert A., Razanskiene A., Marg A., Kazaks A., Sasnauskas K., Pauli G., Ulrich R., Krüger D.H. Development of novel immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM enzyme immunoassays based on recombinant Puumala and Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, no. 3, pp. 1349–1357. doi: 10.1128/0142-861X.00208-06
12. Schmaljohn C.S., Chu Y.K., Schmaljohn A.L., Dalrymple J.M. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by Baculovirus and vaccinia virus recombinants. *J. Virol.*, 1990, vol. 64, no. 7, pp. 3162–3170. doi: 10.1128/JVI.64.7.3162-3170.1990
13. Schubert J., Tollmann F., Weissbrich B. Evaluation of a pan-reactive hantavirus enzyme immunoassay and of a hantavirus immunoblot for the diagnosis of nephropathia epidemica. *J. Clin. Virol.*, 2001, no. 21, pp. 63–74. doi: 10.1016/s1386-6532(00)00187-6
14. Sjolander K.B., Elgh F., Kallio-Kokko H., Vapalahti O., Häggglund M., Palmcrantz V., Juto P., Vaheri A., Niklasson B., Lundkvist Å. Evaluation of serological methods for diagnosis of Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica). *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 2, pp. 3264–3268. doi: 10.1128/JCM.35.12.3264-3268.1997
15. Sonnenberg K., Stoecker W., Lundkvist Å., Vaheri A., Vapalahti O., Chan P.K., Feldmann H., Dick D., Schmidt-Chanasit J., Padula P., Vial P.A., Panculescu-Gatej R., Ceianu C., Heyman P., Avšič-Županc T., Niedrig M. Immunofluorescence assay for the simultaneous detection of antibodies against clinically important old and new world hantaviruses. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2013, vol. 7, no. 4: e2157. doi: 10.1371/journal.pntd.0002157
16. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Russia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 2325–2328. doi: 10.3201/eid2512.181649

17. Waller K.V., Ward K.M., Mahan J.D., Wismatt D.K. Current concepts in proteinuria. *Clin. Chem.*, 1989, vol. 35, no. 5, pp. 755–765.
18. Zoller L.G., Yang S., Got P., Darai G. A novel mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant proteins for sensitive and specific diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 5, pp. 1194–1199. doi: 10.1128/JCM.31.5.1194-1199.1993

Авторы:

Дзагурова Т.К., д.м.н., зав. лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Мурзабаева Р.Т., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия;

Кутлугужина Ф.Г., зав. диагностическим отделением ГБУЗ Республиканская клиническая больница, г. Уфа, Россия;

Морозов В.Г., д.м.н., профессор, директор ООО Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Россия;

Вольных Э.В., зав. инфекционным отделением ГБУЗ СО Новокуйбышевская центральная городская больница, г. Новокуйбышевск, Самарская область, Россия;

Курашова С.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Баловнева М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Ткаченко П.Е., к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

Ишмухаметов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия; руководитель кафедры организации и технологии иммунобиологических препаратов ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

Белякова А.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Ткаченко Е.А., д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия.

Authors:

Dzagurova T.K., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Murzabaeva R.T., PhD, MD (Medicine), Professor, Infectious Disease Department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

Kutluguzhina F.G., Head of the Diagnostic Department, Republic Clinical Diseases Hospital, Ufa, Russian Federation;

Morozov V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Medical Company “Hepatolog”, Samara, Russian Federation;

Volnyh E.V., Head of the Infectious Diseases Department, Novokuibyshevsk Central City Hospital, Novokuibyshevsk, Samara Region, Russian Federation;

Kurashova S.S., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Balovneva M.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Tkachenko P.E., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Ishmukhametov A.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, General Director, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Organization and Research of Immunobiological Technologies, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Belyakova A.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Tkachenko E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Scientific Supervisor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation.