

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

Т.К. Дзагурова<sup>1</sup>,

Р.Т. Мурзабаева<sup>2</sup>,

Ф.Г. Кутлугужина<sup>2</sup>,

В.Г. Морозов<sup>3</sup>,

Э.В. Вольных<sup>4</sup>,

С.С. Курашова<sup>1</sup>,

М.В. Баловнева<sup>1</sup>,

П.Е. Ткаченко<sup>5</sup>,

А.А. Ишмухаметов<sup>1,5</sup>,

А.В. Белякова<sup>1</sup>,

Е.А. Ткаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, 108819

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ России, Уфа, 450008

<sup>3</sup>ООО Медицинская компания «Гепатолог», Самара, 443063

<sup>4</sup>ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница», Самарская обл., 446200

5ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

## **SIGNIFICANCE OF URINE EXCRETED ANTIBODIES IN SPECIFIC DIAGNOSTICS OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Dzagurova T.K.<sup>a</sup>,

Murzabaeva R.T.<sup>b</sup>,

Kutluguzhina F.G.<sup>c</sup>,

Morozov V.G.<sup>d</sup>,

Volnyh E.V.<sup>e</sup>,

Kurashova S.S.<sup>a</sup>,

Balovneva M.V.<sup>a</sup>,

Tkachenko P.E.<sup>f</sup>,

Ishmukhametov A.A.<sup>a,f</sup>,

Belyakova A.V.<sup>a</sup>,

Tkachenko E.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> FSASI "Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences" (Institute of Poliomyelitis), Moscow, 108819

<sup>b</sup> FGBOU VO Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, 450006

<sup>c</sup> GBUZ "Republic Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4", Ufa, 450015

<sup>d</sup>LC Medical Company "Hepatolog", Samara, 443063

<sup>e</sup>GBUZ SO "Novokuibyshevsk central city hospital", Samara region, 446200

<sup>f</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991

## 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 сыворотки крови и пробы мочи, собранные с 2-х дневным 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 г. Москвы, Московской и Самарской областей). Хантавирусные антитела определяли непрямым 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 соответствует 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 (ГЛПС), хантавирусная инфекция, непрямой метод иммунофлюоресценции, ранняя специфическая диагностика.

## 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 word:** hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Hantaviruses, indirect fluorescent antibody assay, early specific diagnosis.

1 **Введение**

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

6 Возбудители ГЛПС – хантавирусы, в соответствии с современной  
7 классификацией, в составе семейства *Hantaviridae* входят в отряд *Bunyavirales*.

8 Около 98% случаев ГЛПС, официально зарегистрированных в Российской  
9 Федерации, вызывает вирус Пуумала. Остальные 2 % случаев этиологически  
10 обусловлены вирусами Хантаан, Амур, Сеул и двумя подтипами Куркино и Сочи  
11 вируса Добрава/Белград [16,4]. Многообразие клинических проявлений,  
12 встречающихся в дебюте болезни также при целом ряде других заболеваний,  
13 определяет высокую значимость специфической диагностики ГЛПС.  
14 Иммунологические методы являются основными в специфической лабораторной  
15 диагностике ГЛПС. Использование молекулярных методов (ПЦР)  
16 ограничивается коротким периодом виремии, невысоким количественным  
17 содержанием вирусной РНК в крови и низкой чувствительностью тест-систем.

18 Непрямой метод флюоресцирующих антител (МФА) оказался  
19 определяющим в открытии возбудителей ГЛПС [11] и одним из первых методов,  
20 разработанных для иммунологической диагностики хантавирусных инфекций  
21 [2, 6].

22 К настоящему времени в арсенале диагностических препаратов для  
23 серодиагностики хантавирусных инфекций (выявление специфических  
24 иммуноглобулинов классов М, G и А) существует большое разнообразие  
25 методов иммуноферментного анализа (ИФА), основанных на рекомбинантных  
26 антигенах, полученных в различных экспрессионных системах [7,12,13,15,17].  
27 Разработаны диагностические тест-системы, основанные на методах  
28 иммунохроматографии и иммуноблота [8,14]. Диагностическую значимость для  
29 серодиагностики ГЛПС имеет выявление в ранней стадии заболевания

30 специфических IgM антител, которые в большинстве случаев не определяются  
31 через 2-3 месяца после окончания острой фазы заболевания. Вместе с тем, в  
32 некоторых случаях продуцирование IgM антител продолжается и до 2-х лет  
33 после острой фазы болезни. Дополнительные проблемы метода ИФА  
34 обусловлены неспецифическими реакциями, проявляющимися в виде ложно  
35 положительных или ложно отрицательных результатов [9]. В то же время,  
36 непрямой метод иммуофлюоресценции для выявления антител к хантавирусам  
37 остается по-прежнему наиболее специфичным, уступая в этом отношении лишь  
38 реакции нейтрализации вируса [9].

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

#### 41 **Материалы и методы**

42 Для определения сроков появления и исчезновения антител к  
43 хантавирусам в моче больных ГЛПС были собраны 293 пробы мочи от 68  
44 пациентов, поступивших в ГБУЗ Республиканскую клиническую инфекционную  
45 больницу № 4 г. Уфы. От каждого больного собирали от 3 до 6 проб мочи,  
46 взятых при поступлении и далее с 2-х дневным интервалом до выписки из  
47 стационара. Помимо материала от больных, были исследованы сыворотки крови  
48 и пробы мочи, взятые через 1, 2, 3, 6 месяцев от начала заболевания от 15  
49 реконвалесцентов ГЛПС тоже из г. Уфа. Кроме того, были исследованы  
50 сыворотки крови от 53 больных ГЛПС из стационаров г. Москвы, Московской и  
51 Самарской областей, главным образом, с целью серотипирования антител для  
52 установления видовой принадлежности хантавируса – возбудителя ГЛПС и  
53 пробы мочи, взятые (параллельно с сыворотками крови) в различные сроки от  
54 начала болезни.

55 Исследования на присутствие анти-хантавирусных антител (суммарно IgM  
56 и IgG) проводили методом МФА с использованием поливалентного  
57 «Диагностикума ГЛПС» («Диагностикум геморрагической лихорадки с

58 почечным синдромом культуральный, поливалентный для непрямого метода  
59 иммунофлюоресценции» производства ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова  
60 РАН») по инструкции производителя. Для серотипирования антител  
61 использовали культуральные моновалентные антигенные препараты,  
62 приготовленные на основе вирусов Пуумала и Добрава/Белград. Мочу для  
63 исследования в МФА<sub>5</sub> предварительно концентрировали в 10 раз. Для этого 1 мл  
64 мочи центрифугировали 15 мин при 8 000 об/мин, после чего верхние 900 мкл  
65 аккуратно удаляли и оставшиеся 100 мкл ресуспендировали.  
66 Сконцентрированный образец мочи исследовали в двукратных разведениях,  
67 начиная с исходного. Значения количественных данных выражали в виде  
68 средних величин  $\pm$  стандартное отклонение. Статистическую обработку данных  
69 проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0 (San  
70 Diego, CA 92108). Для оценки взаимосвязи величин титра антител в сыворотке  
71 крови и моче определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена –  $r_s$ . В  
72 зависимости от знака (+) или (-) корреляцию оценивали, как прямую или  
73 обратную, соответственно. Силу взаимосвязи определяли по величине  
74 коэффициента  $r_s$ . Сила взаимосвязи при  $r_s < 0,19$  – очень слабая,  $r_s = 0,2-0,29$  –  
75 слабая;  $r_s = 0,3-0,49$  – умеренная.

## 76 **Результаты и обсуждение**

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

80 Для определения динамики титра антител в моче проанализировано 345  
81 проб мочи, взятых от 110 больных с 3 по 30 день болезни, в том числе 293 пробы  
82 мочи, взятых в динамике от 68 больных (инфекционная больница № 4 г. Уфы).  
83 На 3, 4 и 5 день болезни антитела в моче определили у 85,7 %, 89,4 % и 93,1 %  
84 больных, соответственно. С 6 дня болезни антитела в моче определили у 100 %  
85 обследованных больных. За период пребывания в стационаре антитела в моче

86 перестали определяться на 11 день болезни у 1 из 22, на 20 день - у 1 из 40 и у 2-  
87 х из 26 пациентов на 30-й день болезни (табл.1).

88 ***Таблица 1 Выявление антител к хантавирусам в моче больных ГЛПС в***  
89 ***динамике***

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

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

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

99 Для определения длительности периода экскреции антител с мочой  
100 исследовали пробы мочи, взятые от 15 реконвалесцентов через 1,2,3 и 6 месяцев от  
101 начала заболевания. На фоне незначительного снижения титра антител в крови,  
102 присутствие антител в моче выявлено у 13-и пациентов (86,7 %) через 1 месяц, у 7  
103 пациентов (46,7 %) через 2 месяца и у 3 пациентов (20%) через 3 месяца. Как видно  
104 из таблицы 2, присутствие антител в моче реконвалесцентов ГЛПС к 6-му месяцу  
105 от начала заболевания не было установлено.

106 ***Таблица 2. Выявление специфических антител в крови и моче***  
107 ***реконвалесцентов ГЛПС***

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

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

115 Для уточнения зависимости количества выделяемых с мочой антител от  
116 титра антител циркулирующих в крови пациентов были параллельно  
117 обследованы пробы мочи и крови, взятые в один день (табл. 3). Показано, что  
118 в олигурическом периоде болезни имеет место умеренная прямая положительная  
119 корреляционная зависимость ( $r_s = 0,4$ ) количественного содержания антител в  
120 сыворотке крови и моче (рис.3). Вероятно, это объясняется тем, что в этот  
121 период болезни степень повреждения эндотелия почечных капилляров  
122 максимально выражена и количество выделяемых с мочой антител, в  
123 большинстве случаев, пропорционально их содержанию в крови. В то же время,  
124 выявлена незначимая отрицательная корреляционная зависимость ( $r_s = -0,2$ )  
125 количественного содержания антител, обнаруженных в сыворотке крови и моче,  
126 собранных в интервале с 11 по 28 день болезни. В этом временном интервале  
127 степень повреждения капилляров, а также функциональная способность почек,  
128 имеют широкий диапазон индивидуальных различий. Так, в отдельных случаях  
129 даже при невысоких титрах антител в крови их экскреция с мочой была  
130 значительной (сильное повреждение капилляров) и наоборот, незначительное  
131 количественное содержание антител в моче наблюдалось при их высоких титрах  
132 в крови (незначительное повреждение капилляров и менее выраженное  
133 нарушение функции почек), что характерно для периода реконвалесценции.

134

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

138

139 Для серологической диагностики инфекционных заболеваний, в том числе  
140 ГЛПС, в настоящее время широко используются иммуноферментные тест-

141 системы. В то же время для хантавирусных инфекций по-прежнему высоко  
142 актуальным остаётся применение непрямого метода иммунофлюоресценции.  
143 Диагностическая значимость этого метода обусловлена его высокой  
144 специфичностью [9,10] и простотой исполнения. Специфические антитела к  
145 хантавирусам-возбудителям ГЛПС, очевидно, сохраняются пожизненно [3,9]. В  
146 этой связи диагностическую значимость имеет 4-х кратное нарастание титров  
147 антител в парных сыворотках крови, взятых с 2-х – 4-х дневным интервалом. Это  
148 касается как определения антител в МФА (суммарно IgM и IgG), так и антител  
149 классов IgG и IgM, выявляемых иммуноферментными методами. Ввиду того,  
150 что к 6-8 дню болезни титры антител к хантавирусам, выявляемых МФА, у  
151 большинства пациентов выходят на плато [1], при взятии первой сыворотки  
152 крови после 6 дня болезни последующее нарастание титра антител может  
153 отсутствовать. В этом случае надежным критерием острого периода  
154 хантавирусной инфекции является обнаружение анти-хантавирусных антител  
155 одновременно в крови и моче.

156 В результате настоящего исследования уточнены сроки выявления антител  
157 в моче больных ГЛПС как в остром периоде, так в периоды ранней и поздней  
158 реконвалесценции. Установлено, что в периоде реконвалесценции выделение  
159 антител с мочой продолжалось через 1, 2 и 3 месяца от начала заболевания в 86,7  
160 %, 46 % и 20 % случаев соответственно, и лишь через 6 месяцев ни у одного из  
161 обследованного больного антитела в моче не удалось обнаружить. Вероятно,  
162 эта закономерность отражает процесс длительного восстановления  
163 функциональной способности почек. Как известно, в моче в норме присутствуют  
164 лишь следы IgG. Обнаружение специфических антител в моче больных ГЛПС  
165 свидетельствует о повышении уровня IgG, что указывает на неизбирательную  
166 гломерулопатию или смешанную клубочково-канальцевую патологию [18].  
167 Одновременное обнаружение хантавирусных антител в крови и моче  
168 лихорадящих больных с помощью «Диагностикума ГЛПС» является

169 достоверным диагностическим критерием острого периода хантавирусной  
170 инфекции, и позволяет установить специфический диагноз при поступлении в  
171 стационар на 3, 4, 5, 6 –10 день от начала заболевания в 85,7 % , 89,4 % , 93,1 % и  
172 100 % случаев, соответственно, не прибегая к исследованию антител в парных  
173 сыворотках крови. Ранняя диагностика ГЛПС позволяет своевременно назначать  
174 патогенетическую терапию и определять тактику ведения пациентов, что в  
175 значительной степени предупреждает развитие тяжелых осложнений и снижает  
176 летальность при этой тяжелой инфекции.

## РИСУНКИ

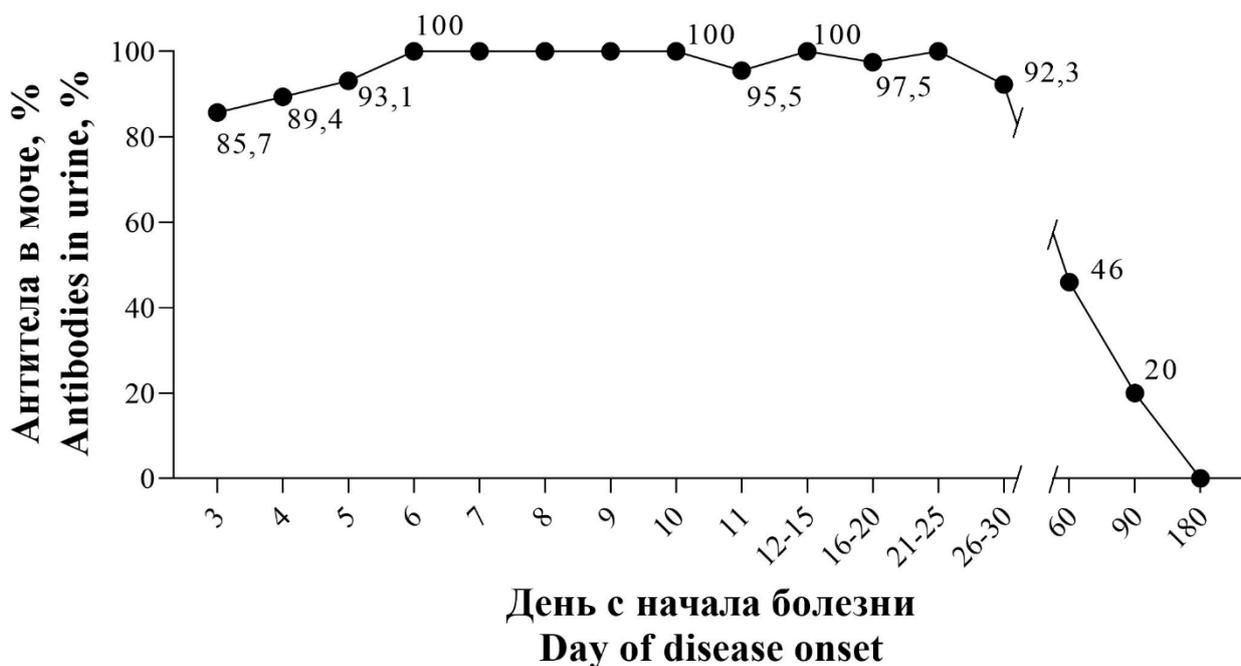
**Рисунок 1. Выявление антител к хантавирусам в моче больных и реконвалесцентов ГЛПС.**

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

Антитела в моче, %  
Antibodies in urine, %

День болезни  
Day after disease onset

Примечание: градация на оси абсцисс имеет условный характер; во временном промежутке 12-15, 16-20, 21-25, 26-30 процент проб мочи, содержащих анти-хантавирусные антитела, подсчитан относительно числа проб, взятых от больных в этом периоде болезни.



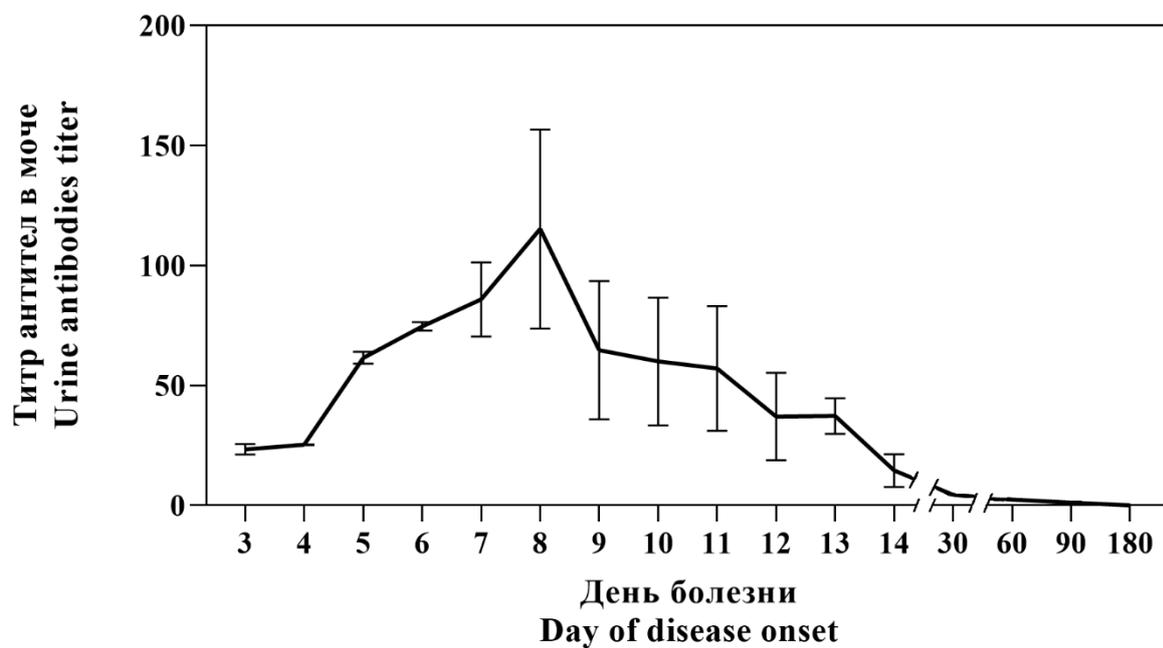
**Рисунок 2. Зависимость количества экскретируемых с мочой антител от времени прошедшего с начала заболевания.**

**Figure 2. A relation between urine excreted antibodies and timeframe after the disease onset.**

Титр антител в моче  
Urine antibodies titer

День болезни  
Day after disease onset

Примечание: градация на оси абсцисс имеет условный характер.

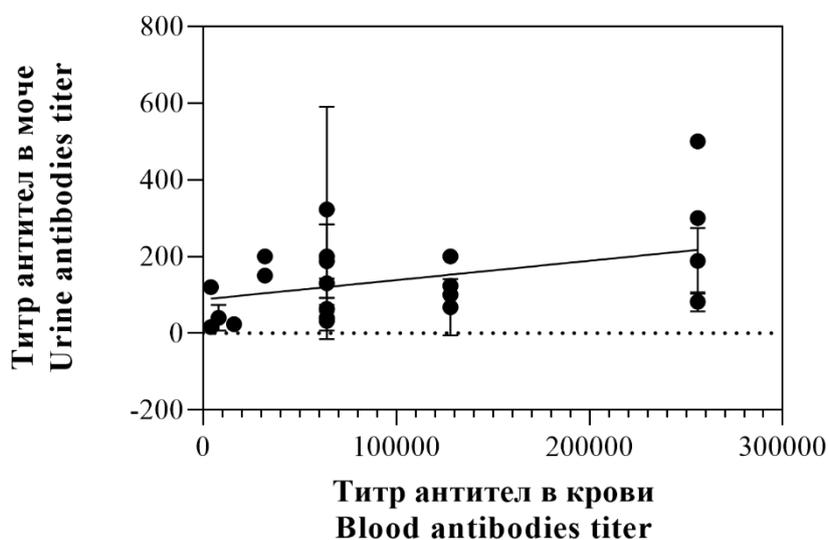


**Рисунок 3. Корреляционная зависимость количественного содержания антител, выявленных в сыворотке крови и моче (n=46) с 5 по 12 сутки (олигурический период болезни).**

**Figure 3. A correlation between serum and urine (n = 46) antibody quantity during the disease oliguric period (from 5 to 12 days).**

Титр антител в моче  
Urine antibodies titer

Титр антител в крови  
Blood antibodies titer



## ТАБЛИЦЫ

**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 desease oncet	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.

**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	32000	8	32000	4	32000	0	32000	0
6	32000	2	32000	4	32000	1	32000	0
7	16000	2	16000	1	16000	2	16000	0
12	64000	4	32000	0	32000	0	н/и n/i	н/и n/i
14	32000	4	32000	0	32000	0	н/и n/i	н/и n/i
19	64000	16	64000	0	64000	0	н/и n/i	н/и n/i
20	32000	4	64000	0	64000	0	64000	0
23	64000	4	64000	8	32000	0	32000	0
26	64000	0	64000	0	1024	0	1024	0
28	128000	2	32000	2	32000	2	32000	0
30	64000	8	64000	0	64000	0	н/и n/i	н/и n/i
33	64000	4	32000	4	32000	0	32000	0
45	128000	0	32000	0	32000	0	н/и n/i	н/и n/i
46	32000	2	16000	2	16000	0	н/и n/i	н/и n/i
58	128000	4	64000	0	32000	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

## МЕТАДАННЫЕ

<b>Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией</b> (на русском и английском языке)	Дзагурова Тамара Казбековна, доктор медицинских наук, зав. лабораторией геморрагических лихорадок Dzagurova Tamara Kazbekovna, M.D., Ph.D. Head, Laboratory of Hemorrhagic Fevers
<b>Название учреждения, где работает ответственный автор</b> (в русском и официально принятом английском вариантах в соответствии с уставными документами)	Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Federal State Autonomous Scientific Institution "Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences" (Institute of Poliomyelitis)
<b>Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса</b> (на русском и английском языке)	108819, город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, 108819, Moscow, Settlement "Moskovskiy", Village of Institute of Poliomyelitis, Premises 8, building 1.
<b>Телефон, факс</b> (с указанием кода страны и города), <b>e-mail</b>	Тел.+7 (495) 841–90–94, Факс +7 (495) 841–93–21, E-mail: centrglps@yandex.ru
<b>Сведения об авторах: ФИО, место работы, должность</b>	<p>Мурзабаева Р.Т., доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета. Murzabaeva R.T., M.D., Ph.D, Professor, Infection Disease Department FGBOU VO Bashkir State Medical University.</p> <p>Кутлугужина Ф.Г., заведующая диагностическим отделением ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница № 4», г. Уфа. Kutluguzhina F. G., Head, Diagnostic Department of the GBUZ "Republic Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4", Ufa.</p> <p>Морозов В. Г., д.м.н., профессор, директор Медицинской компании «Гепатолог». Morozov V.G., MD, PhD, Professor, Director of the Medical Company "Hepatologist."</p> <p>Вольных Э. В., заведующая инфекционным отделением ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница». Volnyh E. V., Head, Infectious Diseases Department GBUZ SO "Novokuibyshevsk central city hospital".</p>

	<p>Курашова С. С., научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Kurashova Svetlana Sergeevna, Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis).</p> <p>Баловнева М. В., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Balovneva Maria Vladimirovna, Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis).</p> <p>Ткаченко П. Е., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Tkachenko P. E., Assistant Professor Clinic of Internal Diseases Propaedeutic Sechenov First Moscow State Medical University.</p> <p>Ишмухаметов А.А., доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Ishmukhametov A.A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member RAS, General Director FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis).</p> <p>Белякова А. В., старший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Belyakova A. V., Senior Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis).</p> <p>Ткаченко Е. А., руководитель научного направления ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Tkachenko Evgeniy Alexandrovich, Scientific supervisor, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis).</p>
<b>Полное название статьи, направляемой в редакцию</b>	<b>ЗНАЧЕНИЕ ЭКСКРЕТИРУЕМЫХ С МОЧОЙ АНТИТЕЛ В СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ</b>

	<b>ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ</b>  <b>URINE EXCRETED ANTIBODIES SIGNIFICANCE IN THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME SPECIFIC DIAGNOSIS</b>
<b>Количество страниц текста в статье</b>	7
<b>Количество таблиц</b>	2
<b>Количество рисунков</b>	3
<b>Раздела журнала, для которого предназначена работа</b>	Оригинальная статья
<b>Дата отправления работы</b>	11.11.2021

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

Т.К. Дзагурова<sup>1</sup>, Р.Т. Мурзабаева<sup>2</sup>, Ф.Г. Кутлугужина<sup>2</sup>, В.Г. Морозов<sup>3</sup>, Э.В. Вольных<sup>4</sup>, С.С. Курашова<sup>1</sup>, М.В. Баловнева<sup>1</sup>, П.Е. Ткаченко<sup>5</sup>, А.А. Ишмухаметов<sup>1,5</sup>, А.В. Белякова<sup>1</sup>, Е.А. Ткаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, 108819

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ России, Уфа, 450008

<sup>3</sup>ООО Медицинская компания «Гепатолог», Самара, 443063

<sup>4</sup>ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница», Самарская обл., 446200

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

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

**Сокращенное название статьи:** Специфическая иммунодиагностика ГЛПС.

**Адрес для переписки:** Тел. 8 (495) 841–90–94, Факс: 8 (495) 841–93–21,

E-mail: [centrglps@yandex.ru](mailto:centrglps@yandex.ru).

## SIGNIFICANCE OF URINE EXCRETED ANTIBODIES IN SPECIFIC DIAGNOSTICS OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

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

<sup>a</sup> FSASI "Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences" (Institute of Poliomyelitis), Moscow, 108819

<sup>b</sup> FGBOU VO Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, 450006

<sup>c</sup> GBUZ "Republic Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4", Ufa, 450015

<sup>d</sup> LC Medical Company "Hepatolog", Samara, 443063

<sup>e</sup> GBUZ SO "Novokuibyshevsk central city hospital", Samara region, 446200

<sup>f</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991

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

**Abbreviated title of the article:** HFRS specific immunodiagnosics.

**Correspondence address:** Tel. 8 (495) 841–90–94, Fax: 8 (495) 841–93–21,

E-mail: [centrglps@yandex.ru](mailto:centrglps@yandex.ru).

<p><b>Сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность</b> (на русском и английском языке)</p>	<p>Дзагурова Тамара Казбековна, доктор медицинских наук, зав. лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Dzagurova Tamara Kazbekovna, M.D., Ph.D. Head, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Federal State Autonomous Scientific Institution "Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS" (Institute of Poliomyelitis)</p> <p>Мурзабаева Расима Тимерьяровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета Murzabaeva Rasima Timeryarovna, M.D., Ph.D, Professor, Infection Disease Department FGBOU VO Bashkir State Medical University</p> <p>Кутлугужина Фагиля Гаязовна, заведующая диагностическим отделением ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница № 4», г. Уфа Kutluguzhina Fagilya Gayazovna, Head, Diagnostic Department of the GBUZ "Republic Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4", Ufa</p> <p>Морозов Вячеслав Геннадиевич, д.м.н., профессор, директор Медицинской компании «Гепатолог» Morozov Vyacheslav Gennadievich, MD, PhD, Professor, Director of the Medical Company "Hepatologist"</p> <p>Вольных Элеонора Вячеславовна, заведующая инфекционным отделением ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница» Volnyh Eleonora Vyacheslavovna, Head, Infectious Diseases Department GBUZ SO "Novokuibyshevsk central city hospital"</p> <p>Курашова Светлана Сергеевна, научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Kurashova Svetlana Sergeevna, Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI "Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS" (Institute of Poliomyelitis)</p> <p>Баловнева Мария Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Balovneva Maria Vladimirovna, Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI "Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS" (Institute of Poliomyelitis)</p>
---	---

	<p>Ткаченко Петр Евгеньевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Tkachenko Petr Evgenievich, Assistant Professor Clinic of Internal Diseases Propedeutics Sechenov First Moscow State Medical University</p> <p>Ишмухаметов Айдар Айратович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Ishmukhametov Aydar Ayratovich, MD, PhD, Professor, Corresponding Member RAS, General Director FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis)</p> <p>Белякова Алла Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Belyakova Alla Vladimirovna, Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis)</p> <p>Ткаченко Евгений Александрович, руководитель научного направления ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Tkachenko Evgeniy Alexandrovich, Scientific supervisor, FSASI “Chumakov FSC R&amp;D IBP RAS” (Institute of Poliomyelitis)</p>
--	---

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Петров В.А. Эффективность применения культуральных антигенов для серодиагностики ГЛПС с помощью метода иммунофлюоресценции // Вопр. вирусол. 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. Vopr. Virusol., 1988, no. 1, pp. 71-75. Впервые URL стал применяться в 1990 году PMID: 2897146
2. 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 // Вопр. вирусол. 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. Vopr. Virusol., 1983, no. 6, pp. 676-680.
3. Мясников Ю.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Резапкин Г.В., Савельева Р.А., Степаненко А.Г., Нургалеева Р.Г., Игнатов В.Я. О сроках сохранения антител у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом в европейских очагах инфекции // Журн. Микроб. Эпидем. и Иммунобиол. 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. Journal Microbiology, Epidem. and Immunobiolog. 1986, no. 6, pp. 78-80.
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. [Электронный ресурс] - URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials>

- Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Infectious morbidity in the Russian Federation. [Electronic resource] – URL: <https://www.rospotrebnadzor.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, № 1. 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. *Ter. Arkh.*, 1996, vol. 68, no.11, pp. 35-37. PMID: 9045375
  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 immunochromato-graphic 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. 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
11. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. 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.
  12. 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/CVI.00208-06.
  13. C. S. Schmaljohn, Y. K. Chu, A.L. Schmaljohn, J.M. Dalrymple. 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
  14. 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
  15. Sjolander K. B., Elgh F., Kallio-Kokko H., Vapalahti O., Hägglund 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.
  16. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., V.G. Morozov, 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. <https://doi.org/10.3201/eid2512.181649>

17. 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
18. 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. PMID: 2656000