

**Ж.И. Бородина, О.Е. Царенко*,
К.М. Монахов, Л.И. Багаутдинова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ — ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

**Zh. I. Borodina, O. Ye. Tsarenko *,
K. M. Monakhov, L. I. Bagautdinova**

Federal State Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: THE CHALLENGE OF OUR TIME

Резюме

В работе было проанализировано более 30 оригинальных статей и обзоров с целью изучения современного состояния вопросов эпидемиологии, лечения, профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в мире. Поиск литературы проводился по базам данных The Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY, использовались официальная информация Всемирной организации здравоохранения, Управления Роспотребнадзора по Удмуртской Республике, Управления Роспотребнадзора Российской Федерации, Centers for Disease Control and Prevention.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, гемодинамическими расстройствами, геморрагическим синдромом и поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности. Вызывается РНК-содержащими вирусами из рода Hantaan, относится к группе зоонозных инфекций, передается воздушно-пылевым путем.

Удмуртская республика является одним из эндемичных по ГЛПС регионов Приволжского федерального округа. Ежегодно на территории республики заболевает от 300 до 2000 человек. ГЛПС поражает наиболее трудоспособную часть населения — в основном мужчин в возрасте 20–50 лет. Летальность достигает 20% в отдельные годы наблюдений. Отсутствие у врача настороженности в отношении ГЛПС (начальный период заболевания имеет схожие симптомы с острыми респираторными заболеваниями) ведет к поздней госпитализации пациента, заставляя уже с тяжелыми осложнениями, являющимися причинами летальных исходов.

Основной диагностический поиск осуществляется терапевтической службой поликлиники. Материалы, изложенные в статье, могут помочь правильно установить предварительный диагноз, учитывая клинико-эпидемиологические данные, а также назначить необходимый объем лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих уточнить диагноз.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, современное клиническое течение, полиморфизм генов, патогенез, этиотропная терапия ГЛПС, вакцинация

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.06.2019 г.

Принята к публикации 01.10.2019 г.

Для цитирования: Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М. и др. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ — ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427

*Контакты: Ольга Евгеньевна Царенко, e-mail: evgenia_tret@mail.ru

* Contacts: Olga Yevgenievna Tsarenko, e-mail: evgenia_tret@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9739-3343>

Abstract

We analyzed more than 30 original articles and reviews to evaluate the current state of the issues of epidemiology, treatment, and prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world. A literature search was conducted using the Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY databases and official WHO, UR Rospotrebnadzor, Rospotrebnadzor of the Russian Federation, and Center for Disease Control and Prevention data.

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute infectious disease characterized by fever, hemodynamic disorders, hemorrhagic syndrome and kidney damage in the form of acute interstitial nephritis with the development of acute kidney injury. It is caused by RNA-containing viruses of the Hantaan genus, belongs to the group of zoonotic infections, and is transmitted through the air.

The Udmurt Republic is one of the regions of the Volga Federal District endemic for HFRS. Annually, from 300 to 2,000 people get sick in the territory of the republic. HFRS affects the most able-bodied part of the population, mainly men aged 20–50. Mortality reaches 20% in certain years of observation. The doctor's lack of caution regarding HFRS (the initial period of the disease has similar symptoms with acute respiratory diseases) leads to late hospitalization of the patient, often with serious complications that are fatal.

The main diagnostic search is carried out by the general practice service of the outpatient clinic. The materials of the article can help to correctly establish a preliminary diagnosis, taking into account clinical and epidemiological data, as well as to prescribe the necessary amount of laboratory and instrumental tests to clarify the diagnosis.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, current clinical course, gene polymorphism, pathogenesis, etiotropic treatment for HFRS, vaccination

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 10.06.2019

Accepted for publication on 01.10.2019

For citation: Borodina Zh. I., Tsarenko O. Ye., Monakhov K. M. et al. HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: THE CHALLENGE OF OUR TIME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, УР — Удмуртская Республика

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности.

Исторические сведения

Впервые в научной литературе клинические признаки ГЛПС у людей были описаны в 1935 году В.А. Тарганской во время вспышек на Дальнем Востоке. Интерес мировой общественности к этому заболеванию возник только во время войны в Корее (1951-1954 гг), когда заболело около 2,5 тысяч военнослужащих из состава экспедиционного корпуса Организации Объединённых Наций (ООН), размещенного в демилитаризованной зоне Корейского полуострова. В 1976 году H.W. Lee, P.W. Lee, K. Johnson выделили с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа специфический антиген вируса — возбудителя ГЛПС в срезах легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [23], отловленных в эндемичном очаге вблизи реки Хантаан в Южной Корее.

Этиология

В различных странах мира выделен и зарегистрирован ряд возбудителей, отнесенных к роду Hantavirus, патогенных для человека: ГЛПС — вирусы Puumala, Dobrava-Belgrade, Seoul и Amur [8, 9, 14, 16].

Вирус принадлежит семейству Bunyaviridae и относится к самостоятельному роду Hantaan. Известно более 25 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов [14, 16].

Эпидемиология

Заболеемость Хантавирусной инфекцией в мире составляет от 23 450 тыс. до 200 тыс. случаев в год. Самые высокие показатели заболеваемости фиксируются в Китае — до 50 тыс. случаев, в России — около 6 тыс. случаев в год, в Корее — 1-2 тыс. случаев в год [1, 19]. Единичные случаи были зарегистрированы в Германии, Великобритании, Франции и Бельгии, Пакистане, Иране [2, 5, 11]. Природные очаги инфекции в Евразии постоянно расширяются, подтверждены случаи ГЛПС в Балканских странах, Малайзии, Японии [5, 15]. В Европейской части России регистрируется 98% случаев заболеваемости ГЛПС, на Дальнем Востоке — 2% случаев. Природными очагами ГЛПС в России являются Средний Урал, Предуралье, Ульяновская, Самарская, Оренбургские области, Хабаровский край [3].

В Приволжском федеральном округе регистрируется 85,5% от всех случаев ГЛПС в Российской Федерации. Удмуртская Республика находилась на первом месте среди субъектов РФ по заболеваемости ГЛПС и является одним из самых крупных природных очагов [19]. ГЛПС поражает наиболее трудоспособную часть населения — в основном мужчин в возрасте 20–50 лет. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 20-29 лет. Летальность достигает 20%.

Естественная восприимчивость к инфекции высокая, зависит от характера трудовой деятельности и степени контакта с природным очагом. Анализ причин и условий заражения Удмуртской Республики (УР) свидетельствует о том, что в 42% случаев заражение произошло в быту, в 32% — при работе на садовом участке, в 16% случаев — при посещении леса. Удельный вес производственного заражения составил 5,1%. Из профессий в группу риска можно отнести шоферов, геологов, нефтяников, строителей, дорожников, механизаторов.

Одним из перспективных направлений для изучения является молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов у больных ГЛПС [17]. Молекулярно-генетические методы позволяют изучать гетерогенность популяций хантавирусов в природе, характеристику эпидемической значимости штаммов, определять количественную нагрузку вируса [14].

Хантавирусная инфекция — природно-очаговый зооноз, причем резервуаром и источником инфекции для человека являются мышевидные грызуны. Воротами инфекции является слизистая оболочка респираторного тракта, реже кожа и слизистая оболочка органов пищеварения [8]. Заражение происходит преимущественно воздушно-пылевым путем (90% случаев) (при аспирации вируса из высохших испражнений грызунов), редко контактным (через поврежденные кожные и слизистые покровы) и алиментарным путём (употребление загрязненных продуктов). Передача вируса от человека к человеку невозможна.

Подъём заболеваемости наблюдается с мая по декабрь (имеет летне-осеннюю сезонность), что связано с увеличением численности грызунов к концу лета. Пик приходится на август.

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Московской области в 2018г.» за последние 5 лет (2014-2018гг.) ГЛПС переболело 106 человек (2018 — 11 человек).

Патогенез и клиника

Впервые возможная вазотропность вируса ГЛПС была высказана А.И. Чуриловым (1941), А.И. Казбинцевым (1944), А.А. Смородинцевым (1944), В.Г. Чудиковым (1957) — первыми исследователями ГЛПС.

К настоящему времени не вызывает сомнения иммунопосредованность патогенеза клинических форм хантавирусной инфекции [1, 3, 4]. Ключевая роль в патогенезе переходит иммунному ответу макроорганизма: повышению уровня вазомодуляторов, антиагрегантов, нарушению адгезивной активности эндотелия, изменению антикоагуляционного потенциала; наблюдаются структурные повреждения эндотелия с низкой активностью процессов репарации, развитием «цитокинного шторма», повышением сосудистой проницаемости, развитием плазмореи (massive capillary leak), гемоконцентрации и гиперги-

дратации тканей, с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [10, 30].

Также существует генетически обусловленная предрасположенность к тяжелому течению ГЛПС, связанная с полиморфизмом генов. Одним из наиболее доступных подходов, применяемых в молекулярно-генетических исследованиях многофакторных заболеваний, в том числе и инфекционной этиологии, является изучение ассоциаций заболевания с полиморфными локусами генов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе болезни. Большинство исследований в этом направлении посвящено изучению однонуклеотидного полиморфизма как наиболее распространенной формы индивидуальной генетической вариабельности [12, 30].

Генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем обуславливает полиморфизм симптоматики независимо от этиологического агента (серотипа хантавируса).

В клинической картине заболевания выделяют 6 основных клинико-патогенетических синдромов:

- 1) общетоксический;
- 2) гемодинамических нарушений (центральных и микроциркуляторных), гиповолемии и гемодинамического стресса;
- 3) острой почечной недостаточности;
- 4) диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;
- 5) абдоминальный (диспепсический) синдром;
- 6) респираторный синдром.

Традиционно различают несколько периодов [25, 30]:

- 1) Инкубационный (от 7 до 45 дней);
- 2) Лихорадочный (от 3 до 10 дней). У большинства пациентов с ГЛПС начинается остро. Появляется озноб, головная боль, боли в мышцах, суставах, сухость во рту, жажда, иногда небольшой кашель, выраженная общая слабость. У незначительной части больных появлению выраженных признаков заболевания предшествует продромальный период: общее недомогание, быстрая утомляемость, снижение аппетита. Лихорадка у большинства больных в первый же день болезни достигает высоких цифр (до 38-40°C). Длительность и высота лихорадки связаны со степенью тяжести заболевания. В период олигурии температура снижается, иногда может сохраняться до субфебрильных цифр.

Головная боль интенсивная, в сочетании с лихорадкой и рвотой, требует дифференциальной диагностики с менингитом.

При объективном осмотре выявляется выраженная гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища, связанная с вегетативными расстройствами на уровне центров шейного и грудного отделов спинного мозга. Особенно заметна инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия

слизистой ротоглотки, появление пятнистой энантемы верхнего неба. Возможно развитие геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи в области внутренних поверхностей обеих плеч, боковых поверхностей туловища, на груди (симптом «бича, хлыста»), экхимозов в местах инъекций, непродолжительных носовых кровотечений. Определяются положительные эндотелиальные симптомы (манжетки, «щипка, жгута»).

Артериальное давление нормальное или с тенденцией к гипотонии, характерна относительная брадикардия [18, 25].

Часть больных отмечает чувство тяжести в пояснице. В конце начального периода отмечается снижение диуреза и частоты мочеиспускания.

В данный период можно наблюдать повышение сывороточных уровней креатинина, мочевины, снижение относительной плотности (ОП) мочи и появление в ее осадке единичных свежих эритроцитов, протеинурии. Анализ крови у большинства больных характеризуется умеренной лейкопенией и реже небольшим лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом влево, признаками сгущения крови на фоне плазмореи и гиповолемии в виде повышения числа эритроцитов и гемоглобина. Патогномичным симптомом ГЛПС в ранний период является тромбоцитопения, обусловленная повреждающим действием вируса, развитием иммунопатологических реакций, повышением адгезивных свойств тромбоцитов и образованием клеточных агрегатов с задержкой их в сосудах микроциркуляции, нарушением реологических свойств крови;

Олигурический (от 4 до 12 дня). Температура тела снижается до нормы, иногда повышаясь вновь до субфебрильных цифр — «двугорбая» кривая. Достигают максимума общетоксические явления, усиливаются признаки нарушения гемодинамики, почечной недостаточности, геморрагических высыпаний. Наиболее постоянным признаком перехода в олигурический период служит появление болей в пояснице различной интенсивности: от неприятных ощущений тяжести до резких, мучительных, тошноты, рвоты, не связанной с приемом пищи или лекарств. У многих больных отмечаются боли в животе с локализацией в эпигастриальной области и в мезогастррии. Заболевание может сопровождаться как появлением жидкого стула, так и обстипацией в случае пареза кишечника [42].

3) При ГЛПС в крови больных так же увеличивается содержание токсинов кишечного происхождения (индикан, аммиак, фенол, паракрезол и т.д.).

Поступление кишечных токсинов в системный кровоток увеличивается при функциональной непроходимости кишечника, которая развивается из-за отека стенки и нарушения баланса электролитов. Парез кишечника сопровождается повышением внутрибрюшного давления, что наруша-

ет кровообращение органов брюшной полости, забрюшинного пространства и легких [39, 44].

В олигурический период отмечается увеличение печени и болезненность при пальпации. Появление тошноты, рвоты, болей в животе предвещает тяжелое течение почечной недостаточности. Частая рвота, икота, боли в животе, явления слабо выраженных признаков раздражения брюшины, не связанные с ее инфицированием, отсутствие стула, вздутие живота и сухой обложенный язык, создают впечатление острой хирургической патологии [45].

Нарастают астения, адинамия. Лицо гиперемировано, по мере нарастания почечной недостаточности румянец сменяется бледностью, усиливаются геморрагические проявления, главным образом, при тяжелом течении болезни — кровоизлияния в склеру, экхимозы, носовые кровотечения и макрогематурия, гематомы в местах инъекций, реже — кишечные кровотечения, кровь в рвотных массах, кровохарканье. При постановке диагноза характерно нарушение зрения (снижение остроты, «летающие мушки», ощущение тумана перед глазами), обусловленное нарушением микроциркуляции в сетчатке глаз. [48, 29].

В начале олигурического периода артериальное давление в пределах нормы, а при тяжелом течении развивается артериальная гипотония [43].

Развернутая картина острого повреждения почек (ОПП) [38] характеризуется прогрессирующей олигоанурией, нарастающей уремической интоксикацией, нарушением водно-электролитного баланса, нарастающим метаболическим ацидозом.

В гемограмме выявляется тромбоцитопения. Характерны повышение уровня остаточного азота, мочевины, креатинина, также гиперкалиемия, гипермагниемия, гипонатриемия и признаки метаболического ацидоза. В общем анализе мочи отмечается массивная протеинурия (до 33-66 г/л), интенсивность которой изменяется в течение суток («белковый выстрел»), гематурия, цилиндрурия, появление клеток почечного эпителия (т.н. клеток Дунаевского). Со второй половины олигурического периода развивается гипостенурия.

Существенные изменения происходят в состоянии свертывающей системы крови. В то время как у одной части больных сохраняется гиперкоагуляция, при тяжелом течении болезни развивается гипокоагуляция. Она вызвана потреблением плазменных факторов свертывания крови вследствие образования микротромбов в мелких сосудах.

4) Полиурический (от 13 до 21 дня). Прекращается рвота, постепенно исчезают боли в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит, увеличивается суточное количество мочи (до 3-10 л), характерна никтурия. Длительность полиурии и изогипостенурии в зависимости от тяжести клинического течения болезни может колебаться от нескольких дней до нескольких недель. Однако

темп улучшения состояния не всегда идет параллельно нарастанию диуреза. Иногда в первые дни полиурии еще нарастает азотемия, могут развиваться дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия, сохраняется гипокоагуляция, поэтому эту стадию нередко называют стадией «неуверенного прогноза» [18, 29].

Лабораторные сдвиги в этом периоде состоят в некотором уменьшении числа эритроцитов, гемоглобина, увеличении количества тромбоцитов. Постепенно снижаются показатели мочевины и креатинина сыворотки крови, нередко развивается гипокалиемия. Изменения в моче (проба Зимницкого) характеризуются крайне низкой относительной плотностью, не превышающей 1001-1005. В осадке мочи определяется небольшое количество белка, умеренная гематурия и цилиндрурия, иногда лейкоцитурия, клетки почечного эпителия в небольшом количестве.

- 5) Реконвалесценции (с 3-ей недели до 3-12 мес.). Наступает заметное улучшение общего состояния, восстановление суточного диуреза, нормализация показателей мочевины и креатинина. У реконвалесцентов выявляется астенический синдром: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность. Наряду с этим наблюдается и вегетососудистый синдром в виде гипотонии, приглушенности сердечных тонов, одышки при незначительной физической нагрузке, тремора пальцев рук, повышенной потливости, бессонницы. В этот период может отмечаться тяжесть в пояснице, положительный симптом сотрясения, никтурия, длительно (до 1 года и более) сохраняться изогипостенурия. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиелонефрита, наиболее часто наблюдаемом у перенесших ОПП [18].

Несмотря на очевидное сходство ведущего симптомокомплекса замечены особенности клиники и характера течения ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавируса. Так, ГЛПС, вызываемая вирусом Пуумала, отличается четким чередованием клинических периодов и типичной симптоматикой с выздоровлением в большинстве наблюдений. При этом отмечена высокая частота респираторного синдрома в начальном периоде инфекции с последующим прогрессированием острой почечной недостаточности. Нередко наблюдается поражение печени, проявляющееся гепатомегалией, желтухой, цитолизом [4, 7, 11, 52].

Характеристика ГЛПС, вызванной вирусом Hantaan, подробно описана корейскими, китайскими и российскими клиницистами, мало изменилась в настоящее время [10, 13]. Она характеризуется типичным циклическим течением и тяжестью ОПП и геморрагического синдрома. На Дальнем Востоке России тяжелые формы Хантаан-инфекции составляют в Хабаровском, Приморском краях и Амурской об-

ласти до 30–40% наблюдений, что позволяет считать этот возбудитель более вирулентным, чем Puumula [13, 25].

Следует отметить, что тяжелые формы ГЛПС, ассоциированные с разными хантавирусами, демонстрируют весь симптомокомплекс полиорганной недостаточности в виде различных сочетаний гемодинамических нарушений и дисфункции почек, печени, сердца, легких и нервной системы [25, 26, 32-34, 40, 47, 50]. Причиной летальных исходов служат типичные осложнения ГЛПС — отек легких, разрыв капсулы почки, кишечные, маточные кровотечения, прогрессирующие синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и ОПП [35, 51].

Осложнения

ОПП — тяжелый клинический синдром острого периода ГЛПС [4]. У перенесших ГЛПС описаны единичные случаи развития хронической болезни почек (ХБП), в том числе потребовавшей заместительной почечной терапии [7, 22, 38, 41, 43, 46]. Вместе с тем авторы из Дальневосточного региона, где наблюдаются наиболее тяжелые случаи ГЛПС на территории России, не наблюдали исходов в ХБП [20, 38].

Развитие ДВС-синдрома сопровождает все случаи инфекционно-токсического шока при ГЛПС.

Как осложнение ГЛПС (с указанием в формулировке диагноза) ДВС-синдром рассматривается при угрожающих жизни тромбоэмболических (редко: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ишемический инсульт и др.) или геморрагических (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический инсульт, гемоторакс и др.) проявлениях [40, 43, 48].

Клинические признаки поражения легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, по данным ряда авторов, регистрируются у 6-18% больных и наблюдаются преимущественно при тяжелом течении заболевания [24, 27, 28].

Отек легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью является одной из причин летальных исходов при ГЛПС и относится к постоянным находкам при патологоанатомических исследованиях. Вместе с тем сведения об особенностях развития патологии легких при этом заболевании остаются немногочисленными и приводятся лишь в сообщениях, касающихся клинического описания нарушений дыхания у тяжелобольных. [26, 27, 28, 52].

Ряд авторов [21] отмечает значительную распространенность поражения легочной ткани при ГЛПС, демонстрируют патогенетическую гетерогенность этих поражений. С одной стороны имеется патология легких начального периода в виде респираторного дистресс-синдрома, в основе которого лежит повышение проницаемости эндотелия легочных сосудов под влиянием вазотропной активности возбудителя, с другой стороны имеется нефрогенный отек легких, возникающий на высоте ОПП и являющийся осложнением ГЛПС [24, 28].

Следует отметить, что по литературным данным, поражение легких у больных ГЛПС наблюдается при всех серотипах, однако, с различной частотой. Более того, обращает внимание и тот факт, что нет единой терминологии для обозначения патологии легких при ГЛПС различными исследователями [28]. Патогенетически единые клинико-рентгенологические изменения трактуются как «респираторный синдром» [6], «легочно-ренальный синдром» [10], «хантавирусный пульмональный синдром при Пуумала-инфекции» [9, 50].

Лабораторная диагностика заболевания складывается из определения антител к хантавирусу, индикации специфического антигена и РНК хантавируса.

Лечение

Лечение ГЛПС включает в себя дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, борьбу с азотемией и снижение белкового катаболизма, коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, коррекцию ДВС-синдрома, предупреждение и лечение осложнений (отек мозга, отек легких, азотемическая уремия, кровоизлияние в гипофиз и другие органы, бактериальные осложнения) [34, 37, 49, 53]. Дискутабелен вопрос патогенетического лечения, использование таких препаратов как рибавирин, икатибант, фавипиравир, моноклональные антитела против хантавируса. Ряд авторов отмечают недостаточную эффективность внутривенного введения рибавирина при лечении ГЛПС [36, 49, 53, 54]. Ведутся разработки препаратов на основе ингибиторов интерстина $\alpha V\beta 3$, VEGFR-2 (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2), Src-семейства киназ.

Исходы заболевания

Среди исходов ОПП наиболее частым является выздоровление. По данным Управления Роспотребнадзора УР летальный исход наблюдается в 1-3% случаев [3].

Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и лечения последствий заболевания. Выписка больных осуществляется после клинико-лабораторного выздоровления, но не ранее 14-го дня от начала заболевания. Больные выписываются с открытым больничным листом, который продлевается сроком на 10 дней. Длительность освобождения от работы определяется тяжестью перенесенного заболевания [34].

Диспансерное наблюдение длится от 1 до 3 месяцев. В последующем контрольные осмотры должны проводиться 1 раз в квартал в течение первого года и 2 раза в течение второго года после выписки. Первое контрольное обследование осуществляют через

1 месяц после выписки из стационара с исследованием мочи, уровня мочевины, креатинина, измерением артериального давления; далее — через 3, 6, 9, 12 месяцев. В последующем в наблюдение входит: консультация нефролога, контроль АД, осмотр глазного дна, общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому [31].

При отсутствии жалоб и изменений со стороны внутренних органов, по истечении этого срока перенесшие ГЛПС снимаются с учета. В период реконвалесценции пациенту рекомендуется избегать тяжелого физического труда, тряски при перемещениях, переохлаждения и перегревания, посещения бани и сауны, занятий спортом на 3-6-12 месяцев в зависимости от тяжести перенесенного заболевания.

Профилактика

Перспективным вопросом является профилактика заболевания. В противозооотической работе различают неспецифическую и специфическую профилактику.

Неспецифическая профилактика включает в себя уничтожение грызунов в очагах, использование респираторов при работе с запыленными помещениями, хранение продуктов на складах, защищенных от грызунов и других постоянно действующих и повсеместно проводимых мер ветеринарно-санитарного и организационно-хозяйственного характера, направленных на профилактику инфекционных болезней.

Мероприятия по профилактике инфекционной заболеваемости на территории Российской Федерации регламентированы санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.7.2614—10) от 2010 года: «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом». Характер специфических профилактических мероприятий определяется особенностями инфекционной болезни, эпизоотической обстановкой хозяйства и окружающей территории (региона).

Наиболее эффективным и надежным методом профилактики ГЛПС является вакцинация населения, проживающего в районах, неблагополучных по данному заболеванию. В настоящее время вакцины против хантавирусов применяются для вакцинации населения в Южной Корее, Китае и Японии. Вакцины приготовлены на основе хантавируса серотипа Хантаан, распространенного на Дальнем Востоке. В Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова Российской академии медицинских наук (РАМН) разработана первая в России вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) «КомбиГЛПС-Вак», это бивалентная, цельновирионная, инактивированная, концентрированная, сорбированная вакцина. «КомбиГЛПС-Вак» содержит антигены двух серотипов хантавирусов Пуумала и Добрава. На данный момент вакцины в России не зарегистрированы.

Таким образом, ГЛПС в настоящий момент характеризуется высоким уровнем заболеваемости с формированием среднетяжелых и тяжелых форм и нередким развитием осложнений.

Эффективность вакцинации подтвердилась в течении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала. Внедрение культуральной, бивалентной, инактивированной, сорбированной вакцины против ГЛПС «Комби-ГЛПС-Вак», прошедшей доклинические испытания на соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским иммунобиологическим препаратам (МИБП), вводимым людям, способствовало бы снижению заболеваемости ГЛПС.

Заключение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — широко распространенная зоонозная инфекция, актуальность которой определяется ростом заболеваемости в мире с расширением ареала природных очагов, нередким тяжелым течением болезни, высоким уровнем летальности среди трудоспособного населения. Своевременная лечебно-диагностическая помощь населению имеет большое значение в предупреждении тяжелого течения, осложнений и неблагоприятных исходов ГЛПС. Основной диагностический поиск осуществляется терапевтической службой поликлиники. Для обеспечения благоприятного исхода заболевания необходимо правильно установить предварительный диагноз, учитывая клинико-эпидемиологические данные, а также назначить необходимый объем лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих уточнить диагноз. Проведение противоэпидемических мероприятий, внедрение культуральной, бивалентной, инактивированной, сорбированной вакцины против ГЛПС может способствовать снижению заболеваемости.

Вклад авторов

Багаутдинова Л.И. — разработка концепции и дизайна
Бородина Ж.И. — интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов
Монахов К.М. — сбор и анализ первичных клинических данных
Царенко О.Е. — написание рукописи

Contribution of Authors

Bagautdinova L.I. — concept and design development
Borodina J.I. — interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions
Monakhov K.M. — collection and analysis of primary clinical data
Tsarenko O.E. — manuscript writing

Список литературы/References:

- Sanford H. Feldman, David N. Easton. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome 2006 [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/hemorrhagic-fever-with-renal-syndrome> (date of the application: 10.06.2019)
- Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ «Об эпидемиологической ситуации в мире по опасным инфекционным болезням, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории (по состоянию на 18.10.2017)» [Электронный ресурс]. URL: http://58.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6j/content/id/579652 (дата обращения: 10.06.2019). Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare of the Russian Federation «On the epidemiological situation in the world of dangerous infectious diseases requiring measures for sanitary protection of the territory (as of 18.10.2017)» [Electronic resource.] URL: http://58.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6j/content/id/579652 (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
- Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Берштейн А.Д. и др. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Национальные приоритеты России 2011;18-22 Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Bernstein A. D. and others current state of the problem of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Natsional'nyye priorityty Rossii*. 2011;18-22. [in Russian].
- Cohen Jonathan, William G. Powderly, Steven M. Opal. *Infectious Diseases*. ISBN 978-0-7020-6285-8; e-book 978-0-7020-6338-1. Elsevier Limited. 2017; 1763 p.
- Jiaxin Ling Jenny Verner-Carlsson Per Eriksson Angelina Plyusnina, Mare Löhmus Josef D., Järhult Frank van de Goot et al. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. *J Med Virol*. 2019 May 15;91(5):724-730. Epub 2019 Jan 15.
- Georges C.G., Artunc F., Weyrich P. et al. Nephropathia epidemica as the result of a Puumala virus infection in a pregnant patient. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2008; 133(37): 1830-1832.
- Todorovic Z., Canovic P., Gajovic O. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome during pregnancy: a case report. *Med. Pregl*. 2010; 63(3-4): 280-284.
- Kim B.-N., Choi B.-D. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated with pregnancy: a case report. *The Korean journal of internal medicine*. 2006; 21(2): 150-153.
- Ma R.M., Xiao H., Jing X.T., Lao T.T. Hemorrhagic fever with renal syndrome presenting with intrauterine fetal death. A case reports. *J. Reprod. Med*. 2003; 48(8): 661-664.
- Schneider F., Vidal L., Auvray C. et al. The first French hemorrhagic fever with renal syndrome in pregnant women. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 2009; 38(5): 440-442.
- Mir M. Hantaviruses. *Clin. Lab. Med*. 2010; 30(1): 67-91.
- Marcotic A. Clinic and laboratory findings of HFRS patients in South-East Europe. Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses. Beijing (China). 2013; 13 p.
- Mustonen J., Mäkelä S., Outinen T. et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Research*. 2013; 100 (3): 589-604.
- Krüger D.H., Schönrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection/ Human Vaccines. 2011; 7(6): 685-693.
- Wakeley J., Nielsen R., Liu-Cordero S.H., Ardlie K. The discovery of single-nucleotide polymorphism — and interference about human demographic history. *Genet*. 2001; 69: 1332-1347.

16. Yanagihara R. Hantavirology: a story of rediscovery and new beginnings. Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses. Beijing (China). 2013; 1-2 p.
17. Pastissier A, Humbert S, Naudion P, Meaux-Ruault N, Badoz M, Magy-Bertrand N. Severe Sinus Bradycardia in Puumala virus infection Int J Infect Dis. 2018; 79:75-76
18. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS). 2017 [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/hantavirus/hfrs/index.html> (date of the application: 10.06.2019)
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018; 143, 147-148. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. 2018; 143, 147-148. [in Russian].
20. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томилка Г.С., Фигрунов В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема здравоохранения настоящего. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 1: 21-25. Ivanis V.A., Popov A.F., Tomilka G.S., Figrunov V.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome — a health problem of the present. Pacific medical journal. 2015; 1: 21-25. [in Russian].
21. Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы). Международный журнал экспериментального образования. 2014; 8(1): 14-17. Hunafina D.H., Valishin D.A., Shaikhullina L.R. and others. Hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review). International journal of experimental education. 2014; 8(1): 14-17. [in Russian].
22. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(1): 98-108 Baygildina A.A. Modern views on the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014; 9(1): 98-108. [in Russian].
23. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Динамика содержания цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Инфекц. болезни. 2011; 9(3): 31-34. Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Valishin D.A. Dynamics of cytokine content in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Infectious disease. 2011; 9(3): 31-34. [in Russian].
24. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск. 1994; 302 с. Sirotin B.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Khabarovsk. 1994; 302 p. [in Russian].
25. Иванис В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 43-46. Ivanis V.A. Clinical and pathogenetic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai. In the book.: Hantaviruses and Hantavirus infections. Edited by R.A. Slonova and V.A. Ivanis. Vladivostok: 2003; 43-46. [in Russian].
26. Launay D., Thomas Ch., Fleury D. et al. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France. Clin. Nephrol. 2003; 59(4): 297-300.
27. Сарксян Д.С. Клиническое значение показателей функционального состояния легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. автореф. дис. канд. мед. наук. 2007; 26. Sarksyian D.S. Clinical significance of indicators of functional state of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the thesis of the candidate of medical Sciences. 2007; 26 p. [in Russian].
28. Rasmuson J., Andersson Ch., Norrman E. et al. Hantavirus Pulmonary syndrome caused by European Puumala Hantavirus. VIII International conference on HFRS, HPS & Hantaviruses. Athens, Greece. 2010; 158.
29. Постановление Государственного Совета Удмуртской Республики от 28. 09. 2004 г. № 284-III. Государственного Совета Удмуртской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1535058> (дата обращения: 10.06.2019). Resolution of the state Council of the Udmurt Republic of 28. 09. 2004 No. 284-III. State Council of The Udmurt Republic. [Electronic resource.] URL: <https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1535058> (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
30. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давыдович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Терапевтический архив. 1995; 67(11): 30-33. Sirotin B.Z., Fedorchenko Y.L., Davydovich I.M. Questions of pathogenesis and pathogenetic therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. Therapeutic archive. 1995; 67(11): 30-33 [in Russian].
31. Сиротин, Б.З. Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). Хабаровск: Риотип. 2002; 128 с. Sirotin B.Z. Zharsky S.L., Tkachenko E.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome (consequences, their diagnosis and classification, clinical examination of patients). Khabarovsk: Riotip. 2002; 128 p. [in Russian].
32. Сиротин, Б.З., Тен Т.К. Патология гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Нефрология. 2002; 6(1): 29-34. Sirotin B.Z., Teng T.K. Pathology of the pituitary gland in hemorrhagic fever with renal syndrome. Nephrology. 2002; 6(1): 29-34 [in Russian].
33. Новикова Л.Б., Бурашникова Ю.А., Суворов А.Г. Лечение неврологических осложнений у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Дальневосточный медицинский журнал. 2003; 3: 80-81. Novikova L.B., Burashnikova Yu.A., Suvorov A.G. Treatment of neurological complications in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome. Far Eastern Medical Journal. 2003; 3: 80-81. [in Russian].
34. Новикова Л.Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Башкортостане. Автореф. дис. . д-ра мед. наук. Пермь. 2000; 41 с. Novikova L.B. Cerebral Hemorrhagic Disorders fever with renal syndrome in Bashkortostan. Abstract. dis. . Dr. med. sciences. Permian. 2000; 41 p. [in Russian].
35. Ситникова М.Ю. и др. О взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и почечной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью и влияние на них длительной терапии периндоприлом. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 10 (1): 49-52. Sitnikova M.Yu. et al. on the relationship of markers of endothelial dysfunction and renal hemodynamics in patients with heart failure and the effect on them of long-term therapy with perindopril. Clinical pharmacology and therapy. 2001; 10 (1): 49-52. [in Russian].
36. Иванис В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 212-239. Ivanis V.A. Clinical and pathogenetic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai. In the book.: Hantaviruses

- and Hantavirus infections. Edited by R.A. Slonova and V.A. Ivanis. Vladivostok: 2003; 212-239. [in Russian].
37. Шутов А.М., Шутова Л.А., Шапиро Г.Р. Гемодиализ и лечение острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Терапевтический архив. 1996; 68(6): 31-32.
Shutov A.M., Shutova L.A., Shapiro G.R. Hemodialysis and treatment of acute renal failure in hemorrhagic fever with renal syndrome. Therapeutic archive. 1996; 68(6): 31-32. [in Russian].
38. Шутов А.М. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис... д-ра мед. наук. 1997; 44 с.
Shutov A.M. Acute renal failure with hemorrhages - fever with renal syndrome: abstract. dis ... dr medical. sciences. 1997; 44 p.
39. Эшмаков С.В. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис... канд. мед. наук. Ижевск. 2003; 24 с.
Eshmakov S.V. Clinical and functional state of the circulatory system in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome: abstract. dis... Cand. medical. sciences'. Izhevsk. 2003; 24 p. [in Russian].
40. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Москва. 2013; 230 с.
Muhitdinova G.A. Clinical-pathogenetic characteristics of lesions in the lungs and heart in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the dissertation of the doctor of medical Sciences. Moscow. 2013; 230 p. [in Russian].
41. Валишин, Д.А., Андриянова О.Л. Эндокринные нарушения у больных ГЛПС. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Уфа: Гилем. 2006; 132-142.
Valishin D.A., Andrianova O.L. Endocrine disorders in patients with glps. Hemorrhagic fever with renal syndrome: actual problems of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Ufa: Gilem. 2006; 132-142. [in Russian].
42. Бородина Ж.И., Давыдова Л.А., Поздеева Т.Г. и др. Клинико-Морфологическое обоснование участия кишечных токсинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Здоровье, демография, экология Финно-угорских народов. 2017; 1: 52-55.
Borodina Zh.I., Davydova L.A., Pozdeyeva T.G., et al. Clinical and Morphological substantiation of intestinal toxins in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2017; 1: 52-55. [in Russian].
43. Бородина Ж.И. Некоторые клинико-патогенетические аспекты интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Автореф. дис... канд. мед. наук. 2018; 23 с.
Borodina Zh.I. Some clinical and pathogenetic aspects of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the thesis of the candidate of medical Sciences. 2018; 23p. [in Russian].
44. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В. и др. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 6 (72): 11-15.
Borodina Zh.I., Kamenshchikova T.M., Malinin O.V. et al. the Value of low and medium molecular weight substances in the pathogenesis of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017; 6 (72): 11-15. [in Russian].
45. Каменщикова Т.М., Бородина Ж.И. Характеристика поражений печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва. 2011; 156.
Kamenshchikova T.M., Borodina Zh.I. Characteristics of liver lesions in hemorrhagic fever with renal syndrome. Materials of the 3rd Annual all-Russian Congress on infectious diseases. Moscow. 2011; 156. [in Russian].
46. Малых Е.В., Николаева Н.В., Бородина Ж.И. и др. Клиническая характеристика стертых и атипичных форм ГЛПС. Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск. 2002; 267 с.
Malykh E.V., Nikolaeva N.V., Borodina Zh.I. et al. Clinical characteristics of erased and atypical forms of glps. Proceedings of the Izhevsk state medical Academy. Izhevsk. 2002; 267 p. [in Russian].
47. Сарксян Д.С., Малинин О.В., Бородина Ж.И. Информативность определения сиаловых кислот в эритроцитах для оценки гемореологических нарушений при ГЛПС. Дальневосточный медицинский журнал. 2003; 3: 111.
Sarksyian D.S., Malinin O.V., Borodina Zh.I. Informativeness of determination of sialic acids in erythrocytes for evaluation of hemorheological disorders in glps. Far Eastern medical journal. 2003; 3: 111. [in Russian].
48. Малеев, В.В., Мартынов В.А., Клочков И.Н. Клинико-эндоскопическая характеристика острой эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом и туляремией. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2014; 3: 48-55.
Maleev V.V., Martynov V.A., Klochkov I.N. Clinical and endoscopic characteristics of acute erosive-ulcerative pathology of the upper gastrointestinal tract in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis and tularemia. Rossiyskiy med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova. 2014; 3: 48-55. [in Russian].
49. Информационное письмо для врачей терапевтов, инфекционистов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи. Диагностика лечение осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Министерство здравоохранения Удмуртской Республики. Электронный ресурс]. URL: <https://pandia.ru/text/81/574/45129.php> (дата обращения: 10.06.2019).
Information letter for therapists, infectious disease specialists, anesthesiologists-resuscitators, nephrologists, doctors and paramedics of emergency medical care. Diagnosis treatment of complications of hemorrhagic fever with renal syndrome. Ministry of health of the Udmurt Republic. Electronic resource.] URL: <https://pandia.ru/text/81/574/45129.php> (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
50. Dreshaj S., Ajazaj L., Hasani N. et al. A Nonfatal Case of Dobrava Hantavirus Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Combined with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. 2018; 22-25.
51. Shimizu K., Yoshimatsu K., Taruishi M. et al. Involvement of CD8+ T cells in the development of renal hemorrhage in a mouse model of hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical virology. 2018; 163: 1577-1584.
52. Llah S.T., Mir S., Sharif S. et al. Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. Journal of medical virology. 2018 Jun; [PubMed PMID: 29446472]
53. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. Infectious diseases. 2017; 49(7): 514-520
54. Moreli M.L., Marques-Silva A.C., Pimentel V.A. et al. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. Virusdisease. 2014; 25(3):385-389