

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ВЫЗВАННАЯ ХАНТАВИРУСОМ АМУР: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И КЛИНИКИ

Компанец Г.Г.^{1,2}, Иунихина О.В.^{1,3}, Максема И.Г.³, Иванис В.А.³, Захаров Н.Е.⁴,
Верхотурова В.И.⁵

¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, e-mail: galkom@inbox.ru;

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

³Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, e-mail: olga_iun@inbox.ru;

⁴Брянский филиал Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, e-mail: bfngu2012@yandex.ru;

⁵Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, e-mail: victory_21@mail.ru

Резюме: В данной статье представлен анализ эпидемиологических и клинических особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), вызванной хантавирусом Амур, циркулирующим в популяции восточноазиатской мыши *A.peninsulae* на территории разных ландшафтных зон юга Дальнего Востока России. Выявлены различия в частоте регистрации ведущих клинических синдромов при Амур-инфекции в сравнении со случаями ГЛПС у пациентов, связанными с другими типами хантавирусов, такими как Хантаан и Сеул, также циркулирующими в очагах данного региона. Показана тесная связь многолетних и годовых эпидемиологических особенностей заболеваемости ГЛПС с пространственно-временной динамикой грызунов – природных носителей хантавируса Амур, чья численность и общая инфицированность значительно увеличиваются в годы высокой урожайности семян корейской сосны *Pinuskoraiensis*.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирус Амур, эпидемиология, клинические особенности.

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME CAUSED BY AMUR HANTAVIRUS: CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGY AND CLINICS

Kompanets G.G.^{1,2}, Iunikhina O.V.^{1,3}, Maksema I.G.³, Ivanis V.A.³, Zacharov N.E.⁴,
Verkhoturova V.I.⁵

¹SomovInstitute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, e-mail: galkom@inbox.ru;

²Far-Eastern Federal University, Vladivostok;

³Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: olga_iun@inbox.ru;

⁴Affiliated Branch of Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint-Petersburg, Bryansk, e-mail: bfngu2012@yandex.ru;

⁵Primorsky Krai Infection Diseases Hospital, Vladivostok, e-mail: victory_21@mail.ru

Abstract. This article contains the analytical results of clinical and epidemiological characterization of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by Amur hantavirus circulating in the population of Korean field mouse *A.peninsulae* on the different landscape zones of southern part of Russian Far East. We established the differences in the incidence of major clinical syndromes of Amur-infection compared with cases of HFRS associated with other types of hantaviruses, Hantaan and Seoul, both are circulated in the foci of this region. There was the close relationship between the multiannual and seasonal epidemiological characteristics of morbidity and spatio-temporal dynamics of natural hosts of Amur virus, whose population and rate of hantavirus infection were significantly increased in the years of high harvests of pine *Pinuskoraiensis*.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, Amur hantavirus, epidemiology, clinical features.

Хантавирусы – представители рода *Hantavirus*, семейства *Bunyaviridae*, широко распространены во всем мире благодаря своим природным носителям – мелким млекопитающим, большинство из которых является представителями отрядов *Rodentia* и *Soricomorpha*. Выделяют две нозологические формы хантавирусной инфекции у людей – геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) в Евразии и хантавирусный

кардио-легочный синдром (ХКЛС) в Северной, Центральной и Южной Америке. В настоящее время известно, что клинические проявления хантавирусной инфекции у людей могут значительно варьировать в зависимости от типа вируса-возбудителя, и при хантавирусной инфекции, ассоциированной с вирусами Хантаан и Добрава, показатели летальности достигают 10 %, а при инфекции, вызванной вирусами Андес и Син-Номбре, до 60 % [1-3].

Хантавирус Амур впервые идентифицирован на территории Приморского края Российской Федерации в 2000 году на основании молекулярно-генетического анализа образцов фрагментов вирусной РНК, выделенной от больных ГЛПС и восточноазиатской мыши (ВАМ) *Apodemus peninsulae* [4, 5]. В дальнейшем доказана самостоятельность вируса Амур как отдельного гено/серотипа хантавируса [6,7] и показана его циркуляция в популяциях грызунов *A. peninsulae* на территориях сопредельных государств (Южная Корея и Китай) [8, 9]. В то же время данные об особенностях клинического течения Амур-инфекции у людей больных ГЛПС и эпидемиологии данного типа хантавирусной инфекции немногочисленны.

Цель исследования – выявить клинические и эпидемиологические особенности Амур-инфекции в очагах Приморского края.

Материалы и методы

Сравнительный анализ клинических и эпидемиологических данных проводили при обработке историй болезни 209 пациентов с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в разных инфекционных клиниках Приморского края за период 2005–2016 гг.

Диагноз ГЛПС подтверждали на основании выявления специфических антител в образцах сыворотки крови в непрямом методе флюоресцирующих антител (НМФА) с помощью коммерческого «Диагностикума геморрагической лихорадки с почечным синдромом культурального, поливалентного», в соответствии с инструкцией производителя (Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова г. Москва). Критерием подтверждения острого периода ГЛПС служила сероконверсия (появление) или нарастание не менее чем в 4 раза титра специфических антител в парных сыворотках крови, взятых с интервалом, не менее 7 дней [10]. При наличии от пациента единственной сыворотки крови диагноз острой инфекции верифицировали обнаружением антител класса IgM в иммуноферментном анализе, проводимом с помощью коммерческих тест-систем «ВектоХанта-IgM» и в соответствии с инструкциями производителя (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово).

Для идентификации серотипа хантавируса – возбудителя заболевания использовали реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцию нейтрализации (РН).

Для проведения РТГА гемагглютинирующие антигены готовили из вирусосодержащей жидкости, полученной при инфицировании культуры клеток Vero-E6 разными серотипами хантавирусов: Хантаан (геновариант FarEast, штамм Аа-79-95), Сеул (штамм Seo 80-39) и Амур (штамм Ар-15-99), с последующей обработкой, согласно стандартной методике с модификациями [11]. Титром антигемагглютининов считали наивысшее разведение сыворотки крови, которое вызывало задержку гемагглютинации эритроцитов, вызванную действием антигена хантавируса.

Использовали реакцию нейтрализации (РН), основанную на методе выявления фокусообразующих единиц (ФОЕ) в культуре клеток [12]. Титр вируснейтрализующих антител определяли по 80 % подавлению числа ФОЕ, в сравнении с контролем вируса.

Основанием для постановки этиологического диагноза ГЛПС являлась 4-кратная и более разница в титре гемагглютинирующих или нейтрализующих антител к антигенам гомологичного и гетерологичного вирусов.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2016», «BioStat 2009» [13] и с помощью онлайн-сервиса «Медицинская статистика» [14].

Результаты и обсуждение

Все пациенты по результатам серологических исследований (РТГА, РН) были разделены на 3 группы в зависимости от серотипа хантавируса, вызвавшего заболевание: Амур (n=67), Хантаан (n=65) и Сеул (n=77) (табл. 1). Во всех трех группах статистически достоверно преобладали лица мужского пола ($p < 0,05$), что является типичной характеристикой ГЛПС, обусловленной разными серотипами хантавируса, и, как предполагают, этот феномен связан с поведенческими, социальными и биологическими факторами [15, 16].

Таблица 1

Половой состав больных ГЛПС в зависимости от серотипа хантавируса

| Серотип хантавируса | Амур | | Хантаан | | Сеул | |
|---------------------|------|------------|---------|------------|------|------------|
| | Абс. | М±m, % | Абс. | М±m, % | Абс. | М±m, % |
| Пол пациента | | | | | | |
| мужской | 60 | 89,55±3,77 | 56 | 86,15±4,32 | 55 | 71,43±5,18 |
| женский | 7 | 10,45±3,77 | 9 | 13,85±4,32 | 22 | 28,57±5,18 |
| Итого | 67 | | 65 | | 77 | |

Эпидемиологические особенности многолетней динамики Амур-инфекции у людей, как правило, отражают динамику популяционной активности и инфицированности

восточноазиатской мыши – природного резервуара хантавируса [17]. Рост популяций грызунов и увеличение инфицированности хантавирусом, тесно связанные с увеличением кормовой базы – семян корейской сосны (*Pinus koraiensis*), обуславливают увеличение количества случаев ГЛПС, вызванных вирусом Амур. Кроме того, что урожай шишек стимулирует размножение грызунов, это приводит к активному посещению населением природных очагов во время сбора урожая кедрового ореха. Так, в 2005 г. из 140 заболевших ГЛПС (показатель заболеваемости 7,1 случаев на 100 тыс. населения) 66 человек сообщили об участии в заготовке кедровых шишек. При этом почти половину (41,79 %) составили лица, временно не работающие, чья основная деятельность была связана с заготовкой дикоросов, в том числе кедровых орехов. Однако в процесс добычи кедровой шишки были вовлечены разные социальные группы населения, жители многих районов и крупных городов Приморского края.

Средняя многолетняя годовая динамика ГЛПС, вызванной вирусом Амур, характеризовалась подъемом заболеваемости в весенне-летний период (с пиком в мае). Это совпадало с данными Р.А. Слоновой и соавт. [18] об увеличении в этот период численности популяции *A. peninsulae* и высокой активности эпизоотического процесса, сопровождавшейся выделением хантавируса с экскретами грызунов в окружающую среду.

При анализе клинических особенностей ГЛПС в рамках нашего исследования мы выявили, что при Амур-инфекции статистически достоверно чаще регистрировали тяжёлое течение заболевания, в сравнении с Хантаан-инфекцией (47,76±6,15 % vs. 18,46±4,85 %, p< 0,05) и Сеул-инфекцией (47,76±6,15 % vs. 20,78±4,65 %, p< 0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных ГЛПС по этиологии и степени тяжести заболевания

| Серотип хантавируса | Амур (n=67) | | Хантаан (n=65) | | Сеул (n=77) | |
|-----------------------------|----------------|------------|-------------------|------------|----------------|------------|
| | Абс. | М±m, % | Абс. | М±m, % | Абс. | М±m, % |
| Степень тяжести заболевания | | | | | | |
| Лёгкая | 12 | 17,91±4,72 | 20 | 30,77±5,77 | 26 | 33,77±5,43 |
| Средняя | 23 | 34,33±5,84 | 33 | 50,77±6,25 | 35 | 45,45±5,71 |
| Тяжёлая | 32 | 47,76±6,15 | 12 | 18,46±4,85 | 16 | 20,78±4,65 |

Можно предположить, что преобладание тяжелых форм Амур-инфекции связано с высокой вирулентностью этого типа вируса для людей. Более того, в условиях повышенного пылеобразования и длительного нахождения в местах концентрации инфицированных грызунов, может существенно увеличиться вирусная нагрузка в воздухе, вдыхаемом человеком в этих очагах. Также нельзя исключить влияние условий заражения больных в

лесном эпидемиологическом очаге, где появляются первые симптомы заболевания, и далеко не всегда имеется возможность незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Естественно, такая отсрочка может привести к утяжелению состояния пациентов.

Одним из ведущих клинических симптомов в начальный период заболевания в клинике ГЛПС, вызванной вирусами всех серотипов, был общетоксический синдром (табл.3), характеризовавшийся лихорадкой у 100 % пациентов, однако в отличие от Хантаан- и Сеул-инфекции при Амур инфекции в этот период заболевания достоверно чаще регистрировались миалгии и артралгии, анорексия и рвота ($p < 0,05$). Достоверно чаще в группе Амур инфекции отмечали лейкоцитоз и лимфопению, тогда как для Сеул-инфекции были более характерны лейкопения и лимфоцитоз. Один из классических симптомов ГЛПС, гиперемия и одутловатость лица, чаще регистрировался у пациентов с Амур- и Хантаан-инфекциями, хотя отмечен и почти у половины лиц с Сеул-инфекцией. Примечательно, что у пяти больных ГЛПС наблюдали симптомы менингизма.

Таблица 3

Клиническая характеристика ГЛПС, обусловленной разными серотипами хантавируса

| Серотип | Амур (n=67) | Хантаан (n=65) | Сеул (n=77) |
|---|-------------|----------------|-------------|
| Общетоксический синдром | | | |
| | M±m, % | M±m, % | M±m, % |
| Лихорадка | 100±0 | 100±0 | 100±0 |
| Головная боль | 98,51±1,43 | 92,31±3,31 | 93,51±2,83 |
| Миалгии, артралгии | 83,58±4,5 | 46,15±6,23 | 29,87±5,25 |
| Анорексия | 70,15±5,63 | 44,62±6,21 | 41,56±5,65 |
| Рвота | 56,72±6,1 | 26,15±5,49 | 23,38±4,86 |
| Лейкоцитоз | 91,04±3,52 | 64,62±2,62 | 42,86±5,68 |
| Лейкопения | 2,99±2,1 | 6,15±3 | 22,08±4,76 |
| Лимфоцитоз | 7,46±3,24 | 10,77±3,88 | 20,78±4,65 |
| Лимфопения | 31,34±5,71 | 13,85±4,32 | 18,18±4,42 |
| Нейтрофиллэз, сдвиг формулы влево | 74,63±5,36 | 83,08±4,69 | 71,43±5,18 |
| Синдром гемодинамических расстройств | | | |
| Нарушения зрения | 16,42±4,56 | 16,92±4,69 | 6,49±2,83 |
| Гиперемия, одутловатость лица | 73,13±5,46 | 66,15±5,92 | 42,86±5,68 |
| Менингизм | 0 | 6,15±3 | 1,3±1,3 |
| Синдром ОПН | | | |
| Боли в поясничной области | 97,01±2,1 | 95,38±2,62 | 67,53±5,37 |
| Боли в животе: | 76,12±5,25 | 53,85±6,23 | 46,75±5,72 |
| Тошнота | 67,16±5,78 | 63,08±6,03 | 29,87±5,25 |
| Жажда, сухость во рту | 52,24±6,15 | 41,54±6,16 | 37,66±5,56 |
| Олигурия | 65,67±5,84 | 30,77±5,77 | 19,48±4,54 |
| Анурия | 25,37±5,36 | 7,69±3,33 | 7,79±3,08 |
| Полиурия | 26,87±5,46 | 24,62±5,39 | 10,39±3,5 |
| Гипертония | 34,33±5,84 | 13,85±4,32 | 9,09±3,3 |
| Азотемия | 79,1±5 | 55,38±6,21 | 45,45±5,71 |
| Протеинурия: | 94,03±2,92 | 89,23±3,88 | 70,13±5,25 |

| | | | |
|---|------------|------------|------------|
| • 1-2 г/л | 16,42±4,56 | 18,46±4,85 | 2,6±1,83 |
| • «белковый выстрел» | 35,82±5,9 | 12,31±4,11 | 10,39±3,5 |
| Микрогематурия | 92,54±3,24 | 75,38±5,39 | 61,04±5,59 |
| Цилиндрурия: | 94,03±2,92 | 67,69±5,85 | 28,57±5,18 |
| Выпот в полостях: | 4,48±2,55 | 10,77±3,88 | 0 |
| Плеврит | 2,99±2,1 | 3,08±2,16 | 0 |
| Асцит | 0 | 3,08±2,16 | 0 |
| Паранефрит | 1,49±1,49 | 4,62±2,62 | 0 |
| Отек пирамидок почек | 61,19±6,0 | 50,77±6,25 | 29,87±5,25 |
| Синдром гепатита | | | |
| Дискомфорт, боли в правом подреберье | 11,94±3,9 | 6,15±3,0 | 27,27±5,11 |
| Гепатомегалия | 49,25±6,15 | 63,08±6,03 | 80,52±4,54 |
| Гепатоспленомегалия | 19,4±4,87 | 18,46±4,85 | 24,68±4,95 |
| Желтушность кожи, иктеричность склер | 5,97±2,92 | 26,15±5,49 | 25,97±5,03 |
| Гипербилирубинемия | 5,97±2,92 | 26,15±5,49 | 25,97±5,03 |
| Повышение АЛТ | 58,21±6,07 | 69,23±5,77 | 87,01±3,86 |
| Повышение АСТ | 55,22±6,12 | 64,62±5,98 | 84,42±4,16 |
| Расстройства стула: | 46,27±6,14 | 27,69±5,59 | 25,97±5,03 |
| Геморрагический синдром | | | |
| Единичные петехии | 11,94±3,9 | 7,69±3,33 | 5,2±2,55 |
| Обильная геморрагическая экзантема | 16,42±4,56 | 20±5,0 | 10,39±3,5 |
| Экхимозы | 7,46±3,24 | 9,23±3,62 | 2,6±1,83 |
| Субсклеральные кровоизлияния | 8,96±3,52 | 6,15±3,0 | 7,79±3,08 |
| Кровотечения: | 0 | 7,69±3,33 | 6,49±2,83 |
| Макрогематурия | 16,42±4,56 | 6,15±3,0 | 10,39±3,5 |
| Тромбоцитопения: | 52,24±6,15 | 58,46±6,16 | 71,43±5,18 |
| Респираторный синдром | | | |
| Насморк | 0 | 6,15±3,0 | 20,78±4,65 |
| Першение, боли в горле | 1,49±1,49 | 10,77±3,88 | 48,05±5,73 |
| Сухой кашель | 13,43±4,2 | 18,46±4,85 | 44,16±5,7 |
| Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, зернистость задней стенки | 28,36±5,55 | 69,23±5,77 | 83,12±4,3 |
| Изменения при аускультации лёгких: | 11,94±3,9 | 23,08±5,27 | 23,38±4,86 |
| Хрипы | 2,99±2,1 | 3,08±2,16 | 2,6±1,83 |
| Пневмония | 2,99±2,1 | 6,15±3,0 | 6,49±2,83 |
| Усиление сосудистого компонента на рентгенографии органов грудной полости | 10,45±3,77 | 15,38±4,51 | 37,66±5,56 |

Синдром острой почечной недостаточности (ОПН) был более выражен у пациентов с Амур-инфекцией, статистически достоверная разность отмечена для большинства симптомов, включенных в анализ. В частности, у пациентов с Амур-инфекцией достоверно чаще регистрировалось снижение диуреза с развитием олигурии и анурии, по сравнению с Хантаан-инфекцией ($p < 0,05$) и Сеул-инфекцией ($p < 0,05$). Продолжительность олигоанурического периода составила $7,68 \pm 0,43$ суток, при этом лишь у $26,87 \pm 5,46$ % больных встречалась типичная стадийность течения ОПН с чередованием периодов олигоанурии и полиурии.

Достаточно редко у пациентов с Амур-инфекцией встречался отёчный синдром, представленный в виде отёчности век и пастозности голеней, однако при тяжелом течении Амур-инфекции у двух пациентов отмечался экссудативный плеврит, у одного больного – выпот в паранефральной клетчатке. Подобные симптомы также регистрировали у больных ГЛПС, обусловленной вирусом Хантаан, но не при Сеул-инфекции.

Примечательно, что патогномичный для ГЛПС геморрагический синдром в нашем наблюдении не был характерен для больных, даже с тяжелыми формами инфекции. Основными проявлениями данного синдрома были петехиальная сыпь в виде единичных геморрагий, геморрагическая экзантема, местами сливная (по типу «удара хлыстом»), экхимозы (как правило, в местах инъекций, наложения манжетки для измерения артериального давления) и субсклеральные кровоизлияния.

Синдром гепатита был более выраженным у пациентов с Сеул-инфекцией, хотя симптомы поражения печени достаточно часто регистрировали и при ГЛПС, обусловленной другими серотипами хантавируса, в частности, гепатомегалию и повышение уровня аминотрансфераз отмечали более чем у половины обследованных пациентов.

Респираторный синдром также достоверно чаще наблюдался у пациентов с Сеул-инфекцией, однако следует отметить наличие изменений со стороны органов дыхания у части анализируемой группы больных ГЛПС, связанной с хантавирусами Хантаан и Амур.

Определены лабораторные маркеры, позволяющие на фоне общих, не специфических симптомов, с высокой долей вероятности предположить диагноз ГЛПС. У большинства обследованных пациентов (83,7±2,55 %) в общем анализе мочи регистрировали протеинурию разной степени выраженности, чаще концентрация белка не превышала 1 г/л, но у 40 пациентов концентрация белка в моче превышала 2 г/л («белковый выстрел»), причем достоверно чаще «белковый выстрел» выявляли у пациентов с Амур-инфекцией. Микрогематурия и цилиндрурия отмечены у 75,6±2,97 % и 61,7±3,36 % всех исследованных пациентов, соответственно, и у 92,54 % и 94,03 % больных Амур-инфекцией. У 61,2 %±3,37 % пациентов зарегистрирована тромбоцитопения (100-150 x 10⁹/л), достоверно чаще у пациентов с Сеул-инфекцией (p< 0,05). В биохимическом анализе крови у большинства пациентов (79,1±5 %) отмечалась азотемия, среднее значение сывороточного креатинина составило 255,83 мкмоль/л, при этом в группе больных с Амур-инфекцией среднее значение креатинина в сыворотке крови составило 396,8 мкмоль/л, что достоверно выше, чем в двух других группах: 212 мкмоль/л при Хантаан-инфекции и 158,7 мкмоль/л при Сеул-инфекции. Уровень мочевины также был увеличен у всех пациентов: среднее значение составило 15,0 ммоль/л, тогда как у пациентов с Амур-инфекцией – 19,67±1,91 ммоль/л.

Полученные результаты свидетельствуют, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, связанная с вирусом Амур, имеет характерные клинические проявления, отличающие ее от случаев инфекции, вызванных другими серотипами хантавирусов. Однако невозможно выявить один или несколько патогномоничных симптомов, специфичных для ГЛПС, обусловленной разными хантавирусами, чтобы с высокой долей вероятности только на основании клинических симптомов поставить диагноз Амур-инфекции или Хантаан-инфекции, особенно в очагах одновременной циркуляции двух или более типов хантавирусов.

Так, например, по данным многих авторов для Пуумала-инфекции наиболее характерным считается симптом «расфокусированность зрения» [1, 3, 16], однако А. Marcotic и соавт. [18] указывают на высокую частоту выявления данного симптома у пациентов с Dobrava-инфекцией в Хорватии. Т.К. Дзагурова (2012) сообщала о наличии этого симптома у пациентов с ГЛПС, вызванной геновариантом Сочи вируса Добрава.

В последние годы многие клиницисты отмечают отсутствие классической триады синдромов: лихорадки, геморрагического и почечного, лежащей в основе названия данного заболевания у большинства пациентов, даже с тяжелым течением, что делает затруднительным постановку точного диагноза ГЛПС только на основании клинических симптомов. Необходимо помнить также и о большой доле пациентов с легкими, стертыми и атипичными формами хантавирусной инфекции, у которых диапазон выявляемых симптомов может быть настолько широким, что даже для опытных специалистов в области инфекционной патологии клинический диагноз ГЛПС будет оставаться сомнительным без специфической диагностики.

Заключение

Таким образом, несмотря на выявленные статистически достоверные отличия клинических симптомов и лабораторных показателей Амур-инфекции от Хантаан- и Сеул-инфекций только тщательный эпидемиологический анамнез, подтвержденный комплексным серологическим и генетическим анализом, позволит дифференцировать данный тип хантавирусной инфекции. Наиболее значимой эпидемиологической особенностью геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Амур, является ее тесная связь с пространственно-временной динамикой популяции *Apodemus peninsulae* – природного носителя хантавируса Амур, которая, в свою очередь, значительно зависит от размеров кормовой базы грызунов – урожая кедровых орехов. Учитывая данные факторы, можно с достаточной долей вероятности при увеличении урожайности кедр прогнозировать рост популяции грызунов и, следовательно, заболеваемости Амур-инфекцией в году, следующем за урожайным. Установление этиологической структуры ГЛПС в местах

циркуляции нескольких патогенных для человека хантавирусов важно не только с точки зрения прогнозирования тяжести и исхода заболевания, но и позволит рационально разрабатывать подходы для создания и/или применения специфических вакцин у отдельных социальных и профессиональных групп населения в разных регионах нашей страны, эндемичных по хантавирусной инфекции.

Список литературы

1. Avsic-Zupanc T. HFRS and hantaviruses in the Balkans/South-East Europe / Avsic-Zupanc T., Korva M., Markotic A. // *Virus Res.* 2014. Vol. 187. P. 27-33.
2. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America / Figueiredo L.T., Souza W.M., Ferrés M., Enria D.A. // *Virus Res.* 2014. Vol. 187. P. 43-54.
3. Peters C.J. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome / Peters C.J., Simpson G.L., Levy H. // *Annual Rev. Med.* 1999. Vol. 50. P. 531-545.
4. A newly discovered variant of a hantavirus in Apodemus peninsulae, Far Eastern Russia / Yashina L., Mishin V., Zdanovskaya N., Schmaljohn C., Ivanov L. // *Emerg. Infect. Dis.* 2001. Vol. 7. P. 912-913.
5. Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia / Yashina L., Patrushev N., Ivanov L., Slonova R., Mishin V., Kompanez G. [et al.] // *Virus Res.* 2000. Vol. 70. P. 31-44.
6. Кушнарева Т.В. Серологическое подтверждение циркуляции вируса Амур на территории Приморского края / Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова, Г.Г. Компанец // *Хантавирусы и хантавирусные инфекции.* – Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2003. – С. 282-94.
7. Genetic and antigenic characterization of the Amur virus associated with hemorrhagic fever with renal syndrome / Lokugamage K., Kariwa H., Lokugamage N., Miyamoto H., Iwasa M., Hagiya T. [et al.] // *Virus Res.* 2004. Vol. 101. P. 127-134.
8. Soochong virus: an antigenically and genetically distinct hantavirus isolated from Apodemus peninsulae in Korea / Baek L.J., Kariwa H., Lokugamage K., Yoshimatsu K. [et al.] // *J. Med. Virol.* 2006. Vol. 78. P. 290-297.
9. Isolation and characterization of hantavirus carried by Apodemus peninsulae in Jilin, China / Zhang Y., Zou Y., Yao L., Hu G. [et al.] // *J. Gen. Virol.* 2007. Vol. 88. P. 1295-1301.
10. Санитарные правила: СП 3.1.7.2614-10. Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом. – М., 2010. – 26 с.

11. Кушнарева Т.В. Функциональная активность гемагглютининов штаммов вируса Хантаан и использование гемагглютинирующих антигенов для серодиагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова, Г.Г. Компанец // *Вопр. вирусол.* – 1999. – № 4. – С. 186.
12. Serotypic classification of hantavirus by indirect immunofluorescent antibody and plaque reduction neutralization tests /Lee P.W., Gibbs C.J., Gajdusek D.C., Yanagihara R. // *J. Clin. Microbiol.* 1985. Vol. 22, no. 6. P. 940-944.
13. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
14. Медицинская статистика. Сайт для аспирантов и молодых учёных, врачей-специалистов и организаторов, студентов и преподавателей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medstatistic.ru/calculators.html>.
15. Sex differences in the incidence and case fatality rates from hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2004–2008 /Klein S.L., Marks M.A., Li W., Glass G.E., [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, no. 12. P. 1414-1421.
16. Human hantavirus infections, Sweden /Ollson G.E., Dalerum F., Hornfeldt B., Elgh F. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* 2003. Vol. 9, no. 11. P. 1395-1401.
17. Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Apodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции / Р.А. Слонова, Т.В. Кушнарева, Г.Г. Компанец, И.Г. Максема [и др.] // *Вопр. вирусол.* – 2010. – № 2. – С. 38-42.
18. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia /Marcotic A., Nichol S.T., Kuzman I., Sanchez A.J. [et al.] // *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 66, iss.4. P.542-551.