

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID339111>

# Детерминанты проявлений эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае

С.Л. Колпаков<sup>1</sup>, А.Ф. Попов<sup>1, 2, 3</sup>, Е.В. Загней<sup>4</sup>, М.В. Маковкина<sup>5</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация<sup>2</sup> Школа медицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация<sup>3</sup> Дальневосточный филиал «Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины», Владивосток, Российская Федерация<sup>4</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Приморскому краю, Владивосток, Российская Федерация<sup>5</sup> Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Роль случайных и закономерных факторов в эпидемическом процессе геморрагической лихорадки с почечным синдромом до сих пор не изучена, и потому является актуальной темой для исследователей. Причины формирования тяжёлых и летальных случаев требуют конкретизации.

**Цель исследования** — на основе заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае за длительный интервал времени установить роль основных детерминант эпидемического процесса, продемонстрировать причинную обусловленность локальных проявлений в эпидемических очагах у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

**Материалы и методы.** Дизайн: комплексное дескриптивное эпидемиологическое и клиническое исследование. Эпидемиологический анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и данных обследований очагов инфекции. Клиническое наблюдение (case study) за случаем геморрагической лихорадки с почечным синдромом с летальным исходом. Объект исследования: статистические данные по официально зарегистрированным случаям геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае с 1995 по 2021 год; случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом с летальным исходом у пациентки, госпитализированной в ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» в марте 2022 года.

**Результаты.** Доля случайных факторов в эпидемическом процессе геморрагической лихорадки с почечным синдромом в рассматриваемый период составила 28,7%. Они формировали отклонения от типовой кривой, но не участвовали в формировании цикличности в многолетней динамике. Переменные факторы, формирующие цикличность и случайные отклонения, вместе определяли 53,4% заболеваемости. Они полностью относятся к сезонной заболеваемости (67,8%). Более того, оставшиеся 14,4% сезонности формируются постоянными для каждого месяца факторами. Постоянные для всех месяцев года факторы формируют круглогодичную форму, которая составляет 32,2% заболеваемости.

В клинко-эпидемиологическом наблюдении летального случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом присутствовало заражение в условиях пылеобразования: при наведении порядка в закрытом помещении при отрицательной температуре (подметание). Среди индивидуальных факторов риска — высокие титры специфических антител как результат многократных встреч с возбудителем при жилищном и профессиональном типах заболеваемости; сопутствующие заболевания.

**Заключение.** Изучение заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом продемонстрировало высокую разрешающую способность эпидемиологического анализа с использованием бинарного метода при зоонозах. Закономерности и особенности заболеваемости человека контролируются природными и социальными факторами более строго, чем биологическими. Детерминанты социально-экологической системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Приморском крае позволяют конкретизировать тактику и стратегию реализации эпидемиологического надзора.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ГЛПС; бинарный метод анализа; летальность; типы заболеваемости.

## Как цитировать

Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Загней Е.В., Маковкина М.В. Детерминанты проявлений эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 3. С. 138–148. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID339111>

Рукопись получена: 17.04.2023

Рукопись одобрена: 24.05.2023

Опубликована: 16.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID339111>

# Determinants of manifestations of the epidemic process of epidemic hemorrhagic fever in Primorsky Krai

Sergey L. Kolpakov<sup>1</sup>, Alexander F. Popov<sup>1, 2, 3</sup>, Elena V. Zagney<sup>4</sup>, Marina V. Makovkina<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, School of medicine, Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup> State scientific-research test Institute of military medicine of Defense, Far Eastern Branch, Vladivostok, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Rospotrebnadzor in Primorsky Krai, Vladivostok, Russian Federation

<sup>5</sup> Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The contribution of random and regular factors in the process of epidemic hemorrhagic fever is unknown, which necessitates the search for the reasons for the formation of severe and fatal cases.

**AIM:** Based on the incidence of epidemic hemorrhagic fever in Primorsky Krai over a long period, we aimed to establish the role of the main determinants of the epidemic process and to demonstrate the causality of local manifestations in epidemic foci in patients with epidemic hemorrhagic fever.

**MATERIALS AND METHODS:** In this comprehensive descriptive epidemiological and clinical study, we undertook the epidemiological analysis of the incidence of epidemic hemorrhagic fever and data from examinations of the foci of infection. We performed a clinical observation (case study) of a case of epidemic hemorrhagic fever with a fatal outcome at the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in March 2022. The object of the study is statistical data on officially registered cases of epidemic hemorrhagic fever in Primorsky Krai from 1995 to 2021.

**RESULTS:** The proportion of random factors in the epidemic process of epidemic hemorrhagic fever in the period under review was 28.7% of the incidence, which formed deviations from the typical curve, but did not participate in the formation of cyclicity in the long-term dynamics. Variable factors that formed cyclicity and random deviations together determined 53.4% of the incidence. They were fully related to seasonal morbidity (67.8%). Moreover, the remaining 14.4% of seasonality was formed by constant factors for each month. Factors constant for all months of the year form a year-round form, that is, 32.2% of the incidence.

In the clinical and epidemiological observation of a lethal case of epidemic hemorrhagic fever, infection was noted under conditions of dust formation, such as when restoring order in a closed room at a negative temperature (sweeping) and high titers of specific antibodies resulting from repeated encounters with the pathogen in residential and occupational types of morbidity and the accompanying illnesses.

**CONCLUSIONS:** The study of the incidence of epidemic hemorrhagic fever demonstrated a high resolution of epidemiological analysis by using a binary method in zoonoses. The patterns and features of human morbidity were controlled by natural and social factors more strictly than by biological ones. The determinants of the socio-ecological system in epidemic hemorrhagic fever in Primorsky Krai make it possible to specify the tactics and strategy for the implementation of epidemiological surveillance.

**Keywords:** epidemic hemorrhagic fever; binary method of analysis, lethality, types of morbidity.

## To cite this article

Kolpakov SL, Popov AF, Zagney EV, Makovkina MV. Determinants of manifestations of the epidemic process of epidemic hemorrhagic fever in Primorsky Krai. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(3):138–148. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID339111>

## ОБОСНОВАНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в группе зоонозных природно-очаговых инфекций стабильно занимает важное место [1]. Она имеет высокую клиническую значимость. Доля тяжёлых по течению случаев составляет по федеральным округам от 7,5 до 21,9% [2]. Летальность при разных видах ортоханта-вирусных инфекций колеблется от 1–10% (ГЛПС) до 50% (хантавирусный кардиопульмонарный синдром) [3, 4].

В Приморском крае, как и на многих территориях Российской Федерации, заболеваемость ГЛПС стабильно низкая, и она досконально изучается эпидемиологами [5, 6]. Напротив, эпизоотии развиваются весьма динамично, но трудоёмки в визуализации и моделировании [7, 8]. Возникает методологическая проблема взаимообусловленности низкой заболеваемости людей мощным зооносным резервуаром инфекции. Оценка соотношения случайных и закономерных факторов в эпидемическом процессе ГЛПС не имела решения. С клинической точки зрения, актуально изучение причин формирования тяжёлых и летальных случаев, закономерности проявления эпидемического процесса в очагах этой инфекции.

**Цель исследования** — установить роль основных детерминант эпидемического процесса на основе заболеваемости ГЛПС в Приморском крае за длительный интервал времени; на основе клинического наблюдения летального случая ГЛПС продемонстрировать причинную обусловленность локальных проявлений в эпидемическом очаге.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Комплексное дескриптивное эпидемиологическое и клиническое.

### Условия проведения

В работе использованы статистические данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» по официально зарегистрированным случаям ГЛПС за период с 1995 по 2021 год (Форма № 2, месячная, годовая). Данные по случаям ГЛПС из журналов учёта инфекционных больных (Форма № 60) за период с 2017 по 2021 год: возраст, пол, профессия, должность, местожительство, организованность (у детей). Данные из Приложения к Постановлению Главного государственного санитарного врача России от 21.10.2010 N 133 «Акт эпидемиологического расследования очагов инфекционных (паразитарных болезней) с установлением причинно-следственной связи»<sup>1</sup> для изучения путей передачи и типов заболеваемости.

<sup>1</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21 октября 2010 года N 133 «Об оптимизации противозидемической работы и утверждении формы акта эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12180676/>.

Приведено клиническое описание случая ГЛПС с летальным исходом у пациентки, госпитализированной в ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» в марте 2022 года. Использован метод эпидемиологического наблюдения за очагом с единичным случаем для обсуждения факторов риска.

### Статистический анализ

Пространственная характеристика распределения при ГЛПС осуществлялась за последний полный цикл многолетней динамики (2017–2021 год) по административно-территориальным образованиям Приморского края. Учитывая низкую заболеваемость, использовалась статистика распределения редких событий Пуассона, и рассчитывалось среднее многолетнее абсолютное количество случаев, что позволило объективно оценить эпидемиологическую ситуацию.

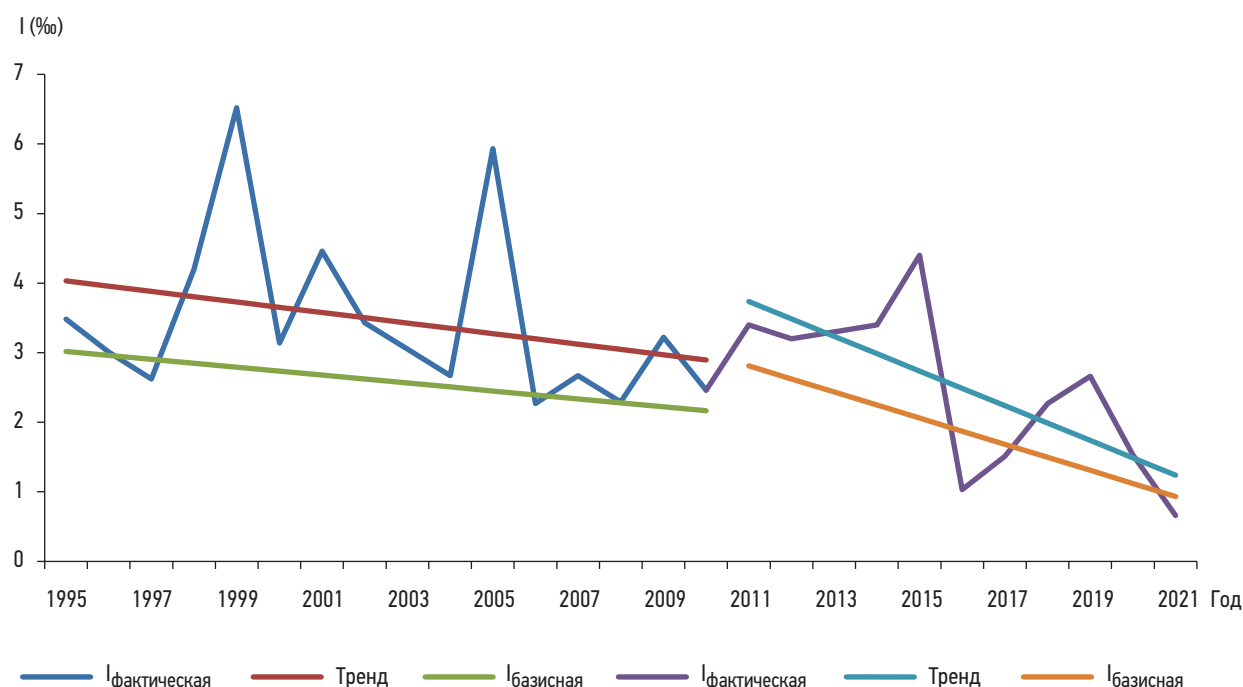
Эпидемиологический анализ факторов социально-экологической системы при ГЛПС (детерминанты эпидемического процесса) проведён бинарным методом [9]. Изучена роль биологических факторов (циклическая и базисная составляющие) за периоды с 1995 по 2010 и с 2011 по 2021 год. Структура природного (сезонная и круглогодичная составляющие) и социального (случайные и закономерные проявления) факторов изучена за период с 2011 по 2021 год.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Структура биологических факторов

В многолетней динамике заболеваемости ГЛПС населения Приморского края с 1995 по 2021 год можно выделить два периода. Первый — с 1995 по 2010 год — со средней заболеваемостью 3,5 на 100 000 населения и слабо выраженной тенденцией к снижению с темпом 2,2% в год (рис. 1). В заболеваемости доля циклических колебаний составляет 25,2%, базисная часть — 74,8%. Циклы формировались продолжительностью от 2 до 4 лет с умеренной и слабо выраженной амплитудой. Второй период многолетней заболеваемости — с 2011 по 2021 год — имел средний уровень 2,5 случая на 100 000 населения и выраженную тенденцию к снижению с темпом 10,0% в год. Циклическая составляющая заболеваемости была 24,7%, базисная — 75,3%. Оформилось два цикла с умеренной амплитудой продолжительностью 4–5 лет.

Таким образом, структура биологических факторов в рассматриваемые периоды не различалась (общие детерминанты или предикторы). Интегрально она проявилась одинаковой долей вариабельной составляющей заболеваемости, формируемой за счёт изменений иммунитета и восприимчивости резервуарных видов животных, вирулентности и антигенности популяций возбудителя. Цикличность многолетней динамики заболеваемости людей формируется вторично как производная цикличности эпизоотического процесса. Напротив, различие



**Рис. 1.** Многолетняя динамика заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае с 1995 по 2021 год (по оси «X» — годы, по оси «Y» — заболеваемость на 100 000 населения;  $I_{\text{фактическая}}$  — фактическая заболеваемость; тренд — линия тенденции;  $I_{\text{базисная}}$  — базисная заболеваемость).

**Fig. 1.** Long-term dynamics of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai from 1995 to 2021 (on the "X" axis — years, on the "Y" axis — incidence per 100,000 population;  $I_{\text{factual}}$  — actual incidence; trend — trend line;  $I_{\text{basic}}$  — baseline incidence).

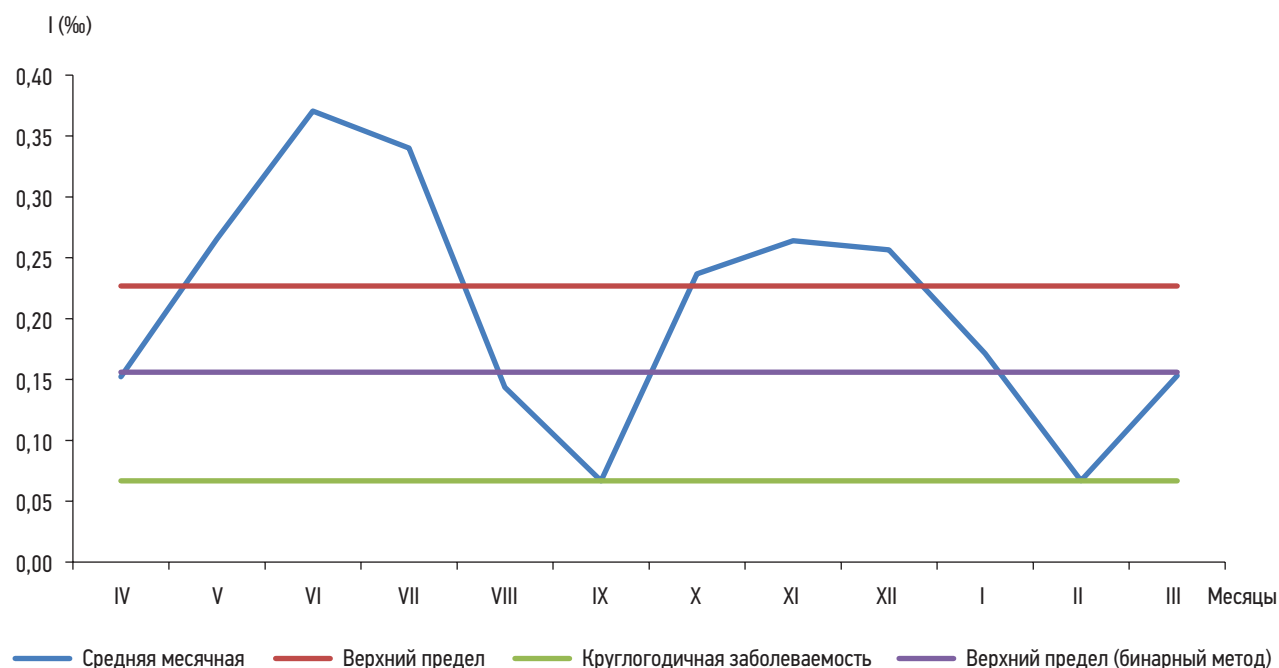
выраженности тенденций в эти два периода (2,2 и 10,0%) сложно объяснить биологическим фактором. Оно, вероятно, определялось социальными факторами: снижением вероятности контакта с резервуаром инфекции или увеличением эффективности противоэпидемической работы.

Объектом анализа нами выбран второй период. Типовая кривая годовой динамики заболеваемости характеризовалась двумя пиками (рис. 2): весенне-летним эпидемическим периодом (май-июнь) и осенне-зимним подъёмом (октябрь-декабрь). Доля заболеваемости выше круглогодичного уровня, которая контролировалась сезонными факторами, составила 67,8%, постоянными на протяжении года факторами — 32,2%. В феврале и сентябре были минимальные уровни.

Вклад в заболеваемость инфекционно-иммунологического механизма — выше верхнего предела круглогодичной заболеваемости, рассчитанный на основе методики И.П. Палтышева и А.Н. Герасимова [10], составил 15,0%. При антропонозных инфекциях он, как правило, совпадает с долей циклической заболеваемости в структуре многолетней динамики. В рассматриваемом примере, при ГЛПС в Приморском крае, циклическая составляющая многолетней динамики была почти на 10% выше. Следовательно, данный метод определения верхнего предела имеет большую погрешность, что связано с низким абсолютным количеством случаев ГЛПС в Приморском крае в рассматриваемые годы и широким доверительным интервалом

в статистике редких событий для маленького количества случаев. Применение бинарного метода для вычисления верхнего предела круглогодичной заболеваемости устранило погрешность и сделало оценку и характеристику эпидемических проявлений объективной [9].

Доля случайных факторов в эпидемическом процессе ГЛПС в рассматриваемый период составила 28,7%. Они формировали отклонения от типовой кривой, но в многолетней динамике не участвовали в цикличности. Следовательно, это базисная часть заболеваемости (нециклическая надбавка в многолетние показатели), и она проявляется и оценивается через участие сезонных факторов. Теоретически, при высокой доле круглогодичной заболеваемости случайные факторы могут формировать и её. Однако, с одной стороны, это противоречит представлениям о постоянных факторах, с другой — переменные факторы, формирующие цикличность и случайные отклонения, вместе определяют 53,4% заболеваемости. Эта доля полностью относится к сезонной заболеваемости (67,8%). Более того, 14,4% остаётся на сезонность, формируемую постоянными для каждого месяца факторами (это немного). Они являются и закономерными, и базисными. А постоянные для всех месяцев года факторы формируют круглогодичную форму, аналогично — закономерную и базисную, которая составляет 32,2% заболеваемости. Связь человека с природными и антропоургическими очагами ГЛПС — тесная



**Рис. 2.** Типовая кривая годовой динамики заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом с 2011 по 2021 год (по оси «X» — месяцы с апреля по март, по оси «Y» — заболеваемость на 100 000 населения).

**Fig. 2.** A typical curve of the annual dynamics of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome from 2011 to 2021 (on the "X" axis — the months from April to March, on the "Y" axis — the incidence per 100,000 population).

и непрерывная весь календарный год — формирует почти 1/3 заболеваемости.

Таким образом, сезонная надбавка заболеваемости имеет очень сложный характер формирования (табл. 1), однако, несмотря на кажущуюся случайность и хаотичность заболеваемости по отдельным годам, эпидемический процесс ГЛПС в Приморском крае является строго детерминированным.

### Структура больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

В структуре больных ГЛПС в Приморском крае (с 2017 по 2021 г.) дети до 17 лет (включительно) представлены единичными случаями (1–2), регистрировавшимися не каждый год. Лица в возрасте от 51 года и старше имели значимый удельный вес — от 10,7% (2017 г.) до 39,3% (2020 г.).

**Таблица 1.** Анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом с 2011 по 2021 год по факторам паразитарной и социально-экологической систем (бинарный анализ)

**Table 1.** Analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome from 2011 to 2021 by factors of parasitic and socio-ecological systems (binary analysis)

Средняя		2,5‰					
Биологические <sup>1</sup>		Социальные		Биологические <sup>2</sup>		Природные	
Базисная	75,3	Случайная	28,7	Базисная	28,7	Сезонная	28,7
		Закономерная	46,5		46,5	Круглогодичная	32,2
						Сезонная	14,4
Циклическая	24,7	Закономерная	24,7	Эпидемическая	15,0	Сезонная	24,7
	-			Погрешность	9,8	-	-
Всего (%)	100	-	100		100	-	100

**Примечание.** <sup>1</sup> — верхний предел рассчитывался в бинарном методе; <sup>2</sup> — верхний предел рассчитывался по И.П. Палтышеву и А.Н. Герасимову [10].

**Note:** <sup>1</sup> — the upper limit was calculated using the binary method; <sup>2</sup> — the upper limit was calculated according to I.P. Paltyshev and A.N. Gerasimov [10].



Основную долю составляли лица возрастной категории 18–50 лет — от 53,6% (2020 г.) до 89,3% (2020 г.). Это типичное распределение больных по возрасту при зоонозных инфекциях с природной очаговостью.

В структуре взрослых больных по занятости профессиональные группы риска (лесное хозяйство, сельское хозяйство, транспорт) составляли от 10,6% (2019 г.) до 20,0% (2021 г.). Максимальную долю в заболеваемости ГЛПС имеют безработные: на них приходилось от 40,0% (2021 г.) до 57,7% (2020 г.) случаев. Удельный вес прочих профессиональных групп и пенсионеров составлял от 26,9% (2020 г.) до 46,2% (2018 г.).

Изучение условий заражаемости (профессия, должность, место работы, условия и место проживания, занятость, времяпрепровождение) у больных ГЛПС позволило нам создать рабочую модель типов заболеваемости по сферам жизнедеятельности (табл. 2). Основным является жилищный (семейный, бытовой) тип заболеваемости (34,6%): заражение происходит при обслуживании домохозяйства, домовладения с приусадебными постройками в частном секторе. Тесно с ним связаны дачный и садово-огородный типы (9,8%). Таким образом, на социально-биологическую сферу (дом) приходится 44,4% заболеваемости.

На профессиональные типы (транспортный, сельскохозяйственный) может приходиться 14,3% заболеваемости, ещё 19,4% — на промысловый тип (условия заражения у безработных, маргиналов и пенсионеров при добычании доходов и пищи промысловым способом). Вместе эти типы относятся к социальной сфере (работа) и формируют 33,7% заболеваемости. На социально-культурную сферу (потребление), в области досуга (рекреационный, туристический типы) приходится 19,4% заболеваемости.

Таким образом, формирование эпидемического процесса за счёт трёх сфер жизнедеятельности человека приводит к устойчивой ситуации. Тенденция к снижению заболеваемости, возможно, определяется потерей актуальности жилищного и садово-огородного типов заболеваемости (сфера дом), ранее формировавших до 59,1% [8].

Территориальная структура

Пространственное распределение случаев ГЛПС в Приморском крае характеризуется зональными особенностями (рис. 3). Территории с постоянной заболеваемостью имеют привязку к бассейнам рек Раздольная и Уссури. Это западные, часто пограничные с Китайской Народной Республикой районы и города Приморского края. Максимальное среднегодовое количество случаев ГЛПС было следующим: во Владивостоке — 10,8, заболеваемость 1,7 просантимилле (‰); в Уссурийске — 2,8 (1,4‰); Пожарском районе — 2,8 (10,0‰); Хорольском районе — 2,0 (7,4‰); Арсеньеве — 1,4 (2,7‰); Лесозаводске — 1,4 (3,3‰); Спасске-Дальнем — 1,2 (1,7‰); Октябрьском районе — 1,2 (4,4‰). Летальные исходы отмечались преимущественно на эндемичных территориях, и значимой статистической связи с количеством случаев ГЛПС, корреляции заболеваемости и смертности не установлено.

Описание случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом с летальным исходом

Для оценки условий формирования клинических проявлений у больных ГЛПС в эпидемических очагах нами использован метод индивидуального наблюдения (case study) за случаем с летальным исходом.

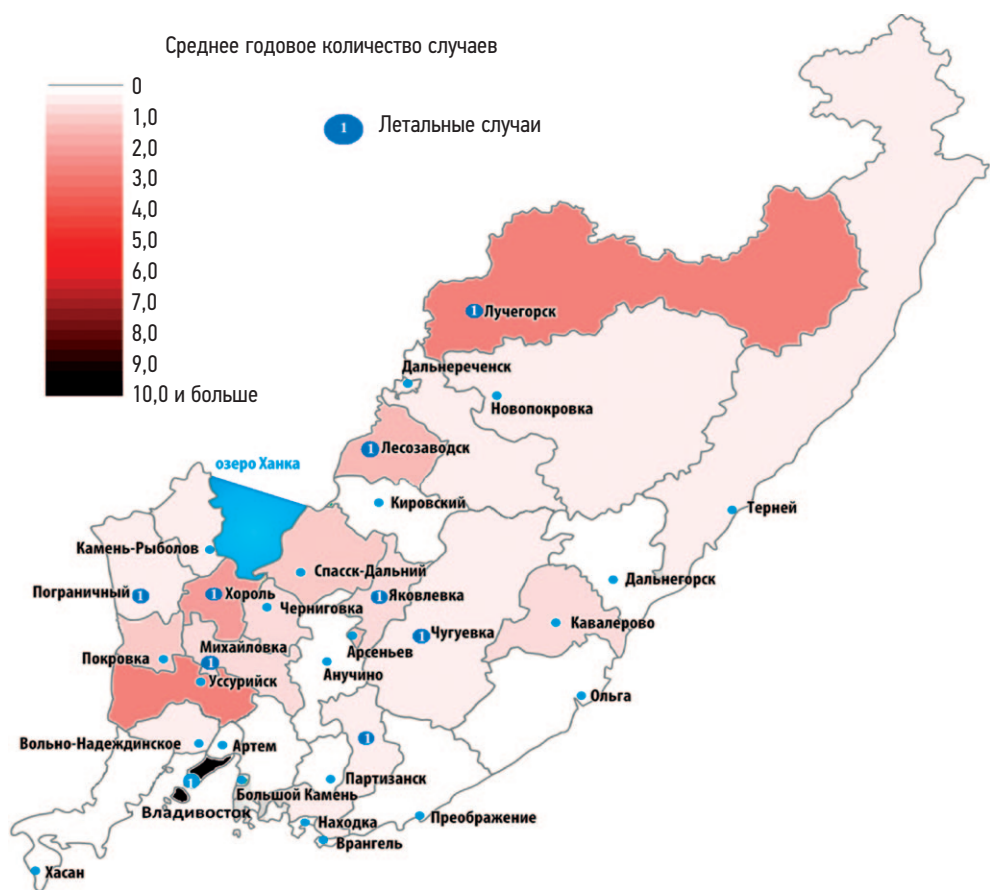
**О пациенте.** В ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 20 марта 2022 года поступила пациентка в возрасте 38 лет.

**Анамнез заболевания.** Заболела 15 марта 2022 года, испытывала слабость, недомогание, боли в мышцах поясничной области и туловища, озноб с потливостью. В день госпитализации (20.03.2022) температура достигла 39°C, прекратилось мочеотделение. При осмотре врачами скорой помощи — желтуха кожных покровов, диффузные изменения паренхиматозных органов при ультразвуковом исследовании. С подозрением на вирусный гепатит пациентка доставлена в инфекционную больницу. В приёмном покое взяты анализы крови и мочи (табл. 3),

Таблица 2. Структура заболеваемости населения по типам и сферам жизнедеятельности с 2016 по 2021 год

Table 2. Structure of morbidity of the population by types and spheres of life activity from 2016 to 2021

Сфера	Тип заболеваемости	P, %
Дом	Жилищный	34,6
	Садово-огородный	9,8
Работа	Профессиональный промышленный	7,3
	Профессиональный сельскохозяйственный	7,0
	Промысловый	19,4
Потребление	Рекреационный	19,4
Не установлены		2,5
Всего		100



**Рис. 3.** Территориальное распределение среднего годового количества случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом по городам и административным территориям Приморского края, данные за 2017–2021 гг. (летальные случаи, всего).

**Fig. 3.** Territorial distribution of the average annual number of cases of hemorrhagic fever with renal syndrome by cities and administrative territories of Primorsky Krai; data for 2017–2021 (total deaths).

**Таблица 3.** Динамика клинических и лабораторных показателей пациента

**Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory parameters of the patient

Анализ	Показатель	20.03; 17:35	21.03	22.03
Кровь	Гипербилирубинемия	9 норм	13 норм	18 норм
	Активность трансаминаз	3 нормы	-	-
	Азотемия	3 нормы	3 нормы	Клиренс креатинина — 19 мл/мин
	Цитолиз	-	5–6 норм	9–14 норм
	Гиперкоагуляция, нг/мл	-	D-димер — 6959	>6000
	Прокальцитонин, нг/мл	-	8,5	-
	Hb, г/л	15,9	15	14,9
	Эритроциты	$5,2 \times 10^{12}/л$	$5,0 \times 10^9/л$	$4,94 \times 10^{12}/л$
	Лейкоциты	$10,5 \times 10^9/л$	$10,1 \times 10^9/л$	$5,6 \times 10^9/л$
	Тромбоциты	$48 \times 10^9/л$	$38 \times 10^9/л$	$38 \times 10^9/л$
Моча	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	18	-	30
	Удельный вес	1025	1030	-
	pH	-	5	-
	Белок, г/л	0,1	1,5	-
	Лейкоциты, в поле зрения	2–3	10	-
	Эритроциты, в поле зрения	10–15	15–50	-

а также выполнены тесты на антигены коронавируса (Ag SARS CoV-2), поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) и специфические иммуноглобулины классов М и G к белкам вируса гепатита С (анти-HCV) — все отрицательные. Предварительный диагноз: «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом».

**Анамнез жизни.** В возрасте 16 лет (2000 год) лечилась от посттравматической энцефалопатии. В этом же году была диагностирована гипертоническая болезнь II степени, риск 2. Длительное время принимала периндоприл и бисопролол.

Прожила в благоустроенной квартире во Владивостоке на 1-м этаже. Работала в складском помещении офиса, где отмечала наличие грызунов, убирала (подметала) продукты их жизнедеятельности.

**Результаты лабораторных и инструментальных исследований.** 20.03.2022 в 23:50 по клиническим показаниям больную поместили в палату реанимации и интенсивной терапии. Прогрессирующее снижение артериального давления и развитие шока. Подключили вазопрессорную поддержку норадреналином (6 мл/ч, 0,4 мкг/кг в минуту). Уровень артериального давления повысился до 112/65 мм рт.ст. Получено 500 мл концентрированной мочи: цвет мясных помоев, тёмная. Проведён анализ мочи и крови (см. табл. 3).

21.03.2022 непрямым методом флуоресцирующих антител выявлены антитела к хантавирусу в титре 1:256. Показатели гемодинамики оставались стабильными. На фоне вазопрессорной поддержки норэпинефрином (6 мл/ч, 0,4 мкг/кг в минуту) получено 1025 мл мочи (почасовой диурез составил 0,6 мл/кг в час).

22.03.2022 жаловалась на боли по всему животу распирающего характера, выраженную слабость, недомогание, сухость во рту, жажду. Аппетит отсутствовал, отмечались позывы на рвоту, тошнота. Индекс массы тела 30,46 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние тяжёлое. Температура тела не превышала 37 °С. Желтушность кожи и склер увеличивалась. Стул задержан, газы не отходят. Олигурия (250 мл мочи). В анализах нарастание билирубина, цитолиза (преимущественно аспартатаминотрансферазы; коэффициент де Ритиса 1,14). Нарастание азотемии (см. табл. 3). На рентгенограмме органов грудной клетки усиление лёгочного рисунка во всех лёгочных поясах, инфильтрация лёгочной ткани в S<sub>3</sub> справа. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек — диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек, спленомегалия, утолщение стенок желчного пузыря.

**Исход.** Из-за тяжести состояния, невозможности транспортировки, низкого уровня тромбоцитов гемодиализ не проводился. 23.03.2022, несмотря на интенсивную терапию, в 02:00 наступила смерть.

**Изучение эпидемического очага.** Эпидемиологическое обследование очага ГЛПС с летальным исходом показало, что это местный случай с инфицированием по месту работы (Владивосток). Путь заражения — аспирационный.

Источником инфекции являются грызуны, обитающие в складских помещениях офиса. Учитывая многолетний период работы в должности и выраженный характер иммунного ответа, можно предполагать, что контакты с контаминированным возбудителем материалом были многократными. Сухая уборка складских помещений после зимнего сезона сопровождалась формированием концентрированного аэрозоля.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В социально-экологической системе, формирующей заболеваемость ГЛПС, из переменных детерминант выделяется доля сезонного компонента природных факторов (67,8%), из них 24,7% циклического компонента (инфекционно-иммунологический механизм), 28,7% случайной составляющей заболеваемости (социальная активность), 14,4% постоянных для каждого месяца факторов (активирующих механизм передачи). Циклическая и случайная составляющая имеют высокую долю в паразитарной системе, что определяет большую вариабельность проявлений по отдельным календарным годам.

Случайные факторы реализуются в промышленном (работа) и рекреационном (потребление) типах заболеваемости [11]. Возможна причинно-следственная цепь: погода—календарь—социальное поведение человека. Участие безработных, маргинальных слоёв населения, пенсионеров определяет специфику социально-экологической системы по социальным факторам. Вероятно, за счёт участия этих контингентов формируется 28,7% заболеваемости случайными факторами (погода, урожайность дикоросов, потребности населения).

Из стабильных компонентов социально-экологической системы высока доля круглогодичной (32,2%) и постоянной сезонной (14,4%) заболеваемости. Следовательно, при ГЛПС мы имеем дело со стабильным резервуаром (зоонозным). Вклад инфекционно-иммунологического механизма, определяемого величиной прослойки восприимчивых особей животных, колебаниями численности их популяций, зависящей от размножения и кормовой базы, составляет 24,7%.

Пространственный характер распределения случаев ГЛПС в Приморском крае за рассматриваемые годы наиболее точно соответствует ареалу обитания полевой мыши (*Apodemus agrarius*) и дальневосточной полёвки (*Microtus fortis*), при этом только *Apodemus agrarius* рассматривается как значимый резервуар возбудителей ГЛПС [7]. Именно биологические особенности полевой мыши [12], такие как размножение от 3–4 до 5–6 раз в год, отсутствие спячки, полусинантропный характер поведения (обитает в населённых пунктах осенью и зимой с круглосуточной активностью), обеспечивают установленный характер заболеваемости в Приморском крае.

В теоретическом аспекте представляет интерес обсуждение механизма передачи при ГЛПС в эпизоотии



у полевых мышей (по В.Д. Белякову, нетрансмиссивный механизм передачи). Полевые мыши питаются растительной (семена, ягоды, части растений) и животной (насекомые) пищей. При отсутствии трансмиссивной передачи возможен как фекально-оральный, так и аэрозольный механизм передачи. По нашему мнению, поскольку вирус присутствует в органах дыхания, есть основание предполагать аэрозольный механизм передачи, не характерный для зоонозов.

Биологические особенности грызунов, в частности проживание в норах, складских помещениях, сараях (антропоценозы и агроценозы), создание семей, размножение до 5–6 раз в год, формирование запасов пищи, совместное обитание и питание, способны обеспечить распространение возбудителя за счёт функции дыхания. Аэрозольный механизм передачи реализуется двумя основными путями — воздушно-капельным и аспирационным (с мочой, в меньшей степени с калом), а также дополнительным — пищевым. Аргументами против фекально-орального механизма передачи выступают отсутствие убедительных данных за актуальность у человека водного пути, низкая частота пищевых вспышек.

По результатам обследования эпидемических очагов в период с 2017 по 2021 год, на аспирационный путь заражения человека приходилось от 85,7% (2017 г.) до 100% (2021 г.). Рассмотренный случай ГЛПС с летальным исходом также соответствует аспирационному пути заражения. За низкую активность пищевого и водного пути передачи говорит, во-первых, малый удельный вес заболевших детей (а при водном пути передачи дети должны вовлекаться значительно чаще). Во-вторых, небольшое абсолютное число больных среди маргинальных слоёв населения (безработных), занятых промыслом в природных очагах (обеспечивают рынки края дикоросами), а также несопоставимость размеров зоонозного резервуара и числа случаев групповой заболеваемости (единичные).

Главный довод за аэрозольный механизм передачи — морфологическое строение и таксономические характеристики возбудителя. Хантавирус относится к порядку *Bunyavirales*, выделенному в 2016 году [13]. Большинство его представителей являются трансмиссивными вирусами, что позволяет рассматривать данный механизм передачи базисным. Однако в семействе *Hantaviridae* вирусы имеют нетрансмиссивные пути распространения: это РНК вирусов со сферическим вирионом, покрытым липидной оболочкой [14], характерной для многих возбудителей с аэрозольным механизмом передачи [15].

В научных источниках «заражение в условиях пылеобразования» и высокая вирусная нагрузка отмечаются как индивидуальный фактор риска формирования тяжёлой клинической картины и летальных исходов. Реализуется это при наведении порядка в закрытых помещениях

(подметание), особенно при отрицательной температуре. Другой индивидуальный фактор риска — высокие титры специфических антител в моче у больных [16], что может быть результатом многократных встреч с возбудителем при жилищном и профессиональном типах заболеваемости. Оба индивидуальных фактора риска присутствуют в представленном клинико-эпидемиологическом наблюдении случая ГЛПС с летальным исходом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение заболеваемости ГЛПС демонстрирует высокую разрешающую способность эпидемиологического анализа с использованием бинарного метода при зоонозах. Заболеваемость населения ГЛПС строго детерминирована эпизоотическим процессом, а вот закономерности и особенности заболеваемости человека контролируются природными и социальными факторами более строго, чем биологическим.

Проведённый анализ показал базисную структуру социально-экологической системы при ГЛПС в Приморском крае, которую следует использовать при разработке тактики и стратегии реализации эпидемиологического надзора.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Л. Колпаков, А.Ф. Попов — концепция и дизайн исследования, написание текста; Е.В. Загней, А.Ф. Попов, С.Л. Колпаков, М.В. Маковкина — сбор и обработка материала; С.Л. Колпаков — статистическая обработка; А.Ф. Попов — редактирование.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.L. Kolpakov, A.F. Popov — concept and design of the study, writing the text; E.V. Zagney, A.F. Popov, S.L. Kolpakov, M.V. Makovkina — data collection and processing; S.L. Kolpakov — statistical data processing; A.F. Popov — editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 156–161.
2. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России: прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 2. С. 62–70. doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70
3. Kruger D.H., Figueiredo L.T., Song J.W., Klempa B. Hantaviruses — globally emerging pathogens // J Clin Virol. 2015. N 64. P. 128–136. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.033
4. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5. С. 33–38. doi: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38
5. Киряков В.Ю., Решетняк Е.А. Некоторые особенности протекания эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 4. С. 118–121.
6. Иунихина О.В. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом среди отдельных групп населения Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 2. С. 57–59. doi: 10.18411/hmes.d-2016-080
7. Слонова Р.А., Симонов С.Б., Компанец Г.Г., и др. Хантавирусная инфекция в Приморском крае. Медико-географический атлас. Владивосток, 2007. 46 с.
8. Захарова Г.А., Просяникова М.Н., Бурухина Е.Г., Хомичук Т.Ф. Об эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Приморском крае в 2009–2010 гг. // Национальные приоритеты России. 2011. № 2. С. 101–102.
9. Колпаков С.Л. Бинарный метод эпидемиологического анализа факторов эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018. № 5. С. 212–219. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-5-212-219
10. Палтышев И.П., Герасимов А.Н. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов // Теоретические проблемы эпидемиологии и инфекционной иммунологии на современном этапе: тезисы докладов к конференции / под общ. ред. В.И. Покровского. Нальчик: Б. и., 1986. С. 52–55.
11. Янович В.А., Колпаков С.Л. Систематизация типов инфекционной заболеваемости в изучении эпидемического процесса // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2020. № 38. С. 104–111.
12. Громов И.М., Ербаева М.А. Млекопитающие фауны России и сопредельных территорий. Зайцеобразные и грызуны. Санкт-Петербург, 1995. 522 с.
13. Briesse T., Alkhovskiy S.V., Beer M., Calisher C.H. Create a new order, Bunyavirales, to accommodate nine families (eight new, one renamed) comprising thirteen genera. ICTV [International Committee for Taxonomy of Viruses] Proposal (Taxoprop) No. 2016.030a-vM. doi: 10.13140/RG.2.2.27230.23368
14. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O.A Global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // Clin Microbiol Rev. 2010. Vol. 23, N 2. P. 412–441. doi: 10.1128/CMR.00062-09
15. Колпаков С.Л. Механизм передачи паразита как механизм эволюции и критерий систематики инфекционных болезней // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. № 3. С. 24–31. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31
16. Иунихина О.В., Максема И.Г., Савко С.А., Компанец Г.Г. Уровень специфических антител в биологических жидкостях как критерий тяжести клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Молодой ученый. 2020. № 50. С. 376–378.

## REFERENCES

1. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(5):156–161. (In Russ).
2. Savitskaya TA, Ivanova AV, Isaeva GS, et al. Assessment of epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome around the world and in Russia: Forecast for 2020. *Problems of particularly dangerous infections*. 2020;(2):62–70. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70
3. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses: Globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015;(64):128–136. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.033
4. Kompanets GG, Iunikhina OV. To the history of the discovery and research in to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Public health and life environment*. 2021;(5):33–38. (In Russ). doi: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38
5. Kiriakov VY, Reshetnyak EA. Peculiarities of some of the epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky region. *Health. Medical Ecology. Science*. 2015;(4):118–121. (In Russ).
6. Iunichina OV. Features incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome among certain groups of Primorsky Region. *Health. Medical Ecology. Science*. 2016;(2):57–59. (In Russ). doi: 10.18411/hmes.d-2016-080
7. Slonova RA, Simonov SB, Kompanets GG, et al. Hantavirus infection in Primorsky Krai. Medical-geographical atlas. Vladivostok; 2007. 46 p. (In Russ).
8. Zakharova GA, Prosyannikova MN, Burukhina YG, Khomichuk TF. On the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai in 2009–2010. *National priorities of Russia*. 2011;(2):101–102. (In Russ).
9. Kolpakov SL. Binary method of the epidemiological analysis of infectious incidence. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018;23(5): 212–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-5-212-219
10. Paltyshev IP, Gerasimov AN. Methodology for determining the timing of the beginning and end of seasonal rises. In: Theoretical problems of epidemiology and infectious immunology at the present stage: Abstracts of reports for the conference. Ed. by V.I. Pokrovsky. Nalchik: B.I., 1986. P. 52–55. (In Russ).

11. Yanovich VA, Kolpakov SL. Systematization of types of infectious morbidity in the study of epidemic process. *The Far eastern journal of infectious pathology*. 2020;(38):104–111. (In Russ).
12. Gromov IM, Yerbayeva MA. Mammals of the fauna of Russia and adjacent territories. Lagomorphs and rodents. Saint-Petersburg; 1995. 522 p. (In Russ).
13. Briese T, Alkhovskiy SV, Beer M, Calisher CH. Create a new order, Bunyvirales, to accommodate nine families (eight new, one renamed) comprising thirteen genera. ICTV [International Committee for Taxonomy of Viruses] Proposal (Taxoprop) No. 2016.030a-vM. doi: 10.13140/RG.2.2.27230.2336813
14. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti OA. Global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):412–441. doi: 10.1128/CMR.00062-09
15. Kolpakov SL. The mechanism of parasite transmission as a tool of evolution and a criterion for a taxonomy of infectious disease. *Pacific Med J*. 2022;(3):24–31. (In Russ). doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31
16. Iunikhina OV, Maksema IG, Savko SA, Kompanets GG. The level of specific antibodies in biological fluids as a criterion for the severity of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Young Sci*. 2020;(50):376–378. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Колпаков Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-6190>;  
eLibrary SPIN: 5754-3010; e-mail: kolpakovsl@mail.ru

**Попов Александр Федорович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>;  
eLibrary SPIN: 7009-6265; e-mail: doctor.popov@mail.ru

**Загней Елена Владимировна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2669-5944>;  
e-mail: epid\_rpn\_pk@pkrpn.ru

**Маковкина Марина Валентиновна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7120-1295>;  
e-mail: makovkinamv2006@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Sergey L. Kolpakov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
address: 2 Ostryakova Prospekt, 690002 Vladivostok, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-6190>;  
eLibrary SPIN: 5754-3010; e-mail: kolpakovsl@mail.ru

**Alexander F. Popov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>;  
eLibrary SPIN: 7009-6265; e-mail: doctor.popov@mail.ru

**Elena V. Zagney**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2669-5944>;  
e-mail: epid\_rpn\_pk@pkrpn.ru

**Marina V. Makovkina**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7120-1295>;  
e-mail: makovkinamv2006@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author