Е.А. ТКАЧЕНКО, д.м.н., профессор, **А.А. ИШМУХАМЕТОВ**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности).

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, этиология, история изучения.

E.A. TKACHENKO, MD, Prof., **A.A. ISHMUKHAMETOV**, MD, Prof., corresponding member of RAS Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunological Products
HISTORY OF THE STUDY OF HEMORRHAGIC FEVER ETIOLOGY WITH RENAL SYNDROME

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral disease of zoonotic nature, characterized by systemic lesions of small vessels, hemorrhagic diathesis, hemodynamic disorders and a peculiar renal disease (interstitial nephritis with acute renal failure).

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, etiology, history of the study.

Первое в России описание клинических характеристик ГЛПС было сделано в 1935 г. В.А. Тарганской на основании результатов обследования трех больных, госпитализированных в 1934 г. в клинику Дальневосточного медицинского института в г. Хабаровске с необычным по клиническому проявлению острым нефритом [1]. Так что первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. — «геморрагическим нефрозо-нефритом» (ГНН).

Среди советских ученых и врачей довольно длительное время сохранялось представление о распространении этого заболевания только на Дальнем Востоке России, поскольку все описания его в те годы были основаны исключительно на случаях, наблюдавшихся в Хабаровском и Приморском краях, а также в Амурской области. Именно на Дальний Восток для изучения нового заболевания были направлены Наркомздравом СССР три научные экспедиции: в 1937 г. под руководством профессора В.И. Терских, в 1938 г. под руководством профессора С.И. Тарасова и в 1939 г. под руководством профессора И.И. Рогозина, а также в 1940 г. — экспедиция Всесоюзного института экспе-

риментальной медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ) во главе с профессором А.А. Смородинцевым. В составе экспедиций Наркомздрава СССР и ВИЭМ принимали участие вирусологи А.А. Смородинцев, В.Д. Неустроев; лептоспирологи С.И. Тарасов и В.И. Терских; эпидемиологи И.И. Рогозин, В.А. Эскин, М.Д. Каширин, а также клиницисты А.В. Чурилов, А.И. Резников, М.И. Дунаевский, И.А. Миллер, С.П. Ирлин, Л.И. Казбинцев, Г.М. Цыганков, Э.А. Гальперин, Ю.С. Сергеева, С.С. Ротенбург. В этот период (вторая половина 30-х и начало 40-х годов) появились систематизированные описания клинической картины, патофизиологии, патоморфологии, клинико-лабораторной диагностики, экспериментальные материалы по этиологии ГНН на Дальнем Востоке [2—5].

После войны в 1945 г. стало известно, что по другую сторону дальневосточной границы, в Северной Маньчжурии, японские военные врачи в тридцатых годах также выявляли как среди японских военнослужащих, так и среди гражданского населения заболевание, которое характеризовалось идентичными клиническими и эпидемиологическими признаками, схожими с теми, что наблюдали советские специалисты при ГНН на Дальнем Востоке СССР. Впервые болезнь была зарегистрирована в 1935 г. среди солдат кавалерийского эскадрона, дислоцированного около поселка Сонго (южнее г. Благовещенска), откуда и произошло одно из японских названий этой болезни — «лихо-

радка Сонго». Более широкое распространение получило название «эпидемическая геморрагическая лихорадка». Первое описание случаев заболевания в Маньчжурии было сделано М. Kitano в 1940 г. [6].

Как было уже сказано выше, долгое время ГНН рассматривался как заболевание, присущее Дальнему Востоку, и никто не предполагал, что это заболевание является представителем большой группы широко распространенных остролихорадочных заболеваний.

Так, в 1949—1950 гг. для изучения своеобразного заболевания в Ярославской области, случаи которого под названием «ярославская лихорадка» регистрировались местными врачами с 1943 г., была направлена экспедиция Института неврологии АМН СССР под руководством М.П. Чумакова и А.А. Авакяна при участии Н.А. Успенского, А.Д. Лебедева, П.С. Козырева. В результате совместных исследований с клиницистами Ярославского медицинского института (А.И. Резникова) было сделано заключение о клиническом сходстве заболевания людей в Ярославской области с дальневосточным нефрозо-нефритом [7]. Чуть позже подобное заключение было сделано и в отношении слу-

Первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. — «геморрагическим нефрозо-нефритом» (ГНН)

чаев заболевания людей в Калининской области [8]. Тем самым впервые был установлен эпидемиологический важный факт того, что эндемические очаги ГНН находятся не только на Азиатском континенте, но могут встречаться и в Европе. Однако название «геморрагический нефрозо-нефрит», по мнению М.П. Чумакова и клиницистов Е.В. Лещинской и А.И. Резникова, не совсем правильно отражало сущность описываемого заболевания, поскольку «учитывая общетоксические симптомы и поражение сосудистой системы всего организма, которые и определяют течение заболевания, нельзя фиксировать внимание только на поражении почек. Кроме того, клиническая картина и анатомические изменения при почечном страдании не укладываются в рамки нефрозо-нефрита». Исходя из этого, авторы считали более правильным название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», которое впервые было публично предложено М.П. Чумаковым на заседании научной сессии АМН СССР в сентябре 1954 г. в Ташкенте [9]. Тем не менее новое название ГЛПС не сразу было принято специалистами, особенно на Дальнем Востоке, и даже спустя более 20

лет в отечественной литературе нередко встречалось первоначальное название болезни «геморрагический нефрозо-нефрит».

Впервые по-настоящему серьезное внимание мировой общественности к заболеванию типа ГНН было обращено во время войны в Корее, где с 1951 г. по 1954 г. болезнь под названием «корейская геморрагическая лихорадка» поразила около 2,5 тыс. американских, канадских и других военнослужащих из состава экспедиционного корпуса ООН, размещенного в демилитаризованной зоне Корейского полуострова [10, 11]. Клинические и эпидемиологические характеристики заболевания в Корее были идентичными тем, что ранее наблюдали советские специалисты при ГНН.

В 50-е годы значительно увеличился научный интерес к проблеме заболевания типа ГНН, включая вопросы ее нозоареала. В результате анализа литературных источников удалось получить данные, свидетельствующие о том, что первые случаи заболевания в Западной Европе, сходного по клинике с нефрозо-нефритом на Дальнем Востоке, были отмечены в Швеции в 1933 г. под названием «скандинавская эпидемическая нефропатия» [12, 13]. Несколько позже, в 1942 г., вспышки заболевания скандинавской эпидемической нефропатией были выявлены среди немецких и финских войск в Финляндии [14], а в 1948 г. — в Норвегии [15].

В 50-х годах, когда стало проводиться широкое ознакомление врачей с диагностикой ГНН, сходные по клинике заболевания начали идентифицировать, помимо уже упомянутой выше Ярославской области, и на других административных территориях европейской части СССР, используя при этом для обозначения болезни терминологию, обусловленную, как правило, территориальной приуроченностью случаев заболевания: с 1950 г. — на Урале и Приуралье (Свердловская, Пермская, Челябинская области, Башкирская и Удмуртская АССР); с 1953 г. — в Среднем Поволжье (Ульяновская, Куйбышевская области, Марийская и Татарская АССР); с 1953 г. — в Калининской и Рязанской областях; Мурманской — с 1954 г., Владимирской — с 1958 г., в Костромской и Московской — с 1959 г., Калужской и Новгородской — с 1960 г. В Минской и Могилевской областях Белоруссии случаи заболевания отмечены в 1952 г., в Молдавии — с 1946 г., на юго-западе Украины и в Закарпатье — с 1948 г. [16, 17].

С 1951 г. случаи заболевания типа ГНН начали регистрировать в странах Восточной Европы: под названием «эпидемическая нефропатия» в Румынии и Югославии [18, 19], «острый нефрит» — в Дании [20], ГНН — в Венгрии и Чехословакии [21, 22] и ГЛПС — в Болгарии [23]. В 1958 г. появилась информация о выявлении случаев заболевания типа ГНН под названием «эпидемическая геморрагическая лихорадка» в Японии [24].

Следует отметить тот факт, что данные ретроспективного анализа случаев заболевания в 1930 г. в Тульской области свидетельствуют о том, что наиболее давней инфекцией типа ГЛПС, обнаруженной как в России, так и других странах, является «тульская лихо-

радка». За период с 1930 по 1934 г. в Тульской области было зарегистрировано 915 случаев «тульской лихорадки», из них 5 с летальным исходом. Подробное описание этой вспышки, включая особенности клинического течения болезни, было представлено В.И. Терских в 1936 г. [25]. Долгое время это заболевание рассматривали либо как своеобразное заболевание, близкое к лептоспирозу, либо как риккетсиоз, и только в 1958—1959 гг. при изучении крупной вспышки (850 случаев) в Тульской области Е.В. Лещинской, М.П. Чумаковым, И.И. Гец, Ю.А. Мясниковым, В.П. Лейкеманом, А.К. Янковским и др. были получены бесспорные данные, свидетельствующие о том, что в клинико-патологическом отношении тульская лихорадка вполне соответствует дальневосточному геморрагическому нефрозо-нефриту [26].

Несмотря на некоторые клинические особенности геморрагического нефрозо-нефрита, эпидемического гломерулонефрита, эпидемической и корейской, тульской, ярославской, калининской, уральской и закарпатской геморрагических лихорадок, а также скандинавской эпидемической нефропатии была очевидна их несомненная близость. Для того чтобы устранить употребление многочисленных названий-синонимов, использовавшихся разными авторами, в 1982 г. на рабочем совещании ВОЗ в Токио предложенное М.П. Чумаковым название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» было рекомендовано для использования во всех странах [27].

Одной из главных задач, поставленных перед экспедициями Наркомздрава в 1938—1939 гг., была расшифровка этиологии ГЛПС на Дальнем Востоке СССР. Однако работы в этом направлении не привели к каким-либо положительным результатам.

Специалисты-лептоспирологи С.И. Тарасов (1938 г.) и В.И. Терских (1939 г.), основываясь на известном сходстве клинических проявлений ГЛПС с безжелтушными формами лептоспирозов человека, проделали весьма большую работу по бактериологическому и серологическому обследованию крови и мочи больных в разных стадиях заболевания. Эта работа привела их к выводу, что ГЛПС не вызвана лептоспирами известных к тому времени типов.

Руководимая А.А. Смородинцевым группа микробиологов отдела вирусов ВИЭМ совместно с местными специалистами (К.А. Кохреидзе, А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьёв), не смогла обнаружить каких-либо специфичных для ГЛПС аэробных или анаэробных микроорганизмов в крови и моче больных, а также во внутренних органах погибших на 4—12 дни болезни в период вспышек этого заболевания в 1939—1940 гг. [5, 28, 29]. Эти работы опровергли предположение А.И. Резникова о диплококковой природе возбудителя изучаемого заболевания. Отрицательные результаты были получены при исследовании материалов от больных и погибших людей на присутствие возбудителей из группы риккетсиозов. Морские свинки оказались, по наблюдениям С.И. Тарасова, В.И. Терских, В.Д. Соловьёва и А.К. Шубладзе, невосприимчивыми к инокуляциям крови и мочи лихорадящих больных, а также суспен-

зией органов погибших от ГЛПС больных. Отрицательными оказались и все попытки установить возможную инфекционную природу ГЛПС при заражении белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов аналогичными материалами. В.Д. Соловьёв и А.К. Шубладзе в 1939 г. провели наблюдения над 5 обезьянами (макака-резус), полученными из питомника Сухумского филиала ВИЭМ. Внутривенное, внутрибрюшинное и подкожное введения крови и мочи больных ГЛПС не вызвали у обезьян никакой реакции. Пассажи крови зараженных обезьян на лабораторных животных (морские свинки, крысы, мыши) также оказались отрицательными. В 1940 г. А.А. Смородинцев и А.Г. Гуламов провели дополнительные наблюдения на 9 обезьянах (гамадрилах и макаках), зараженных внутривенно кровью и мочой, взятых у больных ГЛПС в первые дни болезни. Все обезьяны оставались здоровыми в течение 30 дней наблюдения, сопровождающегося ежедневной термометрией, а также исследованием крови и мочи. Отрицательные результаты были получены также при попытках адаптировать в серийных пассажах возбудителя ГЛПС в экспериментах на белых африканских хорьках.

Таким образом, в опытах, проведенных в 1938—1940 гг. на большом количестве лабораторных животных разных видов, включая обезьян, не было доказано присутствие в крови и моче больных и в органах погибших от возбудителя ГЛПС людей. В связи с этим возникло предположение, отрицающее инфекционную природу этого заболевания и предполагающее роль других факторов, в частности авитаминозного. Некоторые исследователи стали трактовать ГЛПС как острый скорбут, вызванный длительной недостаточностью витамина С. Однако подобное объяснение этиологии ГЛПС находилось в явном противоречии с рядом клинических и эпидемиологических данных. Столь же мало обоснованной оказалась теория, рассматривающая это заболевание как неспецифическую аллергию.

В 1940 г. А.А. Смородинцев, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроев провели эксперименты по заражению кровью и мочой больных ГЛПС некоторых видов диких грызунов, обитающих на Дальнем Востоке. Эти опыты показали невосприимчивость к возбудителю ГЛПС крыс карак, полевых и домашних мышей. Развитие признаков заболевания было отмечено лишь у восточной полевки Михно (по современной классификации млекопитающих «большая полевка», *Microtus fortis*). Опираясь на эпидемиологические соображения, допускающие участие грызунов в переносе заболевания человеку, и учитывая широкое распространение полевок Михно в очагах ГЛПС, авторы проводили систематические опыты по адаптации гипотетического возбудителя ГЛПС на этих животных. На 5-й и 10-й дни после внутрибрюшинного заражения полевок кровью и мочой больных ГЛПС проводили патологоанатомические и гистологические исследования органов животных (Л.С. Лейбин). У зараженных животных отмечали значительное увеличение селезенки с геморрагическими поражениями, напоминавшими по своему харак-

теру картину изменений при ГЛПС у человека в почках. Авторам удалось воспроизвести аналогичные изменения при заражении полевок Михно суспензией патологически измененных органов зверьков, предварительно профильтрованной через специальные фильтры Беркефельда (задерживающие обычные микроорганизмы, но не вирусы), что позволило впервые сделать предположение о возможно вирусной этиологии ГЛПС. Вместе с тем полевка Михно оказалась мало восприимчивой биологической моделью и отвечала на введение патологических материалов доброкачественным заболеванием, значительно ослабевающим по мере продолжения последовательных пассажей от одной группы животных к другой.

Более выраженное экспериментальное заболевание было воспроизведено в 1940 г. А.А. Смородинцевым и А.Г. Гуламовым в опытах на кошках, зараженных путем внутрибрюшинного или внутрисердечного введения крови, взятой у больных ГЛПС в ранний период болезни. У зараженных кошек развивалось тяжелое заболевание, которое протекало с 6—9-дневной инкубацией, переходящей в лихорадочный период длительностью до 6—9 дней, причем за 2—3 дня до гибели температура тела животных падала. У больных кошек быстро нарастала общая депрессия, похудание, потеря аппетита, наблюдалась сильная рвота, нередко с примесью крови. Через 3—7 дней после появления первых симптомов заболевания животные погибали. При вскрытии у них находили явления общего геморрагического диатеза, обширные кровоизлияния в желудок и тонкий кишечник. Кровь и органы заболевших кошек были «высокозаразны» для здоровых животных. В процессе последовательных пассажей к экспериментально вызванному заболеванию регулярно присоединялась посторонняя вирусная инфекция, что весьма осложняло возможность планомерного изучения ГЛПС на кошках. Если продолжить о кошках, можно упомянуть данные [30] о том, что кормление кошки дикими мышевидными грызунами из очага ГЛПС вызвало у нее заболевание, напоминающее геморрагическую лихорадку. Такая же клиническая и патологоанатомическая картины были получены у кошек, которых кормили мышами, инфицированными кровью больных ГЛПС.

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники.

С целью воспроизведения клиники ГЛПС у людей А.А. Смородинцевым, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроевым при участии клиницистов Ю.С. Сергеевой, А.В. Чурилова, М.И. Дунаевского и И.С. Альтшуллера были организованы и проведены за период с августа по октябрь 1940 г. опыты на 55 психически больных мужского пола в возрасте 19—35 лет [5]. В результате

экспериментов на людях была установлена инфекционная природа ГЛПС, а также факт выявления возбудителя инфекции в крови и моче больных. Удавалось с достаточным постоянством воспроизводить классически выраженный синдром ГЛПС у «здоровых» людей внутривенного или внутримышечного введения им крови или мочи больных ГЛПС. Инфекционная природа ГЛПС подтверждалась при последовательных пассажах возбудителя от экспериментально заболевших людей здоровым. В течение 2 месяцев удалось осуществить четырехкратный перенос заразной крови и мочи от человека к человеку с воспроизведением специ-

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники

фических клинических проявлений заболевания ГЛПС. Было показано, что кровь и моча, взятые от больных ГЛПС позже 4—5-го дня от начала болезни, не воспроизводили экспериментального заболевания ГЛПС.

Воспроизведение экспериментальной инфекции после введения крови от больных ГЛПС, предварительно профильтрованной через стандартный бактериальный фильтр Беркефельда, подтвердил ранее высказанное предположение о вирусной природе возбудителя ГЛПС. Специфичность или принадлежность выявленного вируса к возбудителю ГЛПС была доказана в опытах по заражению 3 человек смесью, состоящей из сыворотки крови реконвалесцентов после ГЛПС и крови больных в остром периоде болезни. Специфического заболевания ГЛПС ни в одном случае воспроизведено не было.

Опыты на людях были продолжены А.А. Смородинцевым с сотрудниками во время работы экспедиции АМН СССР в 1946—1947 гг. в Приморском крае. В этих опытах использовали кровь от диких грызунов 5 видов, а также эмульсии эктопаразитов, собранных с грызунов. В результате только на введение крови от восточных полевок *M. fortis* удалось выявить клинику легко протекавшего заболевания ГЛПС. Кормление на людях эктопаразитов, собранных со зверьков, или введение эмульсии из гамазовых клещиков не вызывали у людей признаков заболевания ГЛПС.

Подобные эксперименты на людях японских авторов в 1941—1943 гг. в Северном Китае [31, 32] показали, что возбудителем эндемической геморрагической лихорадки, так же как и в опытах советских авторов с ГНН, является фильтрующийся вирус, присутству-

ющий в крови и в моче в остром периоде заболевания. Кроме того, вирус был обнаружен также в гамазовых клещиках *Lae1aps jettmary*, собранных с полевых мышей. Авторы высказали предположение о возможном размножении возбудителя ГЛПС у полевых мышей, зараженных взвесью растертых клещиков *Lae1aps jettmary*. Основанием для такого предположения явились положительные результаты воспроизведения клинической картины ГЛПС у человека после введения взвеси из органов зараженных полевых мышей.

Японские исследователи [33] опубликовали данные о сохранении и возможном размножении вируса-возбудителя ГЛПС в результате экспериментального заражения лошадей.

После открытия европейских очагов ГЛПС (1948—1950) и в связи с возникшим мнением о своеобразии т. н. «ярославской геморрагической лихорадки» М.П. Чумаков счел важным проведение исследований вирусной активности материалов от больных ГЛПС из Ярославской и Калининской областей в экспериментах на людях. Опыты по воспроизведению экспериментальной клиники ГЛПС у людей были проведены в Ярославле в 1949 г. (Чумаков М.П., Резников В.И.) и в 1955 г. в Московской клинической психиатрической больнице им. Кащенко (Чумаков М.П., Беляева А.П., Лещинская Е.В., Повалишина Т.П.).

Полученные авторами положительные результаты с профильтрованными через стерилизующую асбестовую пластину фильтра Зейтца материалами вновь подтвердили вирусную этиологию заболеваний типа ГЛПС в европейских очагах (в данном случае в Ярославской и Калининской областях), показав принципиальное сходство с результатами, ранее полученными советскими и японскими исследователями при аналогичных условиях на Дальнем Востоке. Клиническая картина ГЛПС была воспроизведена при введении людям стерильных фильтратов сыворотки крови больных ГЛПС и фильтрата взвеси растертых гамазовых клещиков трех видов, собранных с мышевидных грызунов или из их гнезд в очагах ГЛПС в Ярославской и Калининской областях [34].

Следует отметить, что американские вирусологи во время эпидемии корейской геморрагической лихорадки в Корее в 1951—1954 гг., применив все имеющиеся в их распоряжении методы этиологического исследования полевых материалов, так и не достигли положительных результатов. В итоге они пришли к единодушному мнению в том, что данные, полученные ранее советскими и японскими исследователями в изучении вирусной этиологии ГЛПС, являются единственными, доказывающими вирусную этиологию этой болезни.

В процессе изучения патогенных свойств возбудителя ГЛПС в Ярославской, Калининской, Тульской областях для заражения полевыми материалами использовали кошек, морских свинок, кроликов, обезьян, взрослых и новорожденных белых мышей, хлопковых крыс, ондатр, полевок и многие другие виды животных (включая единичные экземпляры лошадей, енотовидных собак, ежей, поросят), но, к сожалению, с отрица-

тельными или в отдельных случаях сомнительными, малодостоверными результатами. Также безрезультатно окончились попытки вызвать патологические изменения в куриных эмбрионах, а также в культурах клеток: куриных эмбрионов, белых мышей, полевок, пеструшек, морских свинок [35]. Следовательно, несмотря на широкие и активные поиски, очень долго не удавалось найти чувствительную лабораторную модель для выделения и изучения вируса-возбудителя ГЛПС, хотя и была уже доказана на людях его роль в этиологии этого заболевания. Само собой разумеется, без решения вопроса о лабораторных методах выделения и

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству Bunyaviridae в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «Hantavirus», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус»

размножения возбудителя ГЛПС невозможно было достигнуть успеха в разработке специфической диагностики инфекции.

Правда, следует отметить, что еще во время экспедиции в 1946—1947 гг. на Дальний Восток А.А. Смородинцев показал возможность размножения возбудителя ГЛПС на развивающихся куриных эмбрионах и в организме восточной полевки, зараженных кровью больных. Выявление специфического антигена в аллантоисной и амниотической жидкостях зараженных куриных эмбрионов, а также в крови восточных полевок, зараженных кровью больных ГЛПС, авторы проводили с помощью реакции связывания комплемента (РСК) с использованием сывороток крови реконвалесцентов после ГЛПС. Однако низкие титры реакции и плохая воспроизводимость результатов, а также сложность поддержания вируса в слепых пассажах на куриных эмбрионах делали малопригодной эту методику РСК. Более удачными были серологические исследования, проведенные с помощью РСК в 50-е годы С.Г. Дроздовым и С.Г. Дзагуровым по выявлению специфических антител к возбудителю ГЛПС в сыворотках крови реконвалесцентов после ГЛПС из Ярославской и Калининской областей. В качестве специфического антигена для РСК авторы использовали кровь больных ГЛПС в остром периоде болезни [36]. Вместе с тем и эта методика РСК для специфической диагностики ГЛПС была ограничена возможностями приготовления и хранения достаточно активного антигена из крови больных. Приблизительно в то же время для лабораторной диагностики ГЛПС А.А. Авакяном, А.Д. Сергиенко и Л.А. Фадеевой была разработана реакция лизиса эритроцитов, однако из-за высокого процента

неспецифических результатов этот метод не нашел широкого практического применения.

Попытки культивирования возбудителя ГЛПС *in vitro* оставались долгое время безуспешными, несмотря на использование первичных и перевиваемых культур клеток разного происхождения. Из-за отсутствия регулярных цитопатических изменений в клетках не удавалось судить об эффективности культивирования вируса — возбудителя ГЛПС.

Надежды на успех выделения и поддержания *in vitro* возбудителя ГЛПС появились, когда для индикации специфического антигена в клетках авторам (Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П.) [37, 38] удалось применить метод флуоресцирующих антител (МФА). Под контролем МФА проводились регулярные пассажы крови и мочи больных ГЛПС в клетках перевиваемых клеточных линий (ПЭС, ДКЧ). С помощью МФА авторам впервые удалось показать четкую иммунологическую связь пассируемых штаммов возбудителя ГЛПС и наличие иммунологического перекреста между дальневосточными, башкирскими и подмосковными штаммами. При культивировании одного из исследованных штаммов в перевиваемой линии мышинных клеток наблюдали, хотя и нерегулярно, цитопатические изменения и более чем в 60% клеток выявляли антиген возбудителя ГЛПС в МФА. Кроме того, этим же авторам удалось выявить вирус ГЛПС с помощью метода бляшкообразования в 4 видах культур клеток (ПЭС, почки кролика, почки зеленой мартышки и диплоидные клетки человека). Однако отсутствует какая-либо информация о проведении авторами иммунологической идентификации цитопатического и бляшкообразующего феноменов в культурах клеток для подтверждения их специфической связи с возбудителем ГЛПС.

Попытки применить для тех же целей реакцию интерференции в культурах клеток (против вирусов ветряночного стоматита или западного лошадиного энцефалита) не привели к положительным результатам.

Выделению и последующему поддержанию в пассажах возбудителя ГЛПС предшествовал более чем 40-летний период поисков, успешно завершившийся в середине 70-х годов. Неожиданным для исследователей было обнаружение вируса у грызунов в легких, а не в почках, которые рассматривались главной мишенью для поражения при ГЛПС у людей и были основным объектом подавляющего большинства предыдущих экспериментов, как оказалось впоследствии ошибочным.

Таким образом, история «хантавирусологии» ведет свое начало с 1976 г., когда H.W. Lee, P.W. Lee, K. Johnson удалось обнаружить с помощью непрямого МФА специфический антиген вируса — возбудителя ГЛПС в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [39]. Первый штамм вируса был выделен от полевой мыши, отловленной в эндемичном по ГЛПС районе Южной Кореи, на территории которого протекает река Хантаан. Вирусный штамм был закреплен в последовательных пассажах на полевых мышах и затем зарегистрирован под названием

Hantaan 76-118 в Международном Каталоге Арбовирусов как прототипный штамм вируса — возбудителя ГЛПС.

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству Bunyaviridae в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «Hantavirus», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус».

Род *Hantavirus* включает к настоящему времени уже около 30 серологических и/или генетически различающихся друг от друга хантавирусов. К ним относятся не только патогенные для человека хантавирусы, но и вирусы с неустановленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью. Их можно подразделить на вирусы Старого Света (Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrad, Tula, Khabarovsk, Topografov, Thailand, Tottapalayam, Amur) и Нового Света (Prospect Hill, Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra, Bloodland Lake, Isla Vista, Juguitiba, Araraguara, Castelo dos Sonhos, Choclo, E1 Moro Canyon и др.).

На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции: ГЛПС, возбудителем которой являются вирусы Hantaan, Seoul, Amur, Puumala, Dobrava/Belgrad и хантавирусный пульмональный синдром (ХПС) — регистрируемое с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки заболевание, вызываемое хантавирусами Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra. В отличие от ГЛПС в клинической картине ХПС ведущим является поражение легких (интерстициальная пневмония), сопровождающееся, как правило, очень тяжелым течением болезни (отек легких, кардишоки), заканчивающееся в 40—50% случаев летальным исходом.

Распространение хантавирусов носит повсеместный характер, факт их обнаружения отмечен практически во всем мире, кроме Антарктического континента. В то же время клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только в странах Евразии.

На первом месте по заболеваемости ГЛПС стоит Китай, где ежегодно регистрируется приблизительно 50 000 случаев (90% от общей заболеваемости ГЛПС в мире). Второе место занимает Россия, где в среднем ежегодно регистрируются 8—10 тыс. случаев. В 1997 г. в России было зарегистрировано рекордное за все предыдущие годы количество случаев ГЛПС — около 21 тыс. Далее идут Корея (1—2 тыс.), Финляндия и Швеция (500—1000 случаев). Более 3 тыс. случаев ХПС зарегистрировано с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки.

В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. Начиная с 1978 г., когда была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС МЗ РФ, по

2015 г. включительно зарегистрировано более 245 тыс. клинически диагностированных случаев ГЛПС. Более 98% от общего числа случаев ГЛПС выявлено в европейской части и около 2% — в азиатской части, главным образом на Дальнем Востоке.

По данным Роспотребнадзора, только за последние 16 лет, начиная с 2000 г., было зарегистрировано 117 433 случая ГЛПС в 58 субъектах РФ, относящихся к 7 федеральным округам, включая 2 880 детей (2,5%)

в возрасте до 14 лет. 516 случаев (0,5%) заболевания ГЛПС закончились летальным исходом [41].

Вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов остается открытым, как и вопрос об эпидемиологической опасности еще не выявленных к настоящему времени хантавирусных серотипов, их природных резервуаров и носителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарганская В.А. К клинике острого нефрита. *Труды Дальневосточного мединститута*, 1935, 2(1): 156-161.
2. Чурилов А.В. Клиника так называемого нефрозо-нефрита. *Клин. медиц.*, 1941, 8: 78-82.
3. Казбинцев Л.И. Клиника так называемого острого инфекционного нефрита. *Терап. архив*, 1941, 3: 341-346.
4. Дунаевский М.И. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение 2. Изменение крови и мочи при геморрагическом нефрозо-нефрите и значение их для диагностики и патогенеза. *Архив биологических наук*, 1941, 62(5): 53.
5. Смородинцев А.А., Альтшуллер И.С., Дунаевский М.И., Кохреидзе К.А., Неустров В.Д., Чурилов А.В. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита. ВИЭМ. Медгиз. Москва. 1944.
6. Kitano M. Purpura haemorrhagica epidemica. *J. Orient. Med.*, 1940, Febr., 192-209.
7. Авакян А.А., Лебедев А.Д. Природная очаговость геморрагических лихорадок. *ЖМЭИ*, 1955, 4: 20-27.
8. Чумаков М.П., Резников А.И., Дзагуров С.Г., Лещинская Е.В., Глазунов С.П., Дубнякова А.М., Повалишина Т.П. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Верхне-Волжском бассейне. *Вопр. Вирусол.*, 1956, 4: 26-30.
9. Чумаков М.П. Геморрагические вирусные лихорадки. В кн.: Научн. сес. АМН СССР совместно с Мин. здравоохран. Узбекской ССР по вопросам патол., сентябрь 1954 г. Тезисы докл. Ташкент, 1954: 28-31.
10. Mayer CF. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East, or endemic hemorrhagic nephros-nephritis. *Mil. Surgeon*, 1952, 110: 276-284.
11. Gajdusec DC. Haemorrhagic fever in Asia: a problem of medical ecology. *Geogr. Rev.*, 1956, XLVI(1): 20-42.
12. Myhrman G. En njursjukdom med egenartad symtombild (Renal disease with peculiar symptomatology). *Nord Med Tidsskr*, 1934, 7: 793-794.
13. Zetterholm SG. Akuta nefriter simulerande akuta bukfall (Acute nephritis simulating acute abdomen). *Svenska Lakartidningen*, 1934, 31(16): 425-429.
14. Stuhlfauth K. Bericht über ein neues schlammfieberähnliches Krankheitsbild bei Deutschen truppen in Lappland (Report of a new swamp fever-like clinical picture in German troops in Lapland). *Dtsch Mwd Wochenschr*, 1943, 69(23-24): 439-443.
15. Knutrud O. Nephropathia epidemica. *Tidskrift for den Norske Laegeforening (Oslo)*, 1949, 11(May 15): 259-261.
16. Васюта Ю.С. К эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом в РСФСР. *ЖМЭИ*, 1961, 12: 49-56.
17. Повалишина Т.П., Янковский А.К. Географическое распространение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *ЖМЭИ*, 1963, 5: 27-30.
18. Bruckner I, Lazarescu R. Endemias nephropathia Romaniaban (Endemic nephropathy in Rumania). *Orvosi Hetilap (Budapest)*, 1964, 105(35): 1634-1637.
19. Gaon J, Griggs R, Vasiljevic M, Alibegovic S. Investigation of chronic endemic nephropathy in Yugoslavia. *Acta Medica Yugoslavica*, 1962, 16(3-4): 346-351.
20. Hansen E. Atipisk akut nephritis. *Ugeskrift for Laeger (Copenhagen)*, 1958, 120(28): 908-913.
21. Borda I, Barla-Szabo L, Zsombor O. Ujabb adatok a nephroso-nephritis haemorrhagica infectiosa magyarorszag elofordulasarol (Recent data on the occurrence of infectious hemorrhagic nephroso-nephritis in Hungary). *Orvosi Hetilap (Budapest)*, 1956, 97(26): 720-724.
22. Bardos V, Rosicky B. Natural foci of some virus infections of man in Slovakia. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology (Praha)*, 1959, 3(3): 237-248.
23. Bratovanov D, Iankov K, Targov Z, Karacholev I. V'rkhu epidemiologiiata na hemoragichnata treska s bobrechen sindrom v Rodopite (Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Rhodope Mountains). *Higiena, Epidemiologia i Mikrobiologia (Sofia)*, 1958, 2: 3-16.
24. Tamura M. Occurrence of epidemic hemorrhagic fever in Osaka City. First cases found in Japan with characteristic feature of marked proteinuria. *Bikin J.*, 1964, 7: 79-94.
25. Терских В.И. Дмитровский лептоспироз. Докторская диссертация, 1936.
26. Лещинская Е.В. К вопросу о клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Тульской области. *ЖМЭИ*, 1960, 9: 134-138.
27. World Health Organization: Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO*, 1983, 61: 269-279.
28. Смородинцев А.А., Чудаков В.Г., Чурилов А.В. Геморрагический нефрозо-нефрит. Медгиз, М., 1953.
29. Смородинцев А.А., Казбинцев Л.И., Чудаков В.Г. Вирусные геморрагические лихорадки. Л., 1963.
30. Авакян А.А., Сергиенко А.Д., Фадеева Л.А. Материалы по этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Вопр. Вирусол.*, 1956, 4: 19-25.
31. Kitano M, Shiro K. Nippon byorigakki Kaisi. 1943, 33: 476-477.
32. Kasahara H, Kitano M. Determination of the causative agent of epidemic hemorrhagic fever. *Trans. Soc. Path. Japan.*, 1944, 34: 3-5.
33. Ono K. Iwate Idaku Senmon Gakko Zassi. 1962, 60(6): 841-857.
34. Чумаков М.П., Лещинская Е.В., Беляева А.П., Повалишина Т.П. Воспроизведение экспериментальной лихорадки у психических больных с целью пирогенной терапии после инокуляции сыворотки крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом или взвеси растертых гамма-глобулинов, собранных в очагах ГЛПС в Верхне-Волжском бассейне. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР. Москва. 1965, 7: 12-22.
35. Чумаков М.П. Новое в учении о вирусных геморрагических лихорадках. В кн.: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Матер. X расширенной научной сессии окружного военного госпиталя 4 июня 1959 г., М., 1960: 7-20.
36. Дзагуров С.Г., Дроздов С.Г., Чумаков М.П. Применение реакции связывания комплемента при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР. М., 1965, 7: 33-35.
37. Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П. Выделение вируса ГЛПС в культуре ткани с применением МФА. Матер. XI научн. сессии Ин-та полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1964: 289-290.
38. Чумаков М.П. К вопросу об этиологии и эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В кн.: Эпидемические вирусные инфекции: Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1965, 9(7): 5-11.
39. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.*, 1978, 137: 298-308.
40. Schmaljohn C and Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3(2): 95-104.
41. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2016, 3: 23-34.