

Небогаткін І.В.^{1,2}, Новохатній Ю.О.², Демчишина І.В.², Андрущенко Н.С.²,
Глузд О.А.², Куцева В.В.², Родина Р.А.², Сенюк Н.В.³, Лозинський І.М.³

¹ Інститут зоології ім. І.І. Шмальгаузена НАН України, м. Київ, Україна

² ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», м. Київ, Україна

³ Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом в Україні

Резюме. За 10 років епідагляду з 2010 року виявлено 28 випадків захворювань на геморагічну гарячку з нирковим синдромом. Клінічні прояви захворювання переважно були середньотяжкими, усі захворювання закінчилися одужанням хворих. Епідемічний процес геморагічної гарячки з нирковим синдромом зумовлений переважно циркуляцією в природних осередках гантавірусів серогруп *Puumala* і *Dobrava*. Відзначався переважно побутовий механізм передачі збудника, інфікування реалізовувалося в основному аерогенно-пилковим шляхом, джерелами збудника були мишоподібні гризуни. Спонтанно зараженні вірусом геморагічної гарячки з нирковим синдромом 8 видів гризунів, 2 види норичь, сірий заєць і лисиця руда.

Ключові слова: геморагічна гарячка з нирковим синдромом; *Puumala*; *Dobrava*; Україна; огляд

Вступ

Гантавіруси, на відміну від інших членів *Vunyaviridae*, не переносяться безхребетними (векторними), а передаються виключно між хребетними хазяями (гризунами, комахоїдними, кажанами), тому, згідно з класифікацією М.П. Чумакова, належать до групи контагіозних зоонозних геморагічних гарячок разом із гарячками Ебола, Ласса. Інфекція, викликана гантавірусом, також зафіксована в кількох видів домашніх тварин, таких як коти, собаки, свині, кролики, і диких тварин — сірий заєць, лось і лисиця руда (Зоря, 2015; Milholland et al., 2018). Екологія і географічне поширення гантавірусів пов'язані з поширенням їх природних резервуарів, а захворювання в останніх має безсимптомний перебіг і проявляється у вигляді латентного вірусоносійства. Гантавіруси становлять глобальну загрозу для здоров'я населення, щороку вони вражають, за оцінками спеціалістів, від 30 до 120 000 осіб (середня захворюваність становить $0,81 \div 2,8$ на 100 000 населення) на всіх континентах, за винятком Австралії і Антарктиди (Jonsson et al., 2010; Neuman et al., 2012;

Дуда, Марчук, 2013; Županc, Miša, Alemka, 2014; Papa et al., 2016; Chandy, Dilip, 2017).

Мета: аналіз сучасної епідемічної ситуації щодо геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС) в Україні і огляд стану вивчення цієї інфекції в Європі.

Матеріали та методи

Використовувались дані статистичних форм 1 і 2 «Звіт про окремі інфекції...», карти епідеміологічного обстеження, архівні матеріали. Для ведення баз і статистичного аналізу використовували MS Excel і пакет PAST 3.22. Лабораторні дослідження на ГГНС проводились у вірусологічній референс-лабораторії ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», а також у Львівському НДІ епідеміології і гігієни Львівського медуніверситету ім. Данила Галицького медунофлуоресцентним, імуноферментним і методом імуноблоту для визначення наявності антитіл класів IgM та IgG. Також використовували імунофлуоресцентний метод для типування гантавірусів за серотипами *Puumala*, *Dobrava* і *Hantaan*.

Результати та обговорення

Офіційна реєстрація випадків захворювань на ГГНС у складі вірусних геморагічних гарячок в Україні запроваджена у 2003 році, як окремої нозологічної форми — у 2010 році. Захворюваність на ГГНС в Україні має спорадичний характер: реєструються поодинокі випадки захворювань. Хворих у 2010 і 2011 рр. не виявлено.

За період із 2012 по 2019 р. зареєстровано 28 випадків захворювань (рис. 1) у 5 областях: Київській — 16 випадків (вип.), Сумській і Закарпатській — по 2 вип., Львівській і Харківській — по 1 вип., у м. Києві — 6 випадків. У 2018 році зареєстровано 4 вип. захворювань, у тому числі в Київській області — 3, у м. Києві — 1, проти 3 у 2017 р. (Київська обл. — 1, м. Київ — 2). У 2019 р. вже 8: у Київській обл. — 3; у Львівській і Харківській — по 1 вип., у м. Києві — 3.

Тест Манна — Кендалла виявив статистично значиму тенденцію до зростання кількості хворих на ГГНС із 2000 року в Україні ($S = 16$ при $p = 0,031$), що доводить поступове ускладнення епідемічної ситуації. Виявлена також експоненціальна лінія тренду $y = 0,9532e^{0,2399x}$ при $R^2 = 0,6151$ (рис. 1).

З метою визначення збудників геморагічних гарячок (у тому числі ГГНС) у вірусологічній референс-лабораторії ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» проведено 7392 дослідження. Зокрема, позитивні результати щодо визначення маркерів гантавірусної інфекції (специфічних антитіл класу IgM та IgG) отримано у 8 хворих: 7 осіб з м. Києва та 1 — з Київської області (Броварський район). Зразки від хворих доставлялись лише з однієї лікувальної установи — Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Із числа захворілих на ГГНС за останні 3 роки (15 вип.) хворіли переважно особи активного працездатного віку (від 20 до 60 років), чоловіки — 11 вип., жінки — 4 вип., сільські мешканці — 4 вип. (26,67 %). Захворювання реєструвалися переважно в теплу пору року (весна, літо), у окремих випадках — узимку. Вірогідними джерелами збудника були мишоподібні гризуни. Основними шляхами передачі збудника був аерогенний (аерогенно-пилловий — при прибиранні приміщень без засобів індивідуального захисту, нерідко сухим методом) та аліментарний (через контаміновані збудником продукти при їх приготуванні й використанні). У 8 випадках інфікування відбулося за місцем проживання й у виробничих приміщеннях, у 2 випадках — при відвідуванні лісу й заповідника. За родом діяльності в 5 випадках захворіли непрацюючі особи, у 2 — пенсіонери, в 1 — вальщик лісу, у 2 — прибиральниця й водій товариства з обмеженою відповідальністю.

У переважній більшості осіб відмічалися: погіршення самопочуття, слабкість, головний біль, біль у м'язах (попереку, спини, литок), в одному випадку — біль у суглобах, у 2 випадках відмічалася іктеричність склер, у 2 — випадках потемніння сечі й анурія, у 3 випадках — геморагічний висип на шкірі верхньої половини тулуба, рук.

Захворілі звернулися по медичну допомогу на 1–3-й день захворювання в 6 випадках, на 4–6-й день — у 2 випадках, на 11-й і 12-й день — в одному випадку. Госпіталізовані від моменту звернення по медичну допомогу на 1–3-й день 9 захворілих, на 6-й день — 1 (у порядку самозвернення, первинне звернення було до лікаря сімейної медамбулаторії в м. Києві). Хворі госпіталізовані для лікування: у 5 випадках — у Олександрівську лікарню м. Києва, у 4 випадках — у центральні районні лікарні за місцем проживання, в одному випадку — в інфекційний стаціонар за місцем проживання, в одному випадку — у інфекційний стаціонар НДІ епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. Первинними діагнозами при зверненні були такі: лептоспіроз (?) — 5 вип., ГРВІ — 4 вип., гарячка нез'ясованої етіології — в одному випадку.

В Україні осередки ГГНС виявлені на 136 ензотичних територіях 72 районів, 18 регіонів (рис. 2).

В Україні в результаті проведених клініко-епідеміологічних спостережень ГГНС уперше виявлена в 1948 році й описана А.Г. Кестнером та співавт. під назвою «закарпатська гарячка» (Фатула, 2008). Далі в період із 1952 до 1978 р. у різних районах Закарпаття клінічно діагностовані 142 випадки захворювань на ГГНС. У період з 1999 по 2004 р. у сироватках крові хворих з гарячкою — мешканців Закарпатської області Львівським НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України виявлені антитіла до гантавірусів у 28 випадках (Виноград, Козак, Буркало, 2007). МОЗ України раніше повідомляло про спорадичні випадки ГГНС на всій території країни та про періодичні широкомасштабні спалахи захворювання. У 1985 р. понад 50 випадків зафіксовано в Коломийському районі Івано-Франківської області серед працівників рільничих бригад, що було лабораторно підтверджено у Львівському НДІ епідеміології і гігієни МОЗ України (Виноград та ін., 2004).

У результаті широкого антигенного скринінгу антигени до гантавірусів виявлені у внутрішніх органах дрібних ссавців — основних хазяїв, джерела цих вірусів у природі, і встановлена їх повсюдна циркуляція в Україні. Досліджено матеріал від 11 видів дрібних ссавців із родини хом'якових, мишачих і норицевих (усього 3,8 тис. екземплярів). Джерелами гантавірусів виявилися 6 видів. Найбільш інфікованими були представники щурових — європейська й руда нориці, серед мишевих — жовтогрудий і лісовий мишаки, домова миша. Найвищу превалентність антитіл мають представники родини *Arvicolidae*, включаючи європейську полівку (*Microtus arvalis*) (12,5 %) і норицю руду (*Myodes glareolus*) (10,2 %). Серед родини *Muridae* специфічні антитіла до гантавірусів були виявлені в мишака жовтогрудого (*Sylvaemus tauricus*) (3,4 %), житника пасистого (*Apodemus agrarius*) (2,9 %) і миші хатньої (*Mus musculus*) (0,6 %), а також у мишака лісового (*S.sylvaticus*) (0,6 %). З огляду на екологічні характеристики існує імовірність того, що на сьо-

годні в Україні циркулює як *Dobrava*, так і *Puumala* віруси або навіть нові серогрупи гантавірусів. На сході країни спонтанно зараженні вірусом ГГНС гризуни: *My.glareolus*, шапарка сибірська (*Alexandromys oeconomus*), *S.sylvaticus*, мишак уральський (*S.uralensis*), *S.tauricus*, *A.agrarius* і *M.musculus*, а також землерийки — мідичі звичайна (*Sorex araneus*) і мала (*So.minutus*) (Зоря, 2015).

Етіологія та епідеміологічні особливості в Європі. Гантавіруси — це одноланцюжкові РНК-віруси сферичної форми діаметром від 80 до 120 нм, які утворюють окремий рід у родині *Bunyaviridae*. Гантавіруси стабільні в повітрі й можуть витримати > 10 діб при кімнатній температурі та > 18 днів при 4 °С і –20 °С. Довговічність вірусів зменшується поза хазяїном зі збільшенням ультрафіолетового випромінювання, оскільки руйнування вірусної ліпідної мембрани супроводжується повною втратою здатності інфікувати (втрата патогенної детермінанти).

Гантавіруси уражують ендотеліальні, епітеліальні, дендритні й лімфоцитарні клітини шляхом приєднання вірусних глікопротеїнів до рецепторів клітинної поверхні. Вони розмножуються в цитоплазмі (рис. 3) і виходять з заражених клітин, не пошкоджуючи останніх, тобто не мають цитопатогенну дію (при звичайній мікроскопії неможливо визначити наявність вірусу в культурі клітин).

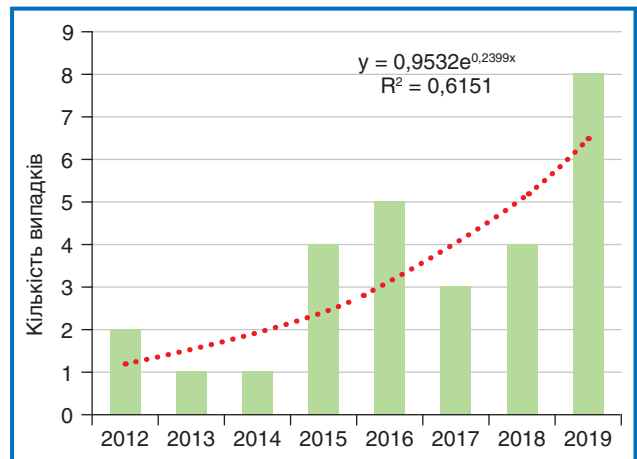


Рисунок 1. Кількість випадків хворих на ГГНС в Україні й лінія тренду

Віруси, що спричиняють геморагічна гарячку з нирковим синдромом, різні за своєю вірулентністю. У Європі лише віруси *Dobrava* (DOBV), *Puumala* (PUUV), Тула (TULA) і *Saaremaa* можуть заразити людину. Спектр клінічної картини захворювання коливається від легкої хвороби, характерної для інфекції PUUV, із летальністю 0,01–1,8 %, до тяжкої форми з фульмінантною геморагічною гарячкою і загальним рівнем смертності 9,8 % серед пацієнтів, інфікованих DOBV.

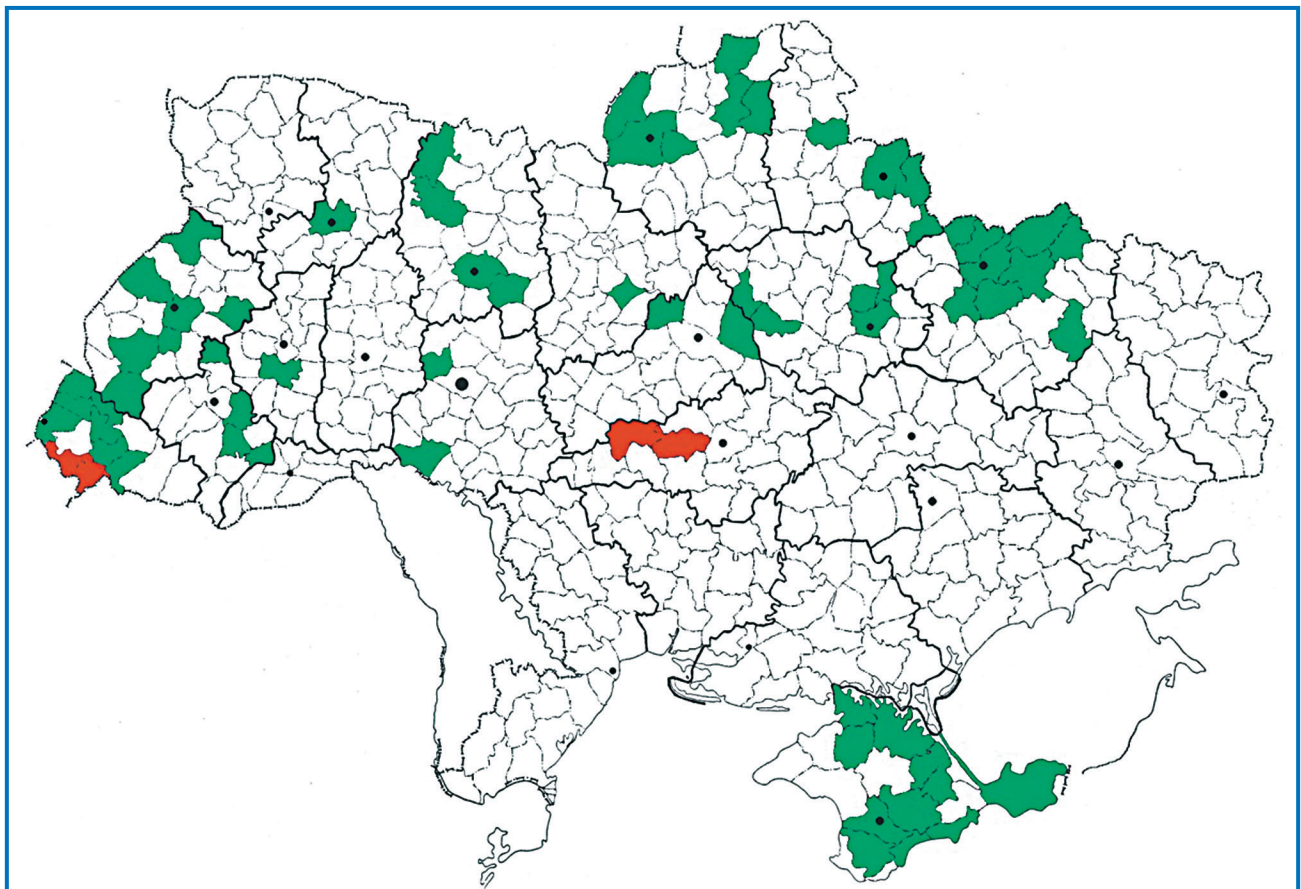


Рисунок 2. Поширення ГГНС в Україні станом на 2011 рік; бурий колір — виявлено після 1999 року, зелений — до 1999 року

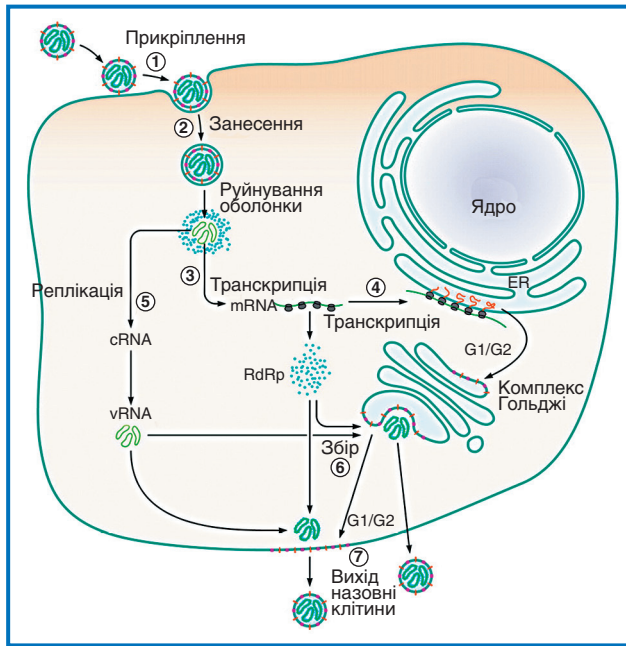


Рисунок 3. Життєвий цикл гантавірусу (за Jonsson et al., 2010)

Вірус *Puumala* найбільш поширений. Його було виявлено у Фінляндії, Швеції, Бельгії, Боснії і Герцеговині, Хорватії, Сербії, Словенії, Франції, Німеччині, Голландії, республіці Білорусь, РФ і Україні, де він є основним збудником ГГНС. Переносником вірусу є руда нориця. Арбовірус спричиняє в більшості випадків захворювання з доброякісним перебігом, що раніше мало назву «епідемічна нефропатія».

Вірус *Dobrava* в основному поширений у країнах Балканського півострова (найбільш вивчена територія): Болгарія, Македонія, Чорногорія, Сербія, Греція; виявлений також на території Німеччини, РФ. Головний переносник — мишак жовтогрудий (*Sylvaeus tauricus*), а у світовій класифікації — *Apodemus flavicollis*. За тяжкістю перебігу належить до найбільш вірулентних у Європі (летальність до 10%). Має кілька різновидів, у тому числі найбільш смертоносний — *Dobrava-Belgrade*.

Вірус *Saaremaa* виділено досить недавно від мишака смугастого, він поширений у Прибалтиці, північній Росії, Скандинавії. Спричиняє відносно легку форму захворювання, подібну до «епідемічної нефропатії», спричиненої вірусом *Puumala*.

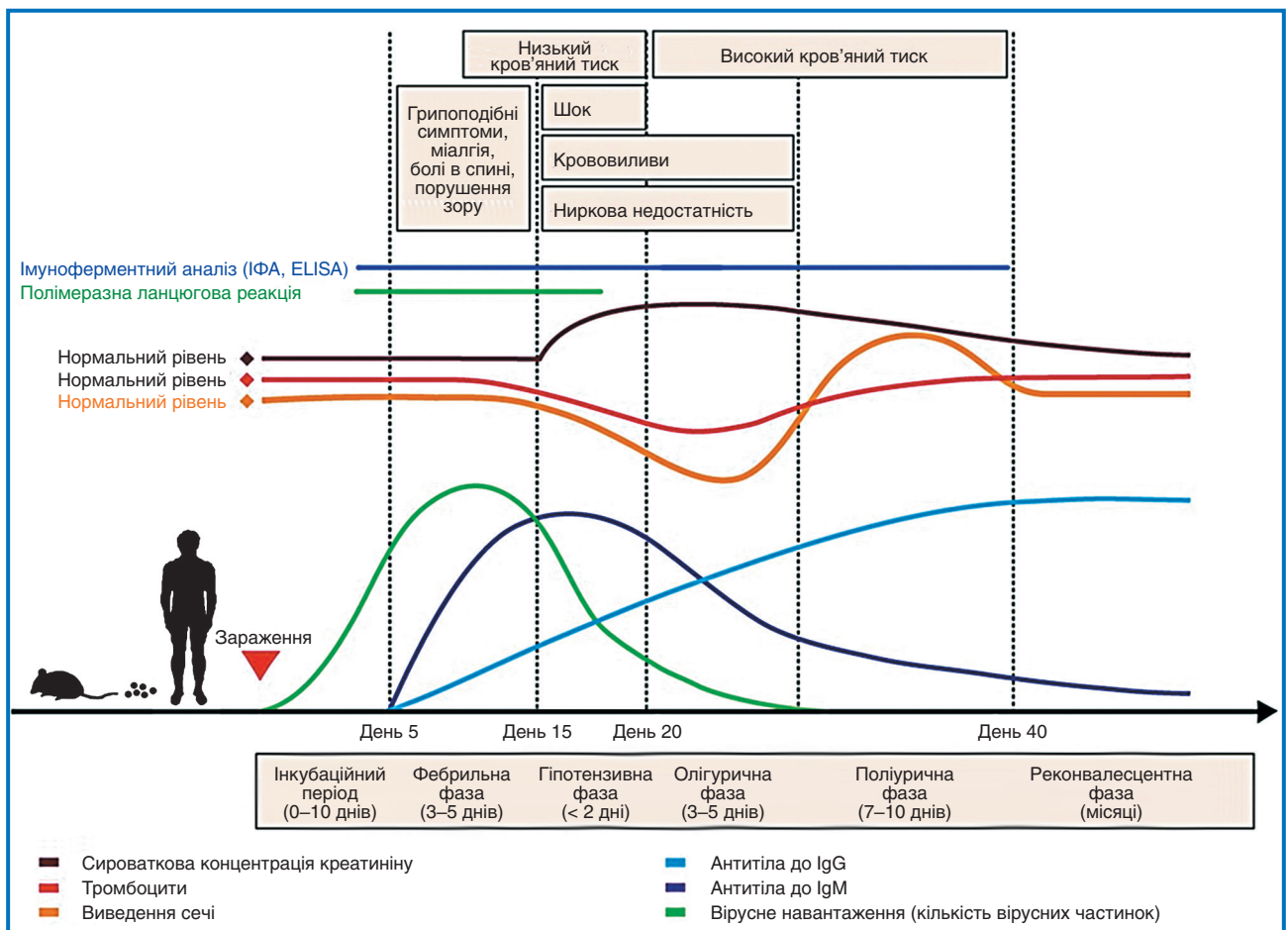


Рисунок 4. Схематичне зображення клінічного перебігу гантавірусної інфекції в людини. Типовий перебіг ГГНС можна розділити на п'ять різних фаз: фебрильну, гіпотензивну, олігуричну, поліуричну й реконвалесцентну. Після зараження вірусне навантаження починає досягати максимуму, і з появою перших клінічних симптомів рівень антитіл зростає. Характерними лабораторними результатами, що є істотними при розвитку ГГНС, є зниження рівня тромбоцитів і сечі й підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (Avšič-Županc et al., 2013, зі змінами)

Вірус Тула (TULA), який пов'язаний з родом європейських сірих нориць *Microtus* (виявлений у надвиду європейська (звичайна) нориця — *M.arvalis*) у РФ, Криму, Австрії, Бельгії, Німеччини, Хорватії, Сербії, Словенії, Польщі, Угорщині, Франції, Швейцарії, Нідерландах, Чехії, Словачії. Різновид вірусу виявлено в темної полівки (*M.agrestis*) у Хорватії і європейської підземної полівки (*M.subterraneus*) у Сербії.

Вірус Сеул (SEOV), який присутній у всьому світі, у тому числі в Європі, завдяки переноснику — пацюку мандрівному (*Rattus norvegicus*), умовно патогенний для людини. У Європі вірус був знайдений в популяції пацюка мандрівного з Франції, але захворювання людей, спричинене цим арбовірусом, у Європі не зафіксовано.

Класичний клінічний перебіг ГГНС має п'ять фаз (рис. 4.): фебрильна фаза (3–7 днів), гіпотензивна фаза (від кількох годин до 2 діб), олігурична фаза (3–7 днів), сечогінна фаза (поліурія) (від кількох днів до тижня) і фаза одужання (2–3 місяці). Лікування ГГНС базується на клінічних симптомах хвороби і періодично включає гемодіаліз, оксигенацію і шокотерапію. Спеціальної терапії немає.

Відповідно лабораторна діагностика ґрунтується на серології, оскільки практично в усіх пацієнтів є IgM, а також антитіла до IgG, присутні в сироватці крові при появі симптомів (рис. 4 — синя лінія). Гантавірусна інфекція також може бути підтверджена шляхом виявлення геному вірусу в крові або сироватці крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Таке дослідження доцільно проводити з 2–3-го дня з початку зараження і в гострий період захворювання (до середини олігуричної фази) (рис. 4. — зелена лінія).

Оскільки не існує ефективного лікування або вакцини, дозволеної до використання в Європі та Україні, поінформованість громадськості й запобіжні заходи є єдиними способами мінімізувати ризик захворювання на гантавірусну інфекцію.

Висновки

1. Вірусна ГГНС на сьогодні в Україні залишається надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою, за 10 років епідагляду з 2010 року виявлено 28 захворювань.

2. За останні 3 роки відзначався переважно побутовий механізм передачі збудника, інфікування відбувалося в основному аерогенно-пилоним шляхом, джерелами збудника були мишоподібні гризуни.

3. Серед клінічних проявів захворювання переважали середньотяжкі, усі захворювання закінчилися одужанням хворих.

4. Епідемічний процес ГГНС в Україні зумовлений переважно циркуляцією в природних осередках гантавірусів серогруп *Puumala* та *Dobrava*.

5. Спонтанно заражені вірусом ГГНС гризуни 8 видів: європейська полівка, нориця руда, шапарка сибірська, мишаки лісовий, уральський, жовтогрудий, житник пасистий і миша хатня; землерийки — мідиці звичайна й мала, сірий заєць і лисиця руда.

6. Спорадичний рівень захворюваності й реєстрація захворювань у Київській області та м. Києві свідчить про більшу насторогу у двох останніх регіонах до ГГНС і, відповідно, про її відсутність в інших.

7. У жодному випадку захворювання при першому зверненні по медичну допомогу не підозрено ГГНС, у більшості випадків — «лептоспіроз (?)» і «ГРВІ», що свідчить про недостатню кваліфікацію лікарів щодо її діагностики й вимагає відповідної їх підготовки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В. Соціально-демографічні характеристики хворих на геморагічну гарячку з нирковим синдромом. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ, 2007. Вип. 16. Кн. 4. С. 591-597.*
2. Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В., Грицько Р.Ю. Геморагічна гарячка з нирковим синдромом. *Інфекційні хвороби. 2004. № 4. С. 84-89.*
3. Дуда О.К., Марчук Г.В. Геморагічна гарячка з нирковим синдромом: проблема залишається актуальною. *Семейная медицина. 2013. № 3. С. 8-12.*
4. Зоря О. Дрібні ссавці як основні носії збудників геморагічної гарячки з нирковим синдромом на території Харківської області. *Праці Теріологічної школи. 2015. Вип. 13. С. 87-90.*
5. Фатула М.І. Перше виявлення геморагічної лихоманки на Закарпатті. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2008. Вип. 33. С. 250-252.*
6. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection. 2013. Vol. 21S. P. e6-e16.*
7. Chandy S., Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian journal of medical microbiology. 2017. Vol. 35. № 2. P. 165-175.*
8. Heyman P., Thoma B.R., Marié J.L., Cochez C., Essbauer S.S. In search for factors that drive hantavirus epidemics. *Frontiers in physiology. 2012. № 3. 237.*
9. Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical microbiology reviews. 2010. Vol. 23. № 2. P. 412-441.*
10. Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suzán G., Garcia-Peña G.E., Lee T.E., Rohde R.E., Alonso Aguirre A., Mills J.N. Global diversity and distribution of hantaviruses and their hosts. *Ecohealth. 2018. Vol. 15. № 1. P. 163-208.*
11. Papa A., Vaheiri A., LeDuc J.W., Krüger D.H., Avšič-Županc T., Arikawa J., Song J.-W., Markotić A., Clement J., Liang M., Li D., Yashina L.N., Jonsson C.B., Schmaljohn C.S. Meeting report: tenth international conference on hantaviruses. *Antiviral research. 2016. Vol. 133. P. 234-241.*
12. Županc T.A., Korva M., Markotić A. HFRS and hantaviruses in the Balkans/South-East Europe. *Virus research. 2014. Vol. 187. P. 27-33.*

Отримано/Received 24.03.2020

Рецензовано/Revised 05.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.04.2020 ■

Небогаткин И.В.^{1,2}, Новохатний Ю.О.², Демчишина И.В.², Андрущенко Н.С.²,
Глузд О.А.², Куцева В.В.², Родина Р.А.², Сенюк Н.В.³, Лозинский И.М.³

¹ Институт зоологии им. И.И. Шмальгаузена НАН Украины, г. Киев, Украина

² ГУ «Центр общественного здоровья МЗ Украины», г. Киев, Украина

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Украине

Резюме. За 10 лет эпиднадзора с 2010 года выявлено 28 случаев заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Клинические проявления заболевания в основном были среднетяжелыми, все заболевания закончились выздоровлением больных. Эпидемический процесс геморрагической лихорадки с почечным синдромом обусловлен преимущественно циркуляцией в природных очагах хантавирусов серогруппы *Puumala* и *Dobrava*. От-

мечался преимущественно бытовой механизм передачи возбудителя, инфицирование происходило в основном аэрогенно-пылевым путем, источниками возбудителя были мышевидные грызуны. Спонтанно заражены вирусом геморрагической лихорадки с почечным синдромом 8 видов грызунов, 2 вида землероек, серый заяц и лисица рыжая.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; *Puumala*; *Dobrava*; Украина; обзор

I.V. Nebogatkin^{1,2}, Yu. O. Novohatniy², I.V. Demchyshina², N.S. Andrushchenko,

O.A. Hluzd², V.V. Kutseva², R.A. Rodina², N.V. Senyuk³, I.M. Lozynskyi³

¹ I.I. Schmalhausen Institute of Zoology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Research Institute of Epidemiology and Hygiene of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Hemorrhagic fever with renal syndrome in Ukraine

Abstract. Over 10 years of surveillance since 2010, 28 cases of hemorrhagic fever with renal syndrome disease have been identified. Among the clinical manifestations of the disease were mostly moderate, all the diseases ended in the recovery of patients. The epidemic process of hemorrhagic fever with renal syndrome is caused mainly by the circulation in the natural centers of the hantaviruses of the serogroups *Puumala* and *Do-*

brava. There was a predominantly domestic mechanism for the transmission of the pathogen, infection was mainly carried out by the airborne dust, the source of the pathogen were murine rodents. Spontaneously infecting virus 8 species rodent, 2 species shrews, gray hare and red fox.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome; *Puumala*; *Dobrava*; Ukraine; review