

## **ОСОБЕННОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г. Минск, Республика Беларусь*

Для выявления специфических антител в сыворотках пациентов, подозрительных по клинической картине и эпиданамнезу на инфекцию, вызванную вирусом геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), в настоящее время в мировой практике широко используется твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА). В острой стадии заболевания специалистов лабораторной службы интересуют ранние антитела – IgM, которые появляются уже через 3-5 дней от момента заражения вирусом. Пик их нарастания происходит на 6-8 сутки с началом развития клинической картины. Затем количество IgM в крови начинает снижаться и к 10-14 суткам, в зависимости от иммунной системы пациента, их обнаружить практически невозможно. Поскольку вначале появляются симптомы, характерные для вирусной инфекции – общее недомогание, субфебрильная температура, пациенты чаще всего оставляют их без внимания, однако когда начинают страдать почки, тогда появляется серьезный повод обратиться к врачу, а инфекционистам подозревать ГЛПС. Если в анамнезе не исключается контакт с мышами, то клиницистам остается только подтвердить диагноз лабораторным тестом. Чаще всего пациенты обращаются к врачу на 9-12 сутки после контакта с вирусом, когда IgM в крови мало, но их еще можно определить, однако в крови уже появляются высокоспециализированные иммуноглобулины – IgG. Их также можно обнаружить лабораторно, используя ТИФА. Этапы становления более-менее оптимального иммуноферментного анализа, разрабатываемого для выявления специфических антител к вирусу ГЛПС, в мировой практике были непростыми. Во-первых, использовать в качестве антигена для твердой фазы цельновирионные препараты оказалось очень сложно и невыгодно с точки зрения больших затрат, просто вирус плохо размножается в культуре клеток. Поэтому стали использовать рекомбинантные белки (РКБ) и определять IgM по аналогии с другими вирусными инфекциями. Однако ни анти-мю иммуноглобулины, ни РКБ в качестве твердой фазы не дали требуемого результата. Во-вторых, попытки использовать в ТИФА конъюгаты к суммарным иммуноглобулинам (IgM и IgG) человека также не удовлетворяли ни клиницистов, ни самих разработчиков тест-систем, поскольку сравнительный анализ титров суммарных антител в парных сыворотках крови кроме путаницы толком ничего не давал. И только, когда стали определять отдельно IgM и IgG и для обнаружения IgM использо-

вать ревматоидный фактор (Rf), только тогда ситуация с ТИФА стала как-то проясняться. Однако возникла другая проблема, ученые до сих пор не могут четко ответить на вопрос: какой из штаммов вирусов ГЛПС вызвал инфекцию – Пуумала (в среднем 0,1% летальности для человека), Добрава (до 1%), Хантаан (5-15%) или Син-Номбре (30-60%)? Дело в том, что по антигенной структуре близкими оказались пары вирусов: Пуумала с Син-Номбре, Добрава с Хантаан. В связи с этим в настоящее время, ввиду того, что ареал циркуляции штаммов вирусов ГЛПС ограничивается территориями, где обитают определенные виды мышей, являющиеся природным резервуаром для вируса, принято решение – считать штаммом, вызвавшим заболевание у пациентов с учетом места их наиболее вероятного контакта с грызунами. В странах Западной и Восточной Европы циркулируют штаммы Пуумала и Добрава. Для Беларуси до недавнего времени главную настороженность вызывал штамм Пуумала, однако в последнее время, при проведении мониторинга инфекции у грызунов с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), стали появляться случаи обнаружения вируса Добрава. В Западной Европе также не сразу обратили внимание на факт циркуляции одного и более штаммов на одной территории. Путаница возникла из-за того, что как уже было сказано выше пары вирусов Пуумала и Син-Номбре и Добрава с Хантаан оказались близкими по антигенной структуре, однако четких различий между этими парами с помощью ТИФА определить до настоящего времени не удалось.

Наиболее продвинутыми в Западной Европе оказались немецкие коллеги, в частности, фирма «Progen», выпускающая диагностикумы на антитела к штамму Пуумала и паре Добрава/Хантаан стоимостью 646 евро один набор. По их мнению, на территории, где циркулирует более чем один штамм вируса ГЛПС целесообразно использовать комбинацию диагностикумов. К примеру, на территории бывшей Югославии с помощью данных наборов было проанализировано 155 образцов сывороток крови от пациентов, пострадавших от ГЛПС. Положительными на IgM только к штамму Пуумала оказались 22 сыворотки крови, одна только к штамму Добрава, 54 сыворотки прореагировали со всеми тремя штаммами (Пуумала, Добрава, Хантаан), 11 – с Пуумала и Добрава, 31 – с Пуумала и Хантаан, 36 – с Добрава и Хантаан. В то же время на IgG положительными только к штамму Пуумала оказалось 35 сывороток, 11- к штамму Добрава, 45 сывороток прореагировало со штаммами Пуумала и Добрава, 31 – с Добрава и Хантаан, 25 – со всеми тремя антигенами. Было отмечено также, что только 8 пациентов обратилось к врачам за помощью в острый период заболевания, когда в крови присутствовали только IgM.

Анализ сывороток крови, поступивших в наш центр для исследования на ГЛПС (использовалась отечественная тест-система, разработанная для выявления отдельно в одной панели как IgM, так и IgG к штамму Пуумала), показал, что из 28 положительных образцов сывороток в 12 пробах выявлялись оба класса антител – IgM и IgG, в 3 сыворотках обнаружены антитела к IgM, тогда как 13 дали ответ на IgG.

Анализ данных литературы и собственных результатов показывает, что серологическая диагностика ГЛПС в настоящее время испытывает значительные

трудности, связанные с особенностями возбудителя заболевания. Для белорусского региона еще предстоит уточнить, какую долю инфекционной патологии при ГЛПС привносит штамм Добрава? Как организовать работу среди населения по вопросу как можно раннего обращения к врачу? Для всех разработчиков иммуноферментных тест-систем предстоит решить задачи, связанные с их специфичностью и чувствительностью, поскольку имеющиеся перекрестные реакции между штаммами не позволяют точно определить возбудителя. Не смотря на то, что специфического лечения при ГЛПС не существует, все же желательно знать, какой из штаммов вызвал заболевание. Это необходимо вследствие того, что разные штаммы обладают разной патогенностью для человека и, следовательно, противоэпидемические мероприятия должны осуществляться по-разному.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние* проблемы хантавирусной инфекции в Республике Беларусь / Е. П. Счесленок [и др.] // Дальневосточ. журн. инфекц. патол. 2008. № 13. С. 178-179.
2. *Идентификация* возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Беларусь / Н.В. Винокурова [и др.] // Здоровоохранение. 2011. № 10. С. 43-45.
3. *Спорадические* случаи геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Минске / Е. П. Счесленок [и др.] // Здоровоохранение. 2014. № 1. С. 57-62.
4. *Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses* / К. В. Sjölander [et al.] // J. Virol. Meth. 1999. Vol. 80, N 2. P. 137-143.
5. *Quality control measures for the serological diagnosis of hantavirus infections* / S. S. Biel [et al.] // J. Clin. Virol. 2003. Vol. 28. P. 248-256.