

© В.В. Салухов, А.Н. Коваленко, Ю.В. Рудаков, В.А. Шелухин, О.А. Нагибович, Е.А. Кан, 2021
УДК 616.9 : 616.61-002.151-092.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

*В.В. Салухов¹, А.Н. Коваленко², Ю.В. Рудаков¹, В.А. Шелухин³,
О.А. Нагибович⁴, Е.А. Кан^{1*}*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХАНТАВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Кафедра (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ³ кафедра нефрологии и эфферентной терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Научно-исследовательский центр, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Хантавирусной нефропатией (ХВН) принято считать острое повреждение почек (ОПП), ассоциированное с хантавирусной инфекцией (ХВИ). Данной инфекцией в странах Европейского и Азиатского континентов вызывает геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). Однако до 60 % поражения почек проявляются патологическими изменениями мочевого осадка без признаков ОПП, в связи с чем были обсуждены проблемы терминологии и диагностики поражения почек при ГЛПС. Представлен обзор мировой литературы последних лет, посвященный изучению современных данных патогенеза ХВИ. Выявлены данные, объясняющие органную специфичность реализации патологического процесса при различных вариантах ХВИ. Рассмотрены механизмы, касающиеся различных аспектов патогенеза хантавирусной нефропатии. Перечислены факторы, изменяющие функциональную активность клеток-мишеней посредством прямого действия вируса, и факторы, опосредованные иммунным ответом биологического хозяина на вирусные белки в виде действия цитокинов («цитокиновый шторм»), вызывающих повреждение целевых органов (косвенные факторы). Показано влияние серотипа хантавируса, генетических факторов и характера иммунного ответа организма биологического хозяина на тяжесть ренальной дисфункции. Раскрыто понятие «острого повреждения подоцитов», объясняющее массивную протеинурию в дебюте заболевания. Представлены молекулярные и клеточные механизмы повреждения основных компартментов почки при хантавирусной инфекции. Продемонстрированы нарушения гемостаза и механизмы гиперкоагуляции, лежащие в основе гломерулярного ОПП вследствие острого микроваскулярного синдрома, реализующегося в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), тромботической микроангиопатии (ТМА). Продемонстрированы результаты экспериментальных данных, полученных на лабораторной модели инфекции и в клеточной культуре, гистологических исследований аутопсийного материала и нефробиоптатов пациентов с хантавирусной нефропатией.

Ключевые слова: хантавирусные инфекции, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусная нефропатия, патогенез

*V.V. Salukhov¹, A.N. Kovalenko², Yu.V. Rudakov¹, V.A. Shelukhin³,
O.A. Nagibovich⁴, E.A. Kan^{1*}*

CONTEMPORARY VIEW ABOUT THE PATHOGENESIS OF HANTAVIRUS NEPHROPATHY (LITERATURE REVIEW)

¹Department (advanced training therapy for doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ²department of infectious diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ³ department of Nephrology and efferent therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ⁴Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hantavirus nephropathy (CVI) is considered to be acute kidney injury (AKI) associated with hantavirus infection (CVI). This infection in the countries of the European and Asian continents causes hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). However, up to 60% of kidney damage is manifested by pathological changes in urinary sediment without signs of AKI, in connection with which the problems of terminology and diagnosis of kidney damage in HFRS were discussed. A review of the world literature of recent years, devoted to the study of modern data on the pathogenesis of CVI, is presented. The data were revealed that explain the organ specificity of the pathological process in different variants of CVI. The data were revealed that explain

Контактная информация:

*Кан Е.А. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +79095793415; E-mail: hegay76@mail.ru ORCID: 0000-0002-8459-6758

Corresponding author:

*E.A. Kan. 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6. Phone: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru ORCID: 0000-0002-8459-6758

the organ specificity of the pathological process in different variants of CVI. The mechanisms related to various aspects of the pathogenesis of hantavirus nephropathy are considered. The factors that alter the functional activity of target cells through the direct action of the virus and the factors mediated by the immune response of the biological host to viral proteins in the form of the action of cytokines ("cytokine storm") causing damage to target organs (indirect factors) are listed. The influence of the hantavirus serotype, genetic factors, and the nature of the immune response of the biological host organism on the severity of renal dysfunction was shown. The concept of "acute damage to podocytes" is disclosed, which explains massive proteinuria at the onset of the disease. The molecular and cellular mechanisms of damage to the main compartments of the kidney during hantavirus infection are presented. Disorders of hemostasis and mechanisms of hypercoagulation were demonstrated that underlie glomerular AKI due to acute microvascular syndrome, which is realized in the form of disseminated intravascular coagulation (DIC), hemolytic uremic syndrome (HUS), and thrombotic microangiopathy (TMA). The results of experimental data obtained on a laboratory model of infection and in cell culture, histological studies of autopsy material, and nephrobiopsy specimens from patients with hantavirus nephropathy are demonstrated.

Keywords: hantavirus infections, hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus nephropathy, pathogenesis

Для цитирования: Салухов В.В., Коваленко А.Н., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., Нагибович О.А., Кан Е.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной нефропатии (Обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(4):23-32. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

For citation: Salukhov V.V., Kovalenko A.N., Rudakov Yu.V., Shelukhin V.A., Nagibovich O.A., Kan E.A. Contemporary view about the pathogenesis of Hantavirus nephropathy (Literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4)23-32 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

ВВЕДЕНИЕ

В мире распространены две клинические формы хантавирусной инфекции (ХВИ) – хантавирусный сердечно-легочный синдром (ХСЛС) и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [1, 2]. Патогенез и клинические проявления при обоих синдромах частично совпадают, поэтому некоторыми исследователями предлагается использовать общий термин «хантавирусная болезнь» или «хантавирусная лихорадка» [1, 3–5]. Хантавирусная нефропатия (ХВН) обозначает ОПП, ассоциированное с ХВИ [4], однако, у пациентов с ХВИ встречаются патологические изменения мочевого осадка (протеинурия, эритроцитурия и др.) без признаков ОПП [6]. Случаев повторного заражения, персистенции или хронического течения ХВИ не отмечается, т.е. хантавирусы всегда элиминируются из инфицированного организма, поэтому, по нашему мнению, под ХВН следует понимать наличие «острой болезни почек» (ОБП), ассоциированной с ХВИ.

Среди обратившихся за медицинской помощью заболевших ГЛПС ОПП диагностируется в 40–95% случаев в зависимости от применяемых диагностических критериев и серотипов хантавируса. В применении методов эфферентной терапии нуждаются около 5% пациентов, инфицированных вирусом Пуумала, Добрава–Куркино, Сеул и 20–40% – Добрава–Сочи, Хантаан или Амур соответственно, что, скорее всего, обусловлено различной вирулентностью штаммов [12]. В данном обзоре мы суммируем современные знания о патогенезе ХВН.

ПАТОГЕНЕЗ ХВН

Основным путем заражения человека ГЛПС является аэрогенный (воздушно-капельный и

воздушно-пылевой), а также контактный (через повреждённые кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды – сено, солома, хворост) и алиментарный (при употреблении продуктов, загрязнённых выделениями инфицированных грызунов) [13]. Передача заболевания от человека к человеку встречаются только при ХЛС на территории Аргентины и Чили [1]. Отмечаются единичные факты внутриутробной передачи хантавирусов от матери ребенку [5] а также во время переливания компонентов крови (тромбомассы) [3]. Независимо от пути проникновения, хантавирусы попадают в почки через кровь (гематогенный путь) в составе дендритных клеток (ДК), моноцитов и макрофагов, которые как «челноки» доставляют вирионы в ткани органов-мишеней, в том числе почек. Хантавирусы эволюционно выработали систему уклонения от иммунной защиты посредством блокирования синтеза интерферонов и экспрессии других цитокинов [15], ингибирования апоптоза в инфицированных клетках [18], моделирования процессов аутофагии в клетках-мишенях [19], заимствования регуляторных белков комплемента организма-хозяина [22], подавления презентации вирусных пептидов и прочих факторов противовирусного врожденного и адаптивного иммунитета.

После связывания вируса своими поверхностными шипиками – гликопротеинами (Gn и Gc) с рецепторами на клеточной мембране клеток-мишеней (эндотелиоциты и эпителиоциты, ДК, моноциты и макрофаги, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты) происходят интернализация, репликация вируса, высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, распространение

(диссеминация) в таргетные органы и индукция местного и системного иммунного ответа. В исследованиях *in vitro* в качестве возможных рецепторов, находящихся на поверхности клеток-мишеней, установлены интегрины ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), DAF / CD55 и gC1qR (трансмембранные регуляторные белки системы комплемента), которые опосредуют прикрепление (адгезию) и проникновение хантавирусов. Недавно были идентифицированы рецепторы Protocadherin-1, находящиеся на эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, с помощью которых хантавирусы Нового Света *in vitro* и *in vivo* прикрепляются и проникают в клетки-мишени [21]. Репликация в сосудистой эндотелии не имеет прямого цитолитического эффекта [22]. Таргетными органами для хантавирусов являются легкие, почки, пищеварительный тракт, сердце, центральная нервная система, гипофиз и др., однако, почему при ГЛПС преимущественно поражаются почки, а при ХЛС – легкие, остается неясным. Органную специфичность реализации патологического процесса при ХВИ определяет различное анатомическое строение сосудов. Так, эндотелиоциты соматического (закрытого) типа связаны плотными щелевыми контактами, их базальная мембрана непрерывна. Они преимущественно локализованы в микроциркуляторном русле экзокринных желез, центральной нервной системы, сердца, легких, тимуса, селезенки, кожи и некоторых других органах. Такой же тип эндотелия представлен и во всех магистральных сосудах. Эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа характеризуется наличием сквозных диафрагмированных пор (около 80 нм), микропиноцитозных везикул, непрерывной базальной мембраной, выстилает капилляры клубочков почечного тельца (нефронов), эндокринных желез, слизистой оболочки пищеварительного тракта, сосудистых сплетений мозга. Кроме морфологического различия, эндотелиальные клетки различных органов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору ферментов, трансмиттеров и т.д. Установлено, что пациенты с ГЛПС и ХЛС имеют разный профиль продуцируемых цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, активированных иммунокомпетентных клеток, факторов коагуляции [23] и проницаемости [29]. Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании биологии хантавирусов, механизмы, посредством которых эти вирусы проникают в клетки и вызывают инфекцию, остаются недостаточно изученными [28].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХВИ

Считается, что фундаментальную роль в патогенезе ХВИ играют системное повреждение и дисфункция эндотелия мелких сосудов (эндотелиопатия) с развитием повышенной сосудистой проницаемости и синдрома капиллярной утечки (Capillary leak syndrome) [31]. Патопатология поражения почек включает в себя факторы, обусловленные прямым действием вируса через изменение функциональной активности клеток-мишеней, и косвенные факторы, опосредованные иммунным ответом биологического хозяина на вирусные белки в виде действия цитокинов («цитокиновый шторм»), хемокинов и молекул адгезии, вызывающих повреждение (некроз, апоптоз клеток, деградация матрикса) таргетных органов [37]. Тяжесть ренальной дисфункции при ХВИ зависит от степени вирусной нагрузки [1], генетических факторов (полиморфизм генов) [35] и характера иммунного ответа организма биологического хозяина [36].

Почки являются специфической мишенью для хантавирусов [49], так как интегриновые рецепторы ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$) высоко экспрессируются не только в эндотелиальных клетках мелких сосудов, но и в эпителиальных клетках и подоцитах [70].

Отличительной особенностью поражения почек при ХВИ является нефропатия различной степени – от изолированного мочевого синдрома до тяжелой острой почечной недостаточности и спонтанных разрывов почек. Результаты исследования нефробиоптатов у пациентов с ГЛПС демонстрируют, что наиболее значительные морфологические изменения затрагивают сосуды мозгового слоя, канальцы и интерстиций при весьма умеренных изменениях в клубочках почек. При микроскопии присутствуют инфильтраты из иммунокомпетентных клеток, очаги кровоизлияний в интерстиции, тромбы в просвете интерстициальных капилляров. Это позволило считать, что основными проявлениями патологии почек при ГЛПС является деструктивный панваскулит и острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) [37]. Однако данная концепция не объясняет патогенетические механизмы развития массивной протеинурии (>3,5 г/сут) нефротического диапазона у 25–30% госпитализированных пациентов с ГЛПС и изолированного мочевого синдрома без ОПП.

В настоящее время вводится понятие «острого повреждения подоцитов» (acute podocyte injury, API) [42, 43], возникающего в дебюте ХВИ, кото-

рое часто приводит к массивной клубочковой протеинурии и микрогематурии. Изменения мочевого осадка быстро разрешаются, в среднем около 2 нед, что считается характерным клиническим признаком для ХВИ [45]. Протеинурия при ГЛПС является неселективной вследствие повреждения как клубочков, так и канальцев почек, о чем свидетельствует сопутствующая потеря с мочой низкомолекулярных белков, таких как бета2-микроглобулин и альфа1-микроглобулин. С тяжестью ОПП ассоциирована только массивная протеинурия [40]. Почечная гематурия возникает вследствие двух основных механизмов: прохождения эритроцитов через клубочковый фильтр; тогда эритроциты, как правило, деформируются и обнаруживаются в моче в виде акантацитов; или эритроциты попадают в мочу через поврежденные перитубулярные сосуды. Гематурия также может быть обусловлена выраженной тромбоцитопенией. Выполненное в Финляндии исследование продемонстрировало связь уровня эритроцитурии с тяжестью ОПП при Пуумала-инфекции, при этом, гематурия не ассоциировалась с содержанием тромбоцитов в крови и маркерами воспаления (лейкоцитоз и СРБ), коагуляции и фибринолиза (уровни фибриногена, протромбиновых фрагментов и D-димера в крови). Авторы не исключают возникновение гематурии с развитием кровоизлияний в медулярном веществе почек, т.е. её тубулярный генез [42]. В пользу данного предположения свидетельствует корреляция степени гематурии с наличием полиурии [43] и глюкозурии [44]. Глюкозурия возникает из-за уменьшения экспрессии рецепторов SGLT-2, SGLT-3 (sodium-glucose linked transporter), GLUT-2 (Glucose transporter) и нарушения реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах [44]. Таким образом, альбуминурия, гематурия и (при наличии) глюкозурия у пациентов с ГЛПС предсказывают степень тяжести ОПП. Исследований по определению содержания акантацитов в моче у пациентов с ГЛПС не проводилось, поэтому можно предположить одновременное наличие как канальцевой, так и клубочковой гематурии.

У 80% пациентов с ГЛПС нет признаков преренального (гипотония, синдром системного воспалительного ответа, системный геморрагический синдром и др.) и постренального (обструкция мочевыводящих путей) ОПП. У них ОПП развивается, преимущественно, по ренальному патогенетическому варианту [7]. Гломерулярное ОПП может быть обусловлено гломерулопатией, гломерулонефритом или тромботической микроангиопатией (ТМА). В патогенезе ОТИН выде-

ляют основные звенья: интратенальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция; развитие тромботической микроангиопатии; прямая тубулотоксичность; острое воспаление интерстиция [45].

ПРЯМЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХВН

Процесс репликации хантавирусов в эндотелии мелких сосудов, подоцитах, эпителии проксимальных канальцев почек приводит к повреждению субклеточных структур без цитолиза этих клеток, но с нарушением функции. E. Krautkrämer et al. в экспериментах на клеточной культуре человеческой линии подоцитов и исследовании нефробиоптатов пациентов с Пуумала-ГЛПС, установила, что хантавирусный антиген в клетках клубочков и канальцев почек, а также в подоцитах нарушает структуру и целостность контактов между клетками [46] посредством перераспределения и уменьшения концентрации белка плотных контактов (Zonula occludens, ZO-1). Разрушение плотных контактов и снижение белка ZO-1 увеличивает проницаемость подоцита. Установлено, что снижение клубочкового ZO-1 коррелирует с тяжестью заболевания, индуцированного клубочковой дисфункцией [46]. C. Voehlke et al. описывают случай у пациента с ГЛПС, сопровождающийся массивной протеинурией, у которого при электронной микроскопии нефробиоптата установлен феномен «сглаженности ножковых отростков подоцита». Пространство между соседними ножковыми отростками подоцитов заполнено гломерулярной щелевой диафрагмой. Интегрин $\alpha\beta_3$, экспрессируемый на подоцитах, был предложен в качестве suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor)-связывающей молекулы, регулирующей гломерулярный фильтрационный барьер [47]. Однако механизм дисфункции подоцитов, опосредованный взаимодействием suPAR- $\alpha\beta_3$, до сих пор не раскрыт. Предполагается, что suPAR может активировать β_3 -интегрин в подоцитах почек, что приводит к их дисфункции. При инфекции PUUV уровни suPAR в плазме увеличиваются в острой фазе и ассоциируются с тяжелым течением заболевания, включая тяжесть ОПП [48]. В недавнем французском исследовании при ультраструктурном исследовании нефробиоптатов пациентов с ГЛПС у двух третей обнаружен феномен «сглаженности ножковых отростков подоцита», при этом световая микроскопия и иммуногистохимическое исследование со стороны клубочков выраженных патологических изменений не выявляли [49].

S. Hägele et al. продемонстрировали, что хантавирусы нарушают клеточную функцию почечных клеток человека за счет изменения подвижности (миграции), что может привести к протеинурии. Перестройка цитоскелета менее выражена у PUUV-инфицированных клеточных культурах, чем у HTNV-инфицированных подоцитов [50]. Е.Е. Gorbunova et al. установили, что N-белок хантавирусов Нового Света участвует в модуляции функций врожденной иммунной системы а также способствует повышенной проницаемости эндотелиальных клеток микрососудистого русла [51].

КОСВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХВИ

В патогенезе ХВИ основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм» [39]. Тяжелые формы ГЛПС с признаками цитокинового шторма сходны с течением гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (гемофагоцитарного синдрома, ГФС) [43]. При тяжелом течении ХВИ развивается вариант вирус-индуцированного ГФС, ключевые звенья патогенеза которого включают нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточную активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин). Поражение почек при ГФС клинически проявляется нефротическим синдромом в сочетании с ОПП [62]. На культуре клеток было показано, что подоциты имеют рецепторы к основным провоспалительным цитокинам и при активации могут продуцировать ИЛ-6, являясь, таким образом, не только объектом повреждения, но и активным участником воспаления в клубочках почек [59]. Распознавание хантавирусов клетками врожденного иммунитета осуществляется с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors – PRR). Распознавая вирус, PRR через определенные сигнальные пути активируют клетки адаптивного иммунитета. Это приводит к инициации воспалительной реакции и тромбообразования, направленных на ограничение распространения вируса и его элиминацию из организма [1, 3], называемого в последнее время «иммуотромбозом». Е. Pal et al. показали, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) действует в непосредственной близости (в преде-

лах 0,5 мм) от его высвобождения, поэтому измерение локальной секреции VEGF в моче может быть полезным биомаркером для выявления тех пациентов, которые будут прогрессировать до тяжелого заболевания, но это требует дальнейшего изучения [26]. Исследование В.Г. Шакировой и соавт. продемонстрировало связь между высоким уровнем триглицеридов, степенью тяжести заболевания, количеством тромбоцитов и уровнем VEGF в сыворотке крови больных ГЛПС [62].

Негативная (повреждающая) роль антител при вирусной инфекции обусловлена их участием в иммунозависимом повреждении клеток и тканей, образовании иммунных комплексов, избыточной активации системы комплемента, сохранении инфекционности опсонированных вирионов в фагоцитах, длительным их выживанием. В случае, когда вирусы переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, не контактируя с циркулирующими антителами, главную роль в формировании иммунитета играют клеточные механизмы, связанные, прежде всего, с действием специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), Т-эффекторов и макрофагов [63]. Интенсивный распад собственных инфицированных клеток под влиянием иммунных факторов (АТ, ЦТЛ, макрофагов) приводит к тому, что начинают экспонироваться собственные, не распознаваемые своей иммунной системой антигены, что может привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Не совсем понятно, вызывает ли ХВИ тяжелый иммунный ответ или сильный иммунный ответ сам по себе вызывает тяжелую инфекцию [29]. Jussi Matias Herojoki и его коллеги (Финляндия) показали, что ХВИ вызывает увеличение количества свободных сывороточных легких цепей (cL-Ig) каппа (κ) или лямбда (λ) типа за счет активации В-клеток, возможно, из-за активной репликации в них хантавирусов, которая приводит к перепроизводству cL-Ig и увеличению их экскреции с мочой. Авторы предполагают, что ОПП при ГЛПС может быть частично вызвано воздействием высоких титров cL-Ig [71]. P.S. Mantula и соавт. изучили содержание адипоцитокинов (адипонектин, лептин и резистин) в крови у пациентов с Пуумала-ГЛПС и выявили независимую связь уровня резистина со степенью азотемии, альбуминурии и гематурии, при этом уровни адипонектина и лептина такой связи не имели. Однако низкий уровень адипонектина в плазме имел отрицательную корреляцию с маркерами воспаления СРБ и ИЛ-6. Недостаток выработки адипонектина имеет важное значение в развитии ряда органных по-

ражений при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете. Подоциты рассматривают в качестве «мишени» этого гормона, так как они экспрессируют два вида рецепторов адипонектина – AR1 и AR2.

ХВИ способны вызвать нарушения гемостаза, которые приводят к тромбогеморрагическим осложнениям, таким как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), гемолитико-уремический синдром (ГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или даже васкулит.

Механизм гиперкоагуляции у пациентов с ХВИ, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов. Серия шведских популяционных исследований продемонстрировала повышенный риск возникновения как венозных (тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии) [72], так и артериальных тромбозов (острый инфаркт миокарда и инсульт) [73] в ближайший период времени (1–3 нед) после перенесенной ГЛПС. Тромбоцитопения и измененная коагуляция являются ключевыми элементами в патобиологии хантавирусных заболеваний. Механизм тромбоцитопении обусловлен повышенным разрушением тромбоцитов вследствие проникновения и репликации хантавирусов в тромбоцитах и развития коагулопатии потребления, при этом тромбопоэз в костном мозге сохранен и даже несколько усилен. В некоторых сообщениях тяжесть тромбоцитопении была связана с тяжестью ОПП при инфекции Puumala [85] или вируса Хантаан, хотя эта связь не была обнаружена в других исследованиях [77], в которых уровень тромбоцитопении коррелировал со степенью протеинурии, содержанием СРБ и лейкоцитозом, но не с величиной сывороточного креатинина. Было установлено, что тяжесть тромбоцитопении связана с биомаркерами, отражающими степень воспаления, такими как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF- α) [9]. Вопрос о том, является ли тромбоцитопения вирусной стратегией для уклонения от иммунных ответов или она имеет защитные функции для хозяина, остается не совсем ясным. O.Laine et al. установили, что повреждение эндотелия при ХВИ приводит к дефициту фермента ADAMTS-13, способствуя повышенному тромбообразованию в клубочках почек. У части пациентов с ГЛПС имеется сочетание признаков ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА) с характерной триадой симптомов: анемией, тромбоцитопенией, ОПП) [79]. Острая ТМА при

ХВИ не похожа на тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), так как тромбоцитопения при ТТП редко бывает менее 30 тыс./мкл, а уровень сывороточного креатинина более 200 мкмоль/л возникает часто, поэтому патофизиология ТМА при ГЛПС больше похожа на аГУС, хотя дефицит ADAMTS-13 отмечается, но уровень фермента более 10% не поднимается. Возможно, у части пациентов с тяжелой ХВИ поражение почек обусловлено комплемент-опосредованной ТМА за счет дисрегуляции альтернативного пути комплемента. Клинически ДВС и ТМА проявляются синдромом гломерулярного ОПП. В отличие от ТМА тромбы при ДВС содержат фибрин, а при ТМА тромбы – тромбоцитарные и гиалиновые. При гистологическом исследовании отличить ТМА от ДВС можно только при иммуногистохимическом исследовании с окраской препаратов на VWF и CD-61 (тромбоцитарный гликопротеин 11a), выявление которых в тромбах характерно только для ТМА. При ДВС в тромбах будет фиксироваться только фибрин. При электронной микроскопии для ТМА характерны субэндотелиальные отложения, состоящие из плазменных белков, но, к сожалению, данных исследований у пациентов с ГЛПС не проводилось. Эпитопы хантавирусов (Gn; Gc) связываются с регуляторным белком DAF/ CD55, который ингибирует конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, тем самым блокирует формирование мембраноатакующего комплекса (МАК). Использование хантавирусами для проникновения в клетки-мишени gC1qR-рецептора, который также является регуляторным белком системы комплемента, может быть одним из механизмов активации классического пути. Белки плазмы, которые связываются с gC1qR, являются в основном белками свертывания крови и включают высокомолекулярный кининоген, фактор XII (фактор Хагемана), фибриноген, тромбин и мультимерный витронектин. gC1qR играет важную роль в модулировании не только образования фибрина, особенно на локальных участках иммунного повреждения или воспаления, но и в генерации брадикинина [80]. Таким образом, система комплемента активируется при ХВИ как классическим, так и альтернативным путем, и существует связь между активацией комплемента и степенью тяжести заболевания [22]. Снижение сывороточной концентрации C3-компонента комплемента на ранних стадиях ГЛПС коррелирует с длительными геморрагическими проявлениями и ДВС.

На сегодняшний день самым спорным остается вопрос о возможности возникновения острого

хантавирусного гломерулонефрита. Одни авторы признают существование острого гломерулонефрита, вызванного хантавирусами [41], другие – категорически отрицают иммунокомплексный и аутоиммунный характер поражения почечной ткани в острой стадии ХВИ [34, 69]. В пользу последней версии свидетельствует отсутствие положительного эффекта от применения иммуносупрессивной терапии при ХВН, а также случаи выявления ложноположительных антител IgM против домена NC1 α 3-цепи коллагена типа IV при ХВИ без развития анти-ГБМ-гломерулонефрита [87].

Таким образом, при ХВН поражаются все компартменты почки – сосуды, клубочки, канальцы и интерстициальная ткань, что клинически проявляется мочевым и/или ОПП синдромами. Наиболее характерным гистоморфологическим паттерном заболевания является: очаговые кровоизлияния в мозговом веществе почек, острый канальцевый некроз, васкулит перитубулярных капилляров и феномен «сглаженности ножковых отростков подоцитов», выявляемый только при ультраструктурном исследовании нефробиоптатов. Диагноз ХВН устанавливается серологически при обнаружении специфических к хантавирусам IgM и IgG в сыворотке крови или хантавирусных антигенов в нефробиоптатах от пациентов с ХВИ. Нефробиопсия выполняется только в случаях ОПП неясной этиологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;21S:e6–16. doi:10.1111/1469-0691.12291
- Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis* 2019;25(12):2325–2328. doi: 10.3201/eid2512.181649
- Chandy S, Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:165–175
- Clement J, Chang JS, Chen HC, Maes P. Hantaviral Infections. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, et al. (4th Edtn) Oxford University Press, Oxford, UK. 2015;1577–1580
- Krüger D, Hofmann J, Krautkrämer E et al. Bedrohung durch zoonotische Viren: Neues zur Hantavirus-Erkrankung. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014;139(31/32):1576–1578. doi: 10.1055/s-0034-1370207
- Swanink C, Reimerink J, Gisolf J et al. Autochthonous Human Case of Seoul Virus Infection, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2018;24(12):2158–2163. doi: 10.3201/eid2412.180229
- Mustonen J, Outinen T, Laine O et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infectious Diseases* 2017;49:5:321–332. doi: 10.1080/23744235.2016.1274421
- Krautkrämer, E & Zeier M. Old World hantaviruses: Aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Research* 2014;187:59–64. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.043
- Latus J, Schwab M, Tacconelli E et al. Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:245
- Meier M, Kramer J, Jabs W et al. Proteinuria and the Clinical Course of Dobrava-Belgrade Hantavirus Infection. *Nephron Extra* 2018;8:1–10. doi: 10.1159/000486322
- Pal E, Korva M, Resman Rus K et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197661. doi: 10.1371/journal.pone.0197661
- Yang L. Acute Kidney Injury in Asia. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 2(3):95–102. doi: 10.1159/000441887
- Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL et al. Gastrointestinal Tract As Entry Route for Hantavirus Infection. *Front Microbiol* 2017;8:1721
- Zou L, Chen MJ, Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;43:95–100. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.003
- Li N, Luo F, Chen Q et al. IFN- λ s inhibit Hantaan virus infection through the JAK-STAT pathway and expression of Mx2 protein. *Genes Immun* 2019;20(3):234–244. doi: 10.1038/s41435-018-0028-x
- Solà-Riera C, García M, Ljunggren H-G, Klingström J. Hantavirus inhibits apoptosis by preventing mitochondrial membrane potential loss through up-regulation of the pro-survival factor BCL-2. *PLoS Pathog* 2020;16(2):e1008297. doi: 10.1371/journal.ppat.1008297
- Solà-Riera C, Gupta S, Ljunggren H-G, Klingström J. Orthohantaviruses belonging to three phylogroups all inhibit apoptosis in infected target cells. *Scientific Reports* 2019;9(1):834. doi: 10.1038/s41598-018-37446-1
- Solà-Riera C, Gupta S, Maleki KT et al. Hantavirus Inhibits TRAIL-Mediated Killing of Infected Cells by Downregulating Death Receptor 5. *Cell Reports* 2019;28(8):2124–2139. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.066
- Wang K, Ma H, Liu H et al. The Glycoprotein and Nucleocapsid Protein of Hantaviruses Manipulate Autophagy Flux to Restrain Host Innate Immune Responses. *Cell Reports* 2019;27(7):2075–2091.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.061
- Martynova EV, Maksudova AN, Shakirova VG et al. Urinary Clusterin Is Upregulated in Nephropathia Epidemica. *Disease Markers* 2018; <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/8658507>. doi: 10.1155/2018/8658507 (дата обращения 12.11.2020 г.)
- Jangra RK, Herbert AS, Li R et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. *Nature* 2018;563:559–563. doi: 10.1038/s41586-018-0702-1
- Малкин ГА, Дзагурова ТК, Морозов ИА, Ткаченко ЕА. Морфологическая характеристика хантавирусов в культуре клеток VERO E6. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2-1 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17381> (дата обращения 26.11.2020 г.)
- Malkin GA, Dzagurova TK, Morozov IA, Tkachenko EA. Morphological characteristics of hantaviruses in VERO E6 cell culture. *Modern problems of science and education* 2015;2-1 (In Russ.)
- Strandin T, Hepojoki J, Laine O et al. Interferons Induce STAT1-Dependent Expression of Tissue Plasminogen Activator, a Pathogenicity Factor in Puumala Hantavirus Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;213(10):1632–1641. doi: 10.1093/infdis/jiv764
- Bellomo C, Korva M, Papa A et al. Differential Regulation of PAI-1 in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome and Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(2):ofy021. Published 2018 Jan 17. doi: 10.1093/ofid/ofy021
- Khaiboullina SF, Levis S, Morzunov SP et al. Serum Cytokine Profiles Differentiating Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Front. Immunol* 2017;8:567. doi: 10.3389/fimmu.2017.00567
- Pal E, Korva M, Resman Rus K et al. Relationship between circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerging microbes & infections* 2018;7(1):89. doi:10.1038/s41426-018-0090-5

27. Perdomo-Celis F, Salvato MS, Medina-Moreno S, Zapata JC. T-Cell Response to Viral Hemorrhagic Fevers. *Vaccines* 2019;7(1):11. doi: 10.3390/vaccines7010011
28. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelder LM et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res* 2019;104:185–224. doi:10.1016/bs.aivir.2019.07.002
29. Kallel H, Matheus S, Mayence C. et al. Capillary leak-syndrome triggered by Maripa virus in French Guiana: case report and implication for pathogenesis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):260. doi: 10.1186/s12879-019-3887-5
30. Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int* 2013;83(1):23–27. doi: 10.1038/ki.2012.360
31. Hepojoki J, Vaheeri A, Strandin T. The fundamental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis. *Front Microbiol* 2014;5:727. doi: 10.3389/fmicb.2014.00727
32. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001
33. Mackow ER, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN. Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema. *Front Microbiol* 2015;5:733. doi: 10.3389/fmicb.2014.00733
34. Павлов ВН, Фазлыева РМ, Мирсаева ГХ. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. М., 2019; 20–32
- Pavlov VN, Fazlyeva RM, Mirsaeva GH. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Topical issues of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment*. Moscow, 2019; 20–32 (In Russ.)
35. Тюгаева ЕА, Корчагин ВИ, Миронов КО, Платонов АЕ. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2019;18(2):113–122. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122
- Tyugaeva EA, Korchagin VI, Mironov KO, Platonov AE. Genetic factors that determine the individual characteristics of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis* 2019;18(2):113–122 (In Russ.)
36. Korva, M, Resman Rus K, Pavletić M et al. Characterization of Biomarker Levels in Crimean–Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome. *Viruses* 2019;11(8):686. doi: 11.686.10.3390/v11080686
37. Евсеев АН. Клинико-морфологический анализ изменений в почках при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. Группа МДВ, М., 2017; 99
- Evseev AN. Clinical and morphological analysis of changes in the kidneys in hemorrhagic fever with renal syndrome. Materials of the V Congress of the Russian Society of Pathologists. Group MDV, M., 2017; 99 (In Russ.)
38. Chand S, Thapa S, Kon S et al. Hantavirus Infection with Renal Failure and Proteinuria, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2019;26(2):383–385. doi: 10.3201/eid2602.191349
39. Clement J, Ahlm C, Avšič-Županc T et al. Meeting report: Eleventh international conference on hantaviruses. *Antiviral Research* 2020;176:104733. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104733
40. Mantula PS, Outinen TK, Clement JP et al. Glomerular Proteinuria Predicts the Severity of Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Nephron* 2017;136:193–201. doi: 10.1159/000459634
41. Салухов ВВ, Кан ЕА, Коваленко АН и др. Нефротические маски геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Лечение и профилактика* 2017;7(4(24)):65–69
- Salukhov VV, Kan EA, Kovalenko AN. et al. Nephrotic masks of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Treatment and prevention* 2017;7(4(24)):65–69 (In Russ.)
42. Outinen T, Mantula P, Laine O et al. Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infectious Diseases* 2017;49(11–12):840–846. doi: 10.1080/2374423
- 5.2017.1358461
43. Latus J, Kitterer D, Dippon J et al. Polyuria in Hantavirus Infection Reflects Disease Severity and Is Associated with Prolonged Hospital Stay: A Systematic Analysis of 335 Patients from Southern Germany. *Nephron Exp Nephrol* 2014;128:111–115. doi: 10.1159/000368934
44. Tietäväinen J, Mantula P, Outinen T et al. Glucosuria predicts the severity of Puumala hantavirus infection. *Kidney Int. Rep* 2019;4(9):1296–1303. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.770
45. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79–104
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS. et al. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1):79–104 (In Russ.)
46. Krautkrämer E, Grouls S, Stein N et al. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembly of cell-to-cell contacts. *J Virol* 2011;85(19):9811–9823. doi: 10.1128/JVI.00568-11
47. Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B, Shin JI. Soluble Urokinase Receptors in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review on the Scientific Point of View. *J Immunol Res* 2016;2016:2068691. doi: 10.1155/2016/2068691
48. Outinen TK, Makela S, Huttunen R et al. Urine soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels correlate with proteinuria in puumala hantavirus infection. *J Intern Med* 2014;276(4):387–395. doi: 10.1111/joim.12257
49. Gnemmi V, Verine J, Vrigneaud L et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Hum Pathol* 2015;46(6):827–835. doi: 10.1016/j.humpath.2015.02.002
50. Hägele S, Müller A, Nusshag C et al. Motility of human renal cells is disturbed by infection with pathogenic hantaviruses. *BMC Infect Dis* 2018;645. doi: 10.1186/s12879-018-3583-x
51. Gorbunova EE, Simons M J, Gavrilovskaya IN, Mackow ER. The Andes Virus Nucleocapsid Protein Directs Basal Endothelial Cell Permeability by Activating RhoA. *mBio* 2016;7(5):e01747–16. doi:10.1128/mBio.01747-16
52. Guo J, Guo X, Wang Y. et al. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Med Virol* 2017;89:1139–1145. doi: 10.1002/jmv.24752
53. Klingström J, Smed Sörensen A, Maleki KT et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: Immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus associated syndromes. *J Intern Med* 2019;285:510–523. doi: 10.1111/joim.12876
54. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13937. doi: 10.4414/smww.2014.13937
55. Clement J, Colson P, Saegeman V et al. 'Bedside assessment' of acute hantavirus infections and their possible classification into the spectrum of haemophagocytic syndromes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(7):1101–1106. doi: 10.1007/s10096-016-2638-4
56. Yang X, Wang C, Wu L et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in West China: a case report. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):492. doi: 10.1186/s12879-019-4122-0
57. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):851–859. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.012
58. Lerolle N, Laanani M, Rivière S et al. Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection-triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:268.e1–268.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.11.018
59. He FF, Bao D, Su H et al. IL-6 increases podocyte motility via MLC-mediated focal adhesion impairment and cytoskeleton disassembly. *J Cell Physiol* 2018;233:7173–7181. doi: 10.1002/jcp.26546

60. Мурзабаева РТ, Валишин ДА, Кутлугужина ФГ. Взаимосвязи между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Клиническая медицина* 2016;2(14):12–16
Murzabaeva RT, Valishin DA, Kutluguzhina FG. The relationship between the hemostatic system and proinflammatory cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clinical medicine* 2016;2(14):12–16 (In Russ.)
61. Panghal A, Flora SJS. Chapter 4 – Viral agents including threat from emerging viral infections. In: ed. Flora S.J.S., Pachauri V. *Handbook on Biological Warfare Preparedness*. Academic Press, 2020; 65–81
62. Шакирова ВГ, Мартынова ЕВ, Хайбуллина СФ и др. Показатели липидного профиля и уровня фактора роста эндотелия сосудов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина* 2019;17(8):103–108. doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-103-108
Shakirova VG, Martynova EV, Khaibullina SF et al. Indicators of lipid profile and vascular endothelial growth factor level in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical medicine* 2019;17(8):103–108 (In Russ.)
63. Салухов ВВ, Коваленко АН, Рудаков ЮВ и др. Случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациента с ВИЧ-инфекцией. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии Приложение 2*. 2018;64(4):62–64
Salukhov VV, Kovalenko AN, Rudakov YuV et al. A case of hemorrhagic fever with renal syndrome in a patient with HIV infection. *Messenger of the Russian Military Medical Academy Application* 2. 2018;64(4):62–64 (In Russ.)
64. Ivanov M, Balmasova I, Zhestkov A, Rogozina L. The Role of Innate and Adaptive Immune Response Lymphocytes in Pathogenesis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Acta Scientific Medical Sciences* 2019;3(8):120–125. doi: 10.31080/ASMS.2019.03.0357
65. Ivanov FM, Balmasova IP, Sepiashvili RI. Immune status in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2018;20(2):84–86
66. Wang M, Wang J, Kang Z et al. Kinetics and Immuno-dominance of Virus-Specific T Cell Responses During Hantaan Virus Infection. *Viral Immunol* 2015;28:265–271. doi: 10.1089/vim.2014.0135
67. Shimizu K, Koma T, Yoshimatsu K et al. Appearance of renal hemorrhage in adult mice after inoculation of patient-derived hantavirus. *Viral J* 2017;14(1):13. doi: 10.1186/s12985-017-0686-8
68. Li X, Du N, Xu G et al. Expression of CD206 and CD163 on intermediate CD14⁺CD16⁺ monocytes are increased in hemorrhagic fever with renal syndrome and are correlated with disease severity. *Virus Res* 2018;253:92–102. doi: 10.1016/j.virusres.2018.05.021
69. Moreno-Altamirano MMB, Kolstoe SE, Sánchez-García FJ. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:95. doi: 10.3389/fcimb.2019.00095
70. Perley CC, Brocato RL, Kwilas SA et al. Three asymptomatic animal infection models of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaviruses. *PLoS ONE* 2019;14(5):e0216700. doi: 10.1371/journal.pone.0216700
71. Hepojoki S, Kareinen L, Strandin T et al. Urine and Free Immunoglobulin Light Chains as Analytes for Serodiagnosis of Hantavirus Infection. *Viruses* 2019;11:809. doi: 10.3390/v11090809
72. Connolly-Andersen A-M, Whitaker H, Klingström J, Ahlm C. Risk of Venous Thromboembolism Following Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Self-controlled Case Series Study. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(2):268–273. doi: 10.1093/cid/cix777
73. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation* 2014;129(12):1295–1302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870
74. Мухетдинова ГА, Фазлыева РМ, Валишин ДА и др. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Журнал инфектологии* 2018;10(4):48–52. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52
Mukhetdinova GA, Fazlyeva RM, Valishin DA et al. Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectology* 2018;10(4):48–52 (In Russ.)
75. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C et al. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients. *J Infect Dis* 2015;212(7):1061–1069. doi: 10.1093/infdis/jiv161
76. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Lassila R et al. Elevated thrombopoietin and platelet indices confirm active thrombopoiesis but fail to predict clinical severity of puumala hantavirus infection. *Medicine* 2016;95(52):e5689. doi: 10.1097/MD.0000000000005689
77. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infectious Diseases* 2016; 48(9):682–687. doi: 10.1080/23744235.2016.1192719
78. Рудаков ЮВ, Шелухин ВА, Шишкин МК и др. Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Северо-Западном регионе России. *ВМЖ* 2017;338(4):37–43
Rudakov YuV, Shelukhin VA, Shishkin MK. et al. Clinical and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the North-West region of Russia. *VMJ* 2017;338(4):37–43 (In Russ.)
79. Clement J, Lee APK, Verpooten GA et al. Acute hantavirus infection presenting as haemolytic-uraemic syndrome (HUS): the importance of early clinical diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(1):135–140. doi: 10.1007/s10096-017-3113-6
80. Ghebrehiwet B, Geisbrecht B, Xu X et al. The C1q Receptors: Focus on gC1qR/p33 (C1qBP, p32, HBP-1)1. *Seminars in Immunology* 2019;45:101338. doi: 10.1016/j.smim.2019.101338
81. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: New knowledge and unanswered questions. *Antiviral Research* 2013;100(3):589–604. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.001
82. Malaga-Diequez L. Infection-Associated Glomerulonephritis. In: Trachtman H, Herlitz L, Lerma E, Hogan J. (eds) *Glomerulonephritis*. Springer, Cham. 2019;437–450. doi: 10.1007/978-3-319-49379-4_25
83. Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M et al. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. *Clin Nephrol* 2011;75(6):550–556. doi: 10.5414/cn106483
84. Prasad N, Novak JE, Patel MR. Kidney Diseases Associated With Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue Virus Infection: A Brief Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(3):207–219. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006
85. Clement J, Kuypers D, Meijers B, Van Ranst M. Hantavirus Infections with Renal Involvement do Not Result in Chronic Renal Disease or Endstage Renal Failure. *J Nephrol Ren Dis* 2017;1:1. doi: 10.4172/2576-3962.1000103
86. Krautkramer E, Zeier M, Pylusnin A. Hantavirus infection causing acute renal failure. *Kidney International* 2012; 83(1):23–27. doi: 10.1038/ki.2012.360
87. Zijlstra HW, Mulder A, Geeraedts F, Visser F. Falsely positive anti-glomerular basement membrane antibodies in a patient with hantavirus induced acute kidney injury – a case report. *BMC nephrology* 2018;19(1):286. doi: 10.1186/s12882-018-1082-3

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Салухов Владимир Владимирович, д-р мед. наук 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1-я кафедра (терапии усовершенствования врачей), начальник кафедры. Тел.: 89313664210; E-mail: vlasaluk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Доц. Коваленко Александр Николаевич, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра
инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии).
Тел.: 89119268754; E-mail: ank561@mail.ru. ORCID:
0000-0002-7553-0634

Доц. Рудаков Юрий Викторович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1 кафедра
(терапии усовершенствования врачей). Тел.: 89522280496;
E-mail: rudakov_yura@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7914-6173

Доц. Шелухин Владимир Александрович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра
Нефрологии и эфферентной терапии. Тел.: 89117131725.
ORCID: 0000-0002-8191-5039

Доц. Нагибович Олег Александрович, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Научно-исследовательский центр, начальник центра. Тел.:
89219327929; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-
0002-1520-0860

Кан Елена Альбертовна
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1-я кафедра
(терапии усовершенствования врачей), начальник отделения.
Тел.: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru. ORCID: 0000-
0002-8459-6758

About authors:

Associate Prof. Vladimir V. Salukhov MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department
(therapy for advanced training of doctors), head of the department.
Phone: 89313664210; E-mail: vlasaluk@yandex.ru. ORCID:
0000-0003-1851-0941

Associate Prof. Alexander N. Kovalenko MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department
of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology),
Associate Prof. Phone: 89119268754; E-mail: ank561@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-7553-0634

Associate Prof. Yury V. Rudakov MD, CMedSci
194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6. Military
Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department (therapy
for advanced training of doctors), Associate Prof. Phone:
89522280496; E-mail: rudakov_yura@mail.ru. ORCID: 0000-
0001-7914-6173

Associate Prof. Vladimir A. Shelukhin MD, CMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department
of Nephrology and Efferent Therapy, Associate Prof. Phone:
89117131725. ORCID: 0000-0002-8191-5039

Associate Prof. Oleg A. Nagibovich MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research
Center, head of the center. Phone: 89219327929; E-mail: olegnagibovich@mail.ru ORCID: 0000-0002-1520-0860

Kan Elena Albertovna MD
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department
(therapy for advanced training of doctors), head of the department.
Phone: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru. ORCID:
0000-0002-8459-6758

Поступила в редакцию: 26.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 26.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021