

DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-81-85

УДК 616.98:578.8

И.В. Николаева<sup>1</sup>, О.С. Михайлова<sup>1</sup>, С.В. Ткачева<sup>1</sup>, Г.Ш. Исаева<sup>1,2</sup>, И.Д. Решетникова<sup>2,4</sup>,  
В.Б. Зиятдинов<sup>2</sup>, В.А. Алешкин<sup>3</sup>, А.Г. Лютов<sup>3</sup>**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Российская Федерация; <sup>3</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», Москва, Российская Федерация; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

В настоящее время геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) остается самым распространенным природно-очаговым заболеванием вирусной этиологии в Российской Федерации. До настоящего времени не разработаны эффективные противовирусные препараты и терапия ГЛПС в основном имеет патогенетический и симптоматический характер. **Целью** исследования являлась оценка клинико-лабораторной эффективности габриглобина в лечении среднетяжелой формы ГЛПС. **Материалы и методы.** В исследование включены 22 пациента с диагнозом «ГЛПС средней степени тяжести» в лихорадочной стадии заболевания. Пациентам основной группы (n=10) в лихорадочный период ГЛПС наряду с патогенетической терапией внутривенно вводился габриглобин в дозе 0,1 г/кг в сутки. Курс лечения составил 2–3 инфузии. Контрольная группа (n=12) получала только патогенетическую терапию. **Результаты и выводы.** В результате исследований выявлена клинико-лабораторная эффективность внутривенного введения габриглобина в терапии пациентов с ГЛПС средней степени тяжести, что проявлялось сокращением длительности лихорадочного периода на 2,1 дня, выраженности олигурии и сокращением длительности тромбоцитопении на 3,5 дня по сравнению с группой пациентов, получавших патогенетическую терапию.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунозаместительная терапия, габриглобин.

Корреспондирующий автор: Решетникова Ирина Дмитриевна, e-mail: reshira@mail.ru.

Для цитирования: Николаева И.В., Михайлова О.С., Ткачева С.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Зиятдинов В.Б., Алешкин В.А., Лютов А.Г. Клинико-лабораторная эффективность иммунозаместительной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4:81–85. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-81-85

Поступила 23.07.20. Принята к публ. 25.08.20.

I.V. Nikolaeva<sup>1</sup>, O.S. Mikhailova<sup>1</sup>, S.V. Tkacheva<sup>1</sup>, G.Sh. Isaeva<sup>1,2</sup>, I.D. Reshetnikova<sup>2,4</sup>, V.B. Ziatdinov<sup>2</sup>,  
V.A. Aleshkin<sup>3</sup>, A.G. Lyutov<sup>3</sup>**Clinical-Laboratory Effectiveness of Immune-Replacement Therapy of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation;

<sup>3</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russian Federation

**Abstract.** Currently, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) remains the most common natural focal disease of viral etiology in the Russian Federation. Effective antiviral drugs have not yet been developed. Pathogenetic and symptomatic drugs are mainly used in the treatment of HFRS. **The aim** of the study was to evaluate the clinical and laboratory effectiveness of intravenous gabriglobin in the treatment of moderate forms of HFRS. **Materials and methods.** The study included 22 patients with a diagnosis “HFRS of moderate severity” in the febrile stage of the disease. In the febrile period of HFRS, patients of the main group (n=10) were given gabriglobin via intravenous route at a dose of 0.1 g/kg per day along with pathogenetic therapy. The course of treatment was 2–3 infusions. The control group (n=12) received only pathogenetic therapy. **Results and conclusions.** As a result of the studies, the clinical and laboratory efficacy of intravenous administration of gabriglobin in the treatment of patients with moderate-grade HFRS was revealed, which was manifested by a decrease in the duration of the febrile period by 2.1 days, the severity of oliguria and a decrease in the duration of thrombocytopenia by 3.5 days compared with the group of patients receiving only pathogenetic therapy.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, immuno-replacement therapy, gabriglobin.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Irina D. Reshetnikova, e-mail: reshira@mail.ru.

Citation: Nikolaeva I.V., Mikhailova O.S., Tkacheva S.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Ziatdinov V.B., Aleshkin V.A., Lyutov A.G. Clinical-Laboratory Effectiveness of Immune-Replacement Therapy of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 4:81–85. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-81-85

Received 23.07.20. Accepted 25.08.20.

Nikolaeva I.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6646-302X>  
Tkacheva S.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1857-8367>  
Isaeva G.Sh., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-8734>  
Reshetnikova I.D., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3584-6861>

Ziatdinov V.B., ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8029-6515>  
Aleshkin V.A., ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6163-6342>  
Lyutov A.G., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5146-5620>

За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в список весьма актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых *emerging* (непредсказуемых) инфекций, грозящих развитием сложных эпидемических ситуаций. Это обусловлено изменчивостью генома хантавирусов и возможностью появления новых высоко вирулентных для человека генетических вариантов возбудителя [1].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое зоонозное заболевание, характеризующееся циклическим течением с преимущественным поражением мелких сосудов и почек с развитием геморрагического синдрома и острой почечной недостаточности (ОПН).

Ежегодно в мире регистрируется до 150 тыс. случаев ГЛПС, с максимальной заболеваемостью в Китае, Корее и России и уровнем летальности от 1 до 15 % в зависимости от типа вируса [2, 3].

В настоящее время ГЛПС остается самым распространенным природно-очаговым заболеванием вирусной этиологии в Российской Федерации. На территории страны за последние десять лет сохранялась напряженная ситуация по ГЛПС. Динамика заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации носит циклический характер с подъемами заболеваемости каждые 4–5 лет, при этом линейный тренд не имеет тенденции к снижению. Так, после снижения показателей заболеваемости на 100 тыс. населения с 7,8 в 2014 г. до 3,9 в 2018-м, в 2019 г. отмечен рост заболеваемости по сравнению с предыдущим годом в 2,4 раза. Всего в 2019 г. зарегистрировано 14027 случаев заболевания ГЛПС (9,55 на 100 тыс. населения). Более 98 % случаев ГЛПС в европейской части Российской Федерации этиологически обусловлены вирусом Пуумала, менее 2 % случаев ГЛПС вызваны вирусами Добрава-Белград (Куркино) и Добрава-Белград (Сочи) [4].

Почти 90 % всех регистрируемых в Российской Федерации случаев ГЛПС приходится на Приволжский федеральный округ (ПФО). Ежегодная заболеваемость здесь достигает в среднем 15 на 100 тыс. населения. Преобладание среди заболевших ГЛПС лиц работоспособного возраста (30–59 лет) обуславливает значимый экономический ущерб от данного заболевания. В 2019 г. в ПФО зарегистрировано 11284 случая ГЛПС (показатель на 100 тыс. населения – 38,2), что составило 80,7 % от всех случаев ГЛПС. Среди зарегистрированных случаев заболевания ГЛПС в ПФО преобладали случаи средней степени тяжести – 87,8 %, тяжелые формы составили 7,5 %, легкие – 4,7 %. Имеются сложности в диагностике ГЛПС, поскольку возможно abortивное, латентное и атипичное течение заболевания [5].

До настоящего времени не разработаны эффективные противовирусные препараты и терапия ГЛПС в основном имеет патогенетический и симптоматический характер [2, 6, 7]. В современных клинических

рекомендациях в качестве средств этиотропной терапии на ранних сроках заболевания рекомендуются рибавирин и амиксин, однако они обладают невысокой эффективностью, поэтому продолжается разработка и исследование других лекарственных средств для этиотропного лечения ГЛПС [8].

В настоящее время пассивная иммунотерапия рассматривается как перспективное направление лечения ГЛПС. По данным L. Pettersson *et al.* (2014), низкий IgG-специфический ответ у больных ГЛПС коррелирует с более высокой вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания [6]. Ранее учеными доказана эффективность применения иммунной плазмы и специфических иммуноглобулинов в терапии ГЛПС и хантавирусного легочного синдрома [9, 10]. Способ лечения ГЛПС с применением специфического донорского иммуноглобулина защищен авторским свидетельством на изобретение [11]. Начиная с 1986 г. на предприятии по выпуску бактериальных препаратов Казанского НИИЭМ готовились серии иммуноглобулина против серотипа вируса Пуумала. В качестве сырья использовалась сыворотка людей, переболевших ГЛПС в эндемичных районах Татарстана. Эффективность лечебно-профилактического действия специфического иммуноглобулина была показана на больных ГЛПС и группах риска [12]. В дальнейшем производство препарата было прекращено в связи с ликвидацией предприятия. Последующие попытки создания средств пассивной иммунопрофилактики ГЛПС предпринимались неоднократно, но оказались безуспешными.

В настоящее время на отечественном рынке представлен новый иммуноглобулин для внутривенного введения – «Габриглобин-IgG», или габриглобин (РУ ЛС-000412), представляющий собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови здоровых доноров.

Препарат имеет низкое значение pH, нерасщепленную молекулу IgG, которая сохраняет все свои биологические функции. Габриглобин содержит антитела к вирусам и бактериям, преимущественно циркулирующим в популяции, проживающей как на территории России, так и стран СНГ. В препарате доказано наличие антител к стафилолизину, возбудителям дифтерии, коклюша, менингококковой инфекции, сальмонеллам, шигеллам, к вирусам кори, гриппа, краснухи, гепатита А, к HBsAg, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу простого герпеса, вирусу клещевого энцефалита [13].

Сохранение всех свойств молекулы IgG в препарате обуславливает противовоспалительный эффект за счет уменьшения комплемент-зависимого повреждения тканей, изменения структуры и растворимости иммунных комплексов, индукции противовоспалительных цитокинов и нейтрализации микробных токсинов, связывания и нейтрализации патогенных антител антиидиотипическими антителами.

Препарат рекомендуется для лечения тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций

(2, 3-Габриглобин-Ig. Инструкция по применению ЛС-000412-100117) [14].

**Целью** исследования являлась оценка клинико-лабораторной эффективности габриглобина в лечении среднетяжелой формы ГЛПС.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова в 2017–2018 гг. Дизайн исследования – «рандомизированное, открытое, сравнительное наблюдательное исследование». Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам учреждения, а также одобрены Локальным этическим комитетом. От всех людей, ставших объектом исследования, получено информированное согласие. В исследование включены 22 пациента с диагнозом «ГЛПС средней степени тяжести» в лихорадочной стадии заболевания. Диагноз «ГЛПС» у всех больных подтвержден обнаружением специфических антител к хантавирусам класса М и G методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) согласно рекомендациям производителя (АО «Вектор-Бест», тесты «ВектоХанта-IgM» и «ВектоХанта-IgG»). Критериями невключения в исследование являлись: тяжелые формы ГЛПС, олигоанурический период заболевания, злоупотребление алкоголем, лекарственная и наркотическая зависимость, психические заболевания, тяжелая коморбидная патология (почечно-печеночная недостаточность, вирусные, системные и онкогематологические заболевания, обуславливающие вторичную тромбоцитопению); аллергические реакции на введение препаратов крови в анамнезе. Критерием исключения пациента из исследования являлся отказ пациента от дальнейшего лечения и наблюдения. От всех пациентов получено информированное согласие. Проведен анализ ведущих клинических синдромов ГЛПС, лабораторных показателей (биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Зимницкому, по Нечипоренко) и инструментальных методов обследования (УЗИ органов брюшной полости и почек).

Средний возраст пациентов в основной группе составил (34,0±11,0) года, в контрольной – (44,0±17,0) (p>0,05), в обеих группах преобладали пациенты мужского пола (90 и 66,7 % соответственно). Сопутствующая патология в исследуемых группах: дискинезия желчевыводящих путей диагностирована у 30 % пациентов основной и 33,3 % контрольной группы, у 1 больного (8,3 %) – ИБС, гипертоническая болезнь III степени.

Госпитализация пациентов основной группы происходила на (3,7±2,0) день болезни, контрольной группы – на (4,9±2,2) день болезни. Все больные получали патогенетическую терапию (глюкозо-солевые растворы, антипиретики, спазмолитики по показаниям). Пациентам основной группы (n=10) в

лихорадочный период ГЛПС наряду с патогенетической терапией внутривенно вводился габриглобин в дозе 0,1 г/кг в сутки. Курс лечения составил 2–3 инфузии. Контрольная группа (n=12) получала только патогенетическую терапию. Для оценки клинико-лабораторной эффективности габриглобина использовались следующие критерии: длительность госпитализации; длительность лихорадочного периода; выраженность интоксикационного синдрома; длительность олигоанурии; длительность болевого синдрома, уровень креатинина на 5–7-й день госпитализации, минимальный объем диуреза, длительность протеинурии; уровень тромбоцитов на 5–7-й день госпитализации и длительность тромбоцитопении.

Статистическая обработка результатов проводилась в программном обеспечении Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 10.0 с определением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни.

### Результаты исследований

Результаты исследования показали, что длительность лихорадочного периода в группе, получавшей габриглобин, достоверно короче – (3,9±1,2) дня, чем у пациентов, получавших патогенетическую терапию, – (6,0±2,1) дня (p<0,05) (рис. 1).

Число тромбоцитов, которое определялось у пациентов в день госпитализации и далее, через 5–7 дней повысилось в основной группе от (92,7±46,6) до (258,0±82,0) (p<0,001); в контрольной – от (85,7±61,1) до (179,6±98,7) (p<0,05) соответственно (рис. 2). Число тромбоцитов у пациентов, получавших габриглобин, на 5–7-й день госпитализации было выше (p<0,05).

У пациентов основной группы длительность тромбоцитопении составила (3,3±1,7) дня, что было достоверно меньше, чем в контрольной группе – (6,7±3,5) дня (p<0,05) (рис. 3).

Длительность олигоурического периода в исследуемых группах практически не различалась и составила в основной группе (2,4±0,9) дня, в контрольной – (2,8±0,8) дня, однако олигурия в группе,

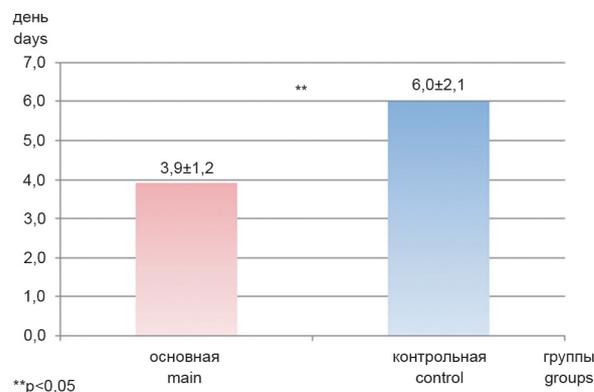


Рис. 1. Длительность лихорадочного периода в исследуемых группах

Fig. 1. The duration of the febrile period in the study groups

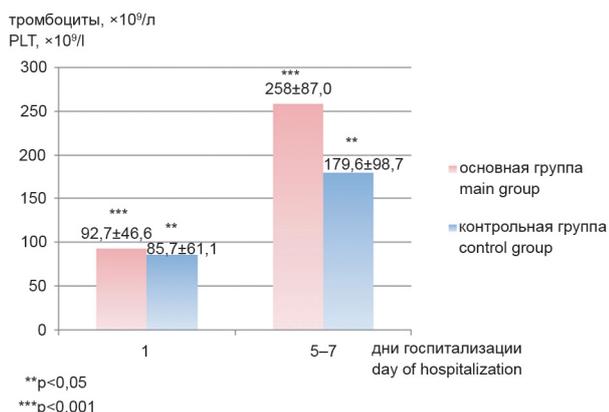


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов в исследуемых группах

Fig. 2. Platelet level dynamics in the studied groups

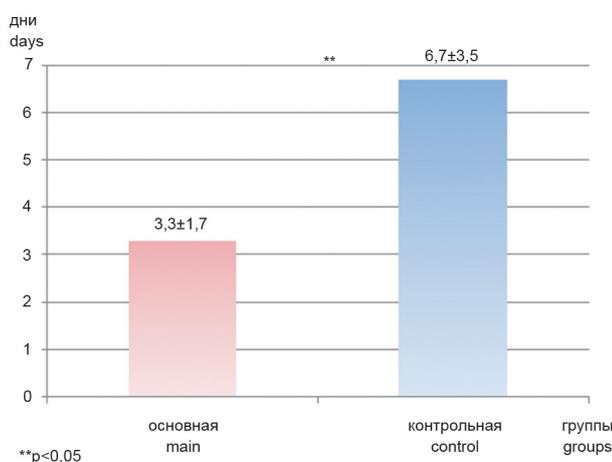


Рис. 3. Длительность тромбоцитопении в исследуемых группах

Fig. 3. The duration of thrombocytopenia in the study groups

получавшей габриглобин (956,0±416,4), оказалась менее выраженной, чем в контрольной группе – (520,0±269) мл (p<0,05).

Статистически значимых различий в степени выраженности интоксикационного синдрома, показателей протеинурии, азотемии в обеих группах не выявлено.

Таким образом, в результате исследования выявлена клинико-лабораторная эффективность внутривенного введения габриглобина в терапии пациентов с ГЛПС средней степени тяжести, что проявлялось сокращением длительности лихорадочного периода на 2,1 дня, выраженности олигоурии и сокращением длительности тромбоцитопении на 3,5 дня по сравнению с группой пациентов, получавших только патогенетическую терапию. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований эффективности габриглобина в отношении больных ГЛПС и разработки новых схем иммунозаместительной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. М.; 2016.
2. Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(2):412–41. DOI: 10.1128/CMR.00062-09.
3. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 21S:e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
4. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Пакскина Н.Д., Серова И.В., Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 2:30–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36.
5. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Трифонов В.А., Зиатдинов В.Б., Серова И.В., Сафронов В.А. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 2:62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.
6. Pettersson L., Thunberg T., Rocklöv J., Klingström J., Evander M., Ahlm C. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients-implications for treatment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(3):235–41. DOI: 10.1111/1469-0691.12259.
7. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect. Dis. (Lond).* 2017; 49(7):514–20. DOI: 10.1080/23744235.2017.1293841.
8. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., редакторы. Инфекционные болезни: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 894–904.
9. Мингазова Э.М., Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х. Современные аспекты этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015; 10(1):108–13.
10. Vial P.A., Valdivieso F., Calvo M., Riosco M.L., Riquelme R., Araneda A., Tomicic V., Graf J., Paredes L., Florenzano M., Bidart T., Cuiza A., Marco C., Hjelle B., Ye C., Hanfelt-Goade D., Vial C., Rivera J.C., Delgado I., Mertz G.J. A non-randomized multicenter trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir. Ther.* 2015; 20(4):377–86. DOI: 10.3851/IMP2875.
11. Суздальцев А.А., Алексеев О.А., Потапов В.С., Гавриловская И.Н. Способ лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Авторское свидетельство № 1814903, опубл. 15.05.1993. Бюл. № 18.
12. Гавриловская И.Н., Богданова С.Б., Горбачкова Е.А., Чумаков М.П., Апекина Н.С., Линев М.Б., Мясников Ю.А., Мухутдинов И.З., Потапов В.С., Бойко В.А., Мухутдинова Р.Г., Ягнова Л.В., Камалов Ф.З. Получение препарата человеческого иммуноглобулина против вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Казанский медицинский журнал.* 1988; 1:22–3.
13. Лютов А.Г., Алешкин В.А., Мостовская Е.В. Терапевтические возможности отечественного препарата иммуноглобулина для внутривенного введения габриглобина-IgG. В кн.: Ревизвили А.Ш., Земсков В.М., Земсков А.М., редакторы. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии). Практическое руководство. СПб.: СпецЛит; 2020. С. 268–300.
14. Алешкин В.А., Лютов А.Г., Новикова Л.И., Евсеева С.А., Николаева И.В., Ткачева С.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д. Динамика содержания противовирусных антител у больных ГЛПС на фоне иммуномодулирующей терапии габриглобином. В кн.: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, профилактика и диагностика на современном этапе: Сборник материалов Региональной научно-практической конференции. Казань; 2019. С. 37–9.

References

1. [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Adults. Clinical Guidelines]. Moscow; 2016.
2. Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(2):412–41. DOI: 10.1128/CMR.00062-09.
3. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 21S:e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
4. Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Pakschina N.D., Serova I.V., Ivanova A.V., Safronov V.A., Popov N.V. [Review of the current epidemiological situation on the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and a forecast

of the incidence in the Russian Federation in 2019]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 2:30–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36.

5. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Zaitdinov V.B., Serova I.V., Safronov V.A.. [Evaluation of epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and in Russia, forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 2:62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.

6. Pettersson L., Thunberg T., Rocklöv J., Klingström J., Evander M., Ahlm C. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients-implications for treatment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(3):235–41. DOI: 10.1111/1469-0691.12259.

7. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect. Dis. (Lond)*. 2017; 49(7):514–20. DOI: 10.1080/23744235.2017.1293841.

8. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., editors. [Infectious Diseases: National Guidelines]. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2018. P. 894–904.

9. Mingazova E.M., Shaikhullina L.R., Valishin D.A., Khunafina D.Kh. [Modern aspects of etiotropic therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]*. 2015; 10(1):108–13.

10. Vial P.A., Valdivieso F., Calvo M., Riosco M.L., Riquelme R., Araneda A., Tomicic V., Graf J., Paredes L., Florenzano M., Bidart T., Cuiza A., Marco C., Hjelle B., Ye C., Hanfelt-Goade D., Vial C., Rivera J.C., Delgado I., Mertz G.J. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir. Ther.* 2015; 20(4):377–86. DOI: 10.3851/IMP2875.

11. Suzdaltsev A.A., Alekseev O.A., Potapov V.S., Gavrilovskaya I.N. [A method of treating HFRS using a specific donor immunoglobulin]. Patent No. 1814903, published on May 15, 1993. Bulletin No. 18.

12. Gavrilovskaya I.N., Bogdanova S.B., Gorbachkova E.A., Chumakov M.P., Apekina N.S., Linev M.B., Myasnikov Yu.A., Mukhutdinov I.Z., Potapov V.S., Boiko V.A., Mukhutdinova R.G., Yagnova L.V., Kamalov F.Z. [Obtaining a preparation of human immunoglobulin against the virus of hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazansky Meditsynsky Zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 1988; 1:22–3.

13. Lyutov A.G., Aleshkin V.A., Mostovskaya E.V. [Therapeutic possibilities of a domestic preparation of immunoglobulin for intravenous administration of gabriglobin-IgG]. In: Revishvili A.Sh., Zemskov V.M., Zemskov A.M., editors. [Optimization of Diagnosis and Treatment of Pyoinflammatory Diseases (Innovative Technologies). Practice Guidelines]. St. Petersburg: "SpetsLit"; 2019. P. 268–300.

14. Aleshkin V.A., Lyutov A.G., Novikova L.I., Evseeva S.A., Nicolaeva I.V., Tkacheva S.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D. [Dynamics of the content of antiviral antibodies in patients with HFRS against the background of immunomodulatory therapy with gabriglobin]. In: [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Epidemiology, Prevention and Diagnosis at the Present Stage: Collection of Materials of the Regional Scientific and Practical Conference]. Kazan; 2019. P. 37–9.

#### Authors:

*Nikolaeva I.V., Mikhailova O.S., Tkacheva S.V.* Kazan State Medical University. 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation.

*Isaeva G.Sh.* Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation. Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation; e-mail: kniem@mail.ru.

*Reshetnikova I.D.* Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation; e-mail: kniem@mail.ru. Kazan (Privolzhsky) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russian Federation.

*Zaitdinov V.B.* Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation. E-mail: kniem@mail.ru.

*Aleshkin V.A., Lyutov A.G.* G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 10, Admirala Makarova St., Moscow, Russian Federation. E-mail: info@gabrich.com

#### Об авторах:

*Николаева И.В., Михайлова О.С., Ткачева С.В.* Казанский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

*Исаева Г.Ш.* Казанский государственный медицинский университет; Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49. Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67; e-mail: kniem@mail.ru.

*Решетникова И.Д.* Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67; e-mail: kniem@mail.ru. Казанский (Приволжский) федеральный университет; Российская Федерация, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

*Зайтдинов В.Б.* Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67. E-mail: kniem@mail.ru.

*Алешкин В.А., Лютов А.Г.* Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Российская Федерация, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10. E-mail: info@gabrich.com.