

УДК 616.91-06:616.61-008.6-079.4  
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-39-44

## Возможности раннего выявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом

М.В. Стулова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов,  
Л.Л. Попова, А.В. Любушкина, А.П. Кудряшов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России (Самара, Россия)

### Аннотация

**Цель** – разработать на основе математико-статистического анализа клинико-функциональных и инструментальных данных метод ранней (через 3-е суток от начала заболевания) дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

**Материал и методы.** Осуществлено комплексное клинико-функциональное и ультразвуковое обследования 276 пациентов с различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями в период 4–5 суток от начала заболевания.

**Результаты.** На основе дискриминантного анализа полученных данных разработана дискриминантная функция ранней дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Заключение.** Индекс точности дифференциальной диагностики ГЛПС с помощью разработанной дискриминантной функции составляет 96%.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, дифференциальная диагностика, дискриминантный анализ.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Попова Л.Л., Любушкина А.В., Кудряшов А.П. **Возможности раннего выявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):39-44.  
doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-39-44

### Сведения об авторах

**Стулова М.В.** – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-6169-1701  
E-mail: mariastulova@gmail.com

**Константинов Д.Ю.** – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.  
ORCID 0000-0002-6177-8487

E-mail: dk.samgmu@mail.ru

**Недугов Г.В.** – к.м.н., доцент кафедры судебной медицины.

ORCID: 0000-0002-7380-3766

E-mail: nedugovh@mail.ru

**Попова Л.Л.** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0003-0549-361X

E-mail: ll\_popova@mail.ru

**Любушкина А.В.** – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0002-0348-9118

E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

**Кудряшов А.П.** – врач ультразвуковой диагностики.

ORCID: 0000-0002-9112-3799

E-mail: ak.sm@mail.ru

### Автор для переписки

**Стулова Мария Владимировна**

Адрес: пер. Севастопольский, 3, кв. 95, Самара, Россия, 443023.

E-mail: mariastulova@gmail.com

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата;

ПЦОП – прогностическая ценность отрицательного результата;

ВКР – вертикальный косой размер; ККР – краниокаудальный размер.

**Рукопись получена:** 20.11.2020

**Рецензия получена:** 26.01.2021

**Решение о публикации принято:** 12.02.2021

## Opportunity of early detection of hemorrhagic fever with renal syndrome

Mariya V. Stulova, Dmitrii Yu. Konstantinov, German V. Nedugov,  
Larisa L. Popova, Anna V. Lyubushkina, Aleksei P. Kudryashov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

### Annotation

**Objectives** – to develop a method of early differential diagnosis of the hemorrhagic fever with renal syndrome (in 3 days after the onset) from other infectious and non-infectious diseases on the basis of mathematical-statistical analysis of clinical, functional and instrumental data.

**Material and methods.** The study presented a complex clinical, functional and ultrasound examinations of 276 patients with various infectious and non-infectious diseases performed within 4 or 5 days from the onset of the disease.

**Results.** Based on the discriminant analysis of the obtained data, a discriminant model for early differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome was developed.

**Conclusion.** The accuracy index of the differential diagnosis of HFRS using the developed discriminant model is 96%.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome, differential diagnosis, discriminant analysis.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

### Citation

Stulova MV, Konstantinov DYU, Nedugov GV,

Popova LL, Lyubushkina AV, Kudryashov AP.

**Opportunity of early detection of hemorrhagic fever with renal syndrome.**

*Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):39-44.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-39-44

### Information about authors

**Mariya V. Stulova** – assistant of the Department of Infectious

diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-6169-1701

E-mail: mariastulova@gmail.com

**Dmitrii Yu. Konstantinov** – PhD, Associate professor,  
Head of the Department of Infectious diseases with epidemiology.  
ORCID: 0000-0002-6177-8487  
E-mail: dk.samgmu@mail.ru

**German V. Nedugov** – PhD, Associate professor, Department  
of forensic medicine. ORCID: 0000-0002-7380-3766  
E-mail: nedugovh@mail.ru

**Larisa L. Popova** – PhD, Professor, Department of Infectious  
diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0003-0549-361X  
E-mail: ll\_popova@mail.ru

**Anna V. Lyubushkina** – assistant of the Department of Infectious  
diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-0348-9118  
E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

**Aleksei P. Kudryashov** – ultrasound diagnostics doctor.  
ORCID: 0000-0002-9112-3799  
E-mail: ak.sm@mail.ru

#### Corresponding Author

**Mariya V. Stulova**  
Address: 3 per. Sevastopolsky, apt. 95, Samara, Russia, 443023.  
E-mail: mariastulova@gmail.com

Received: 20.11.2020

Revision Received: 26.01.2021

Accepted: 12.02.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная хантавирусная инфекция, характеризующаяся системным поражением микроциркуляторного русла, тромбгеморрагическим синдромом и преимущественным поражением почек. Клинические проявления ГЛПС включают лихорадку, интоксикацию, геморрагический синдром, острое повреждение почек, в тяжелых случаях – развитие острой почечной недостаточности. В клинической практике ГЛПС необходимо дифференцировать с лептоспирозом, острым гломерулонефритом, пиелонефритом, энтеровирусной инфекцией, прочими геморрагическими лихорадками, клещевым энцефалитом, сепсисом, пневмонией. В связи со схожестью ряда клинико-лабораторных синдромов ГЛПС с перечисленными заболеваниями, а также патоморфозом ГЛПС на современном этапе, клинико-лабораторная диагностика ГЛПС характеризуется значительными трудностями, осуществляется в поздние сроки (спустя 6 суток от начала заболевания) и сопровождается большим количеством диагностических ошибок [1–4].

Поскольку от своевременно правильно поставленного диагноза на догоспитальном этапе зависит дальнейшая судьба больного, весьма актуальным является поиск методов ранней дифференциальной диагностики ГЛПС.

Несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики ГЛПС являются методы серологического выявления антител к хантавирусам в крови больного, данный подход не может считаться удовлетворительным в целях ранней дифференциальной диагностики ГЛПС. Это объясняется тем, что серологические методы имеют существенное диагностическое значение только при условии их многократного применения с регистрацией нарастания титра антител к хантавирусам в динамике, т.к. на догоспитальном этапе течения ГЛПС указанные антитела могут отсутствовать [5]. В отличие от крови, выявление антител к хантавирусам в моче больного в любой концентрации свидетельствует о манифестной инфекции ГЛПС [6]. Это позволяет осуществлять дифференциальную диагностику ГЛПС путем однократного определения в образце свежесобранной мочи больного антигена хантавируса с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и антител к нему с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител [7].

Однако указанный метод также делает возможной диагностику ГЛПС лишь на 5–13 сутки от начала

заболевания. В этой связи другие исследователи не оставляли попыток разработки иных методов ранней дифференциальной диагностики ГЛПС, в результате которых, например, была создана методика дифференциальной диагностики ГЛПС на догоспитальном этапе с помощью цитологического исследования мазка крови больного [8].

Тем не менее проблема ранней дифференциальной диагностики ГЛПС окончательно еще не решена. Известные методы ранней дифференциальной диагностики ГЛПС характеризуются невысокой точностью, а также ограниченным перечнем дифференцируемых заболеваний. Кроме того, для успешного решения задачи своевременной и точной диагностики ГЛПС и иных инфекционных заболеваний в инфектологии целесообразным считается использование математико-статистических методов, применение которых позволяет создавать вероятностные дифференциально-диагностические и прогностические алгоритмы [9].

## ЦЕЛЬ

Разработать на основе математико-статистического анализа клинико-функциональных и инструментальных данных метод ранней (уже через 3–е суток от начала заболевания) дифференциальной диагностики ГЛПС от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования явились результаты комплексного обследования 276 пациентов с ГЛПС и иными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета. Количественная характеристика имевшихся у пациентов заболеваний приведена в **таблице 1**. Каждый пациент поступал в клинику в период 4–5 суток от начала заболевания.

В ходе исследования регистрировали полученные на 4–5 сутки от начала заболевания результаты клинического (40 количественных и ранговых показателей, включая жалобы пациента) и ультразвукового (4 количественных показателя) обследования пациента. Группа из 10 клинических показателей (температура тела на момент поступления, количество эпизодов рвоты, выраженность диареи, суточный диурез, комплекс показателей гемодинамики и дыхания), а также все 4 ультразвуковых размерных показателя печени и

Заболевание	Форма/течение заболевания			Всего
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
ГЛПС	10	59	26	95
Грипп	0	32	8	40
Лептоспироз	0	18	7	25
Клещевой энцефалит		15		15
Пиелонефрит	6	24	5	35
Сепсис		25		25
Пневмония	0	14	10	24
Гломерулонефрит		17		17
Итого	73	147	56	276

**Таблица 1.** Заболевания у обследованных пациентов

**Table 1.** Diseases in the examined patients

селезенки имели количественный характер. Для каждого из 30 оставшихся показателей (острое начало, выраженность озноба, сухость во рту, жажда, нарушение зрения, тошнота, икота, кашель, слабость, снижение аппетита, головная боль, головокружение, боль в пояснице, метеоризм, изменение цвета мочи, потливость, бессонница, запор, боль в глазных яблоках, энантема, экзантема, инъекция сосудов склер, абдоминальная боль, гиперемия лица и зева, хрипы в легких, симптом Пастернацкого, менингеальный синдром, пастозность лица, отеки на ногах) не количественного характера была разработана объективная ранговая шкала, отражающая выраженность показателя. Всего у каждого пациента на 4–5 сутки болезни было зарегистрировано 44 показателя, предназначенных для дискриминантного анализа. Выбывших из-под наблюдения или пациентов с неустановленным в итоге заболеванием в проведенном исследовании не было.

Наличие ГЛПС подтверждали реакцией непрямой иммунофлуоресценции при использовании метода флуоресцирующих антител. Исследование проводили с помощью парных сывороток. Диагностическим считали нарастание титра антител в 4 и более раз.

Полученные данные комплексного обследования 276 пациентов подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый алгоритм с исключением. Целью дискриминантного анализа являлось построение классифицирующих функций, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих либо наличие у пациента ГЛПС, либо отсутствие у него ГЛПС и наличие какого-либо иного инфекционного или неинфекционного заболевания.

В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все регистрировавшиеся в рамках настоящего исследования клинико-функциональные и инструментальные показатели были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу дифференциальной диагностики ГЛПС. В качестве определяющего фактора для исключения переменных из модели использовали значения их  $F$ -статистик. В частности, переменные подлежали исключению из состава модели при  $F < 10,00$ .

Тестирование точности итоговой дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС осуществляли по той же выборке из 276 пациентов путем определения таких базовых показателей значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов диагностики и индекса точности. Определяли также и двусторонние интервальные оценки указанных параметров.

Дискриминантный анализ и иные использовавшиеся виды математико-статистической обработки данных выполняли с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 7.0. Созданную дискриминантную модель реализовывали в формате программы для ЭВМ. Код программы составляли на языке программирования C# с использованием приложения Microsoft Visual Studio 2019.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 44 клинико-функциональных и инструментальных показателей. Из них в состав дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС вошли показатель суточного диуреза и ультразвуковые размерные показатели печени и селезенки: вертикальный косой размер (ВКР) правой доли печени, краниокаудальный размер (ККР) левой доли печени и площадь селезенки.

Разработанная на основе указанных показателей дискриминантная модель содержала следующие функции классификации:

$$F_1 = 0,0378x_1 + 2,4513x_2 - 0,6687x_3 + 0,0449x_4 - 187,981;$$

где  $F_1$  и  $F_2$  – значения функций классификации соответственно отсутствия и наличия ГЛПС у пациента;  $x_1$  – суточный диурез, мл;  $x_2$  – ВКР правой доли печени, мм;  $x_3$  – ККР левой доли печени, мм;  $x_4$  – площадь селезенки, см<sup>2</sup>.

Полученные значения функций классификации позволяют вычислять вероятности отсутствия и наличия ГЛПС у пациента по формуле

$$P_1 = \frac{e^{F_1}}{e^{F_1} + e^{F_2}} = 1 - P_2, \quad P_2 = \frac{e^{F_2}}{e^{F_1} + e^{F_2}} = 1 - P_1,$$

где  $P_1$  и  $P_2$  – вероятности соответственно отсутствия и наличия ГЛПС. Разработанная дискриминантная модель в целом являлась статистически значимой ( $F = 224,63$ ,  $p < 0,00001$ ). Остальные оценки качества полученной дискриминантной модели приведены в **таблице 2**.

Полученные данные позволяют осуществлять раннюю дифференциальную диагностику ГЛПС. Для этого необходимо оценить у пациента с подозрением на ГЛПС комплекс из 4 указанных показателей и решить классифицирующие функции, подставив в них полученные значения. Затем нужно сравнить полученные значения. По результатам сравнения делается вывод об отсутствии или наличии ГЛПС у пациента. В частности,

Дискриминирующая переменная	Wilks' $\lambda$	Partial $\lambda$	F	p	Толерантность
Суточный диурез	0,329	0,704	114,179	$1,801 \cdot 10^{-22}$	0,720
ВКР правой доли печени	0,289	0,803	66,640	$1,239 \cdot 10^{-14}$	0,381
ККР левой доли печени	0,415	0,559	213,978	0	0,282
Площадь селезенки	0,313	0,740	95,367	$1,697 \cdot 10^{-19}$	0,394

**Таблица 2.** Характеристики переменных дискриминантной функции дифференциальной диагностики ГЛПС

**Table 2.** Characteristics of variables of the discriminant function of differential diagnostics of HFRS

результат  $F_1 > F_2$  свидетельствует об отсутствии ГЛПС у пациента и наличии у него иного заболевания. Результат сравнения  $F_1 < F_2$  указывает на наличие ГЛПС у пациента. При необходимости можно вычислить вероятность сделанного вывода путем вычисления отношения экспоненты большей классифицирующей функции к сумме экспонент обеих классифицирующих функций по вышеприведенной формуле.

Практическое использование разработанного метода ранней дифференциальной диагностики ГЛПС целесообразно показать на следующих клинических примерах.

**Пример 1.** У пациента с синдромом лихорадки на 4-е сутки от начала заболевания определены следующие значения суточного диуреза и ультразвуковых показателей печени и селезенки: суточный диурез – 500 мл; ВКР правой доли печени – 165 мм; ККР левой доли печени – 105 мм; площадь селезенки – 38 см<sup>2</sup>.

Получаем следующие значения классифицирующих функций:

$$F_1 = 0,0378 \cdot 500 + 2,4513 \cdot 165 - 0,6687 \cdot 105 + 0,0449 \cdot 38 - 187,981 = 166,8762;$$

$$F_2 = 0,0308 \cdot 500 + 2,1792 \cdot 165 - 0,3094 \cdot 105 - 0,3791 \cdot 38 - 154,777 = 173,2982.$$

Поскольку  $F_1 < F_2$ , то делается вывод о наличии ГЛПС у данного пациента. Вероятность указанного вывода равна

$$P_2 = \frac{e^{173,2982}}{e^{166,8762} + e^{173,2982}} = 0,998.$$

В последующем у данного пациента на основании комплексного клиничко-лабораторного исследования была диагностирована среднетяжелая форма ГЛПС.

**Пример 2.** У пациента с синдромом лихорадки на 5-е сутки от начала заболевания определены следующие значения суточного диуреза и ультразвуковых

Диагноз	ГЛПС		Всего
	имелась	не имелась	
ГЛПС	94	7	101
Иное заболевание	1	174	175
Итого	95	181	276

**Таблица 3.** Результаты тестирования точности ранней дифференциальной диагностики ГЛПС

**Table 3.** Results of testing the accuracy of early differential diagnosis of HFRS

показателей печени и селезенки: суточный диурез – 300 мл; ВКР правой доли печени – 165 мм; ККР левой доли печени – 105 мм; площадь селезенки – 60 см<sup>2</sup>.

Значения классифицирующих функций равны:

$$F_1 = 0,0378 \cdot 300 + 2,4513 \cdot 165 - 0,6687 \cdot 105 + 0,0449 \cdot 60 - 187,981 = 160,304;$$

$$F_2 = 0,0308 \cdot 300 + 2,1792 \cdot 165 - 0,3094 \cdot 105 - 0,3791 \cdot 60 - 154,777 = 158,798.$$

Поскольку  $F_1 > F_2$ , то делается вывод об отсутствии ГЛПС у данного пациента и наличии у него иного заболевания с вероятностью

$$P_2 = \frac{e^{160,304}}{e^{158,798} + e^{160,304}} = 0,818.$$

В последующем у данного пациента на основании комплексного клиничко-лабораторного исследования был диагностирован лептоспироз.

Результаты тестирования точности разработанной дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС указаны в **таблице 3**.

Полученные данные были использованы для определения таких базовых параметров диагностической значимости разработанной дискриминантной модели, как ее чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР, индекс точности. Итоговые точечные и двусторонние 95% интервальные оценки указанных показателей приведены в **таблице 4**.

Для удобства практического использования разработанная дискриминантная модель ранней дифференциальной диагностики ГЛПС была реализована в формате программы для ЭВМ (**рисунки 1, 2**).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итоговый результат дискриминантного анализа не является случайным. Видимо, вхождение показателя суточного диуреза и размерных характеристик печени и селезенки в диагностическую модель объясняется их количественным характером, более полно отражающим выраженность любого симптома по сравнению с его ранговым аналогом. Кроме того, известным является факт вовлечения печени в патологический процесс в остром периоде ГЛПС, сопровождающийся ее

Оценки	Точечные	95% интервальные	
Чувствительность	0,989	0,943	1,000
Специфичность	0,961	0,922	0,984
ПЦПР	0,931	0,862	0,972
ПЦОР	0,994	0,959	0,999
Индекс точности	0,971	0,944	0,987

**Таблица 4.** Точечные и 95% двусторонние интервальные оценки диагностической значимости дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС

**Table 4.** Point estimates and 95% two-sided confidence intervals of the diagnostic significance of the discriminant model of early differential diagnosis of HFRS

**Рисунок 1.** Стартовое окно программы «Калькулятор ранней дифференциальной диагностики ГЛПС» с введенными в текстовые поля данными из примера 1.

**Figure 1.** Starting window of the program "Calculator for early differential diagnosis of HFRS" with data entered in the text fields from example 1.

увеличением при сохранении исходных показателей селезенки. Следует полагать, что указанное обстоятельство позволяет дифференцировать изолированное увеличение печени при ГЛПС от гепатоспленомегалии или, наоборот, отсутствия существенных изменений размерных характеристик печени и селезенки при иных дифференцируемых заболеваниях [10].

В целом предлагаемый метод по сравнению с иными альтернативными диагностическими технологиями, не являющимися «золотым стандартом», обладает наилучшими характеристиками точности и своевременности дифференциальной диагностики ГЛПС, что подтверждается наличием соответствующего патента на изобретение (2683955 С1 RU). Индекс точности метода составляет 94–99%, что в сочетании с его простотой, возможностью формулирования вероятностных выводов в количественной форме и наличием программной реализации позволяет рекомендовать его для практического применения в клинической практике для ранней дифференциальной диагностики ГЛПС от иных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

**Рисунок 2.** Окно калькулятора с количественным вероятностным выводом о наличии ГЛПС у пациента с показателями из примера 1.

**Figure 2.** Calculator window with a quantitative probabilistic conclusion about the presence of HFRS in a patient with indicators from example 1.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 4 объективных количественных показателей (суточный диурез, ВКР правой доли печени, ККР левой доли печени, площадь селезенки) осуществлять раннюю (через 3 суток от начала болезни) дифференциальную диагностику ГЛПС от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

2. Индекс точности дифференциальной диагностики ГЛПС с помощью разработанной дискриминантной модели составляет 97%. При этом чувствительность, специфичность и ПЦПР метода составляют соответственно 99, 96 и 93%.

3. Предложенную дискриминантную модель, в т.ч. и в формате разработанной программы для ЭВМ, целесообразно использовать в клинической практике для ранней дифференциальной диагностики ГЛПС от иных инфекционных и неинфекционных заболеваний. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sidelnikov YuN. Differential diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;13(13):150-3. (In Russ.). [Сидельников Ю.Н. Проблемы дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;13(13):150-3].
- Efimova EV, Anisimova TA, Efimov SV. The analysis of errors in the diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Health Care of Chuvashia*. 2011;2(2)40-9. (In Russ.). [Ефимова Э.В., Анисимова Т.А., Ефимов С.В. Анализ ошибок в диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Здравоохранение Чувашии*. 2011;2(2) 40-9].
- Kalinina EN, Emelyanova AN, Nakhapetyan NA, Burdinskaya ZhS. The difficulty of differential diagnosis of severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;(4):104-7. (In Russ.). [Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Нахапетян Н.А., Бурдинская Ж.С. Трудность дифференциальной диагностики тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненным острым почечным повреждением. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;(4):104-7].
- Lyubushkina AV, Stulova MV, Suzdaltsev AA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Samara region. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;11(3):30-4. (In Russ.). [Любушкина А.В., Стулова М.В., Суздальцев А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика среднетяжелых и тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области. *Наука и инновации в медицине*. 2018;11(3):30-4].
- Kalinina EN, Emelyanova AN, Epifantseva NV, Chuprova GA. Complexity of diagnostics of HFRS: a case from practice. *Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016;11-5:40-4. (In Russ.). [Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Епифанцева Н.В., Чупрова Г.А. Сложность диагностики ГЛПС: случай из практики. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016;11-5:40-4].
- Vladimirova TP, Voronkova GM, Mzhelskaya TV, Starostina IS. Study of hemorrhagic fever with renal syndrome at the Khabarovsk Research Institute of epidemiology and microbiology (KRIEM). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;13(13):133-7. (In Russ.). [Владимирова Т.П., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В., Старостина И.С. Исследования геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Хабаровском НИИ эпидемиологии и микробиологии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;13(13):133-7].
- Russian patent for invention No. 2061957 C1/10.06.1996. Vereta LA, Elisova TD, Voronkova GM, Mzhelskaya TV. A method of early diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. (In Russ.).

[Патент РФ на изобретение № 2061957 С1/10.06.1996. Верета Л.А., Елисова Т.Д., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В. Способ ранней диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом]. Available on: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_38039437\\_42028939.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38039437_42028939.pdf) Link active on 05.04.2020.

8. Gavrilov AV. Differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome at the prehospital stage. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;12(12):219-20. (In Russ.). [Гаврилов А.В. Вопросы дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом на догоспитальном этапе. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):219-20].
9. Zhuravlev YaA, Martinenko AYU. Experience of probability algorithm creation for differential diagnosis and prognosis in infectology. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;12(12):148-52. (In Russ.). [Журавлев Я.А., Мартыненко А.Ю. Опыт создания вероятностных алгоритмов для решения задач дифференциальной диагностики и прогнозирования в инфектологии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):148-52].
10. Akhmedov DR, Gusniev AM, Magomedova SA, et al. The problem of differential diagnosis of hemorrhagic fevers and ways to solve it in the Republic of Dagestan. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016;18(1):26-30. (In Russ.). [Ахмедов Д.Р., Гусниев А.М., Магомедова С.А. и др. Проблема дифференциальной диагностики геморрагических лихорадок и пути ее решения в Республике Дагестан. *Вестник ДГМА*. 2016;18(1):26-30].