

Южно-Казахстанская медицинская академия

На правах рукописи

АБУОВА ГУЛЬЖАН НАРКЕНОВНА

**КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И СИСТЕМА
ПРОФИЛАКТИКИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Пшеничная Н.Ю.

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Акимкин В.Г.

Шымкент — 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1. Крымская геморрагическая лихорадка: современное состояние проблемы (этиология, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лабораторная диагностика, лечение)	23
1.2. Крымская геморрагическая лихорадка на территории Казахстана: клинико-эпидемиологические аспекты	45
1.3. Эпидемиологический надзор и эпидемиологический контроль за Крымской геморрагической лихорадкой в мире	51
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
2.1. Материалы и дизайн исследования	59
2.2. Методы исследования	64
ГЛАВА III. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА	78
3.1. Климато-географическая характеристика южных регионов Казахстана: Шымкент и Туркестанская область	78
3.2. Динамика уровня и структуры заболеваемости населения Крымской геморрагической лихорадкой на территории Казахстана	84
3.3. Факторы риска инфицирования Крымской геморрагической лихорадкой среди различных групп населения в Казахстане	97
3.4. Исследование уровня популяционного иммунитета к вирусу Конго-Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана	102
ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭНТОМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ЭНДЕМИЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ КАЗАХСТАНА	115

4.1. Роль клещей — переносчиков и резервуаров вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки в распространении Крымской геморрагической лихорадки среди людей в Туркестанской области и г. Шымкенте	115
4.2. Современный видовой состав иксодовых клещей в различных ландшафтных зонах Казахстана	128
4.3. Связь климатических факторов с распространением Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана	137
ГЛАВА V. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	147
ГЛАВА VI. КЛИНИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ	156
6.1. Общая характеристика пациентов	156
6.2. Анализ форм тяжести Крымской геморрагической лихорадки и сроков госпитализации пациентов в профильное отделение	158
6.3. Особенности клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки	165
6.4. Внутрибольничные и внутрисемейные кластеры инфицирования: описание случаев	182
6.5. Особенности течения Крымской геморрагической лихорадки в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19	190
6.6. Анализ летальных случаев Крымской геморрагической лихорадки	196
ГЛАВА VII. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ	205
7.1. Спектр и причины диагностических ошибок в практике ведения больных с Крымской геморрагической лихорадкой	205
7.2. Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки с группой инфекционных заболеваний	206
7.3. Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки с группой неинфекционных заболеваний	211

7.4. Алгоритмы дифференциальной диагностики Крымской геморрагической лихорадки и оценка их эффективности	219
ГЛАВА VIII. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ	228
ГЛАВА IX. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ	246
ГЛАВА X. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ И МЕР ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	256
10.1. Эпидемиологический надзор за Крымской геморрагической лихорадкой в Республике Казахстан	256
10.2. Акарицидная обработка территорий, эндемичных по Крымской геморрагической лихорадке, и ее влияние на заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой	271
10.3. Санитарно-просветительная работа с населением в 2011–2023 гг., направленная на профилактику Крымской геморрагической лихорадки	276
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	282
ВЫВОДЫ	310
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	314
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	315
СОКРАЩЕНИЯ	316
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	319

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) — это острая природно-очаговая инфекция, возбудителем которой является вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ВККГЛ). Клинические проявления КГЛ характеризуются высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом и значительным риском летального исхода [31]. Передача вируса осуществляется через присасывание иксодовых клещей или контакт с инфицированными биологическими жидкостями животных и человека. Заболевание регистрируется в регионах с теплым климатом, включая Южную Европу, Ближний Восток, Центральную Азию и Африку (южнее 50-й параллели северной широты) [31]. В зарубежных странах эта инфекция носит название Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (Crimean-Congo hemorrhagic fever) [204].

ВККГЛ — это одноцепочечный РНК-содержащий возбудитель из рода *Orthonairovirus*, семейства *Nairoviridae* [31]. ВККГЛ является возбудителем острой зоонозной инфекции, характеризующейся геморрагическим синдромом и высокой летальностью.

Туркестанская область (до 2018 г. именовалась Южно-Казахстанской областью) и город Шымкент являются неблагополучными регионами Республики Казахстан по природной очаговости КГЛ, чему способствуют разнообразие географического ландшафта региона, комфортные климатические условия для циркуляции в природе зараженных вирусом клещей [30, 46].

Ежегодно в регионе наблюдается обострение эпизоотической и эпидемиологической ситуации по КГЛ. Только в течение последних 15 лет из-за возобновления активности природных очагов КГЛ в Туркестанской области зарегистрировано 110 случаев заболевания. До 2006 года активизация природных очагов КГЛ в основном регистрировалась на территории северных районов области: Сузакского, Отрарского, Ордабасинского, Сайрамского и

Байдибекского. Начиная с 2006 года очаги КГЛ появились в Сарыагашском, Махтаральском, Шардаринском районах и городе Туркестане, то есть ареал природного очага распространился в южном направлении, из степной зоны — в пустынную. Активизации природных очагов КГЛ способствовало увеличение численности клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacenter dagestanicus*, что явилось следствием прекращения планомерных противоклещевых мероприятий, включающих обработку скота, скотопомещений и пастбищ. Кроме того, данному процессу способствовали климатические условия, увеличение поголовья скота и бесконтрольная миграция сельскохозяйственных животных [1]. Рост численности клещей — переносчиков ВККГЛ и расширение ареала их распространения в Туркестанской области, отсутствие действенных мер по уничтожению клещей, а также надлежащих мер по охране труда работников животноводства способствовали неблагоприятной динамике эпидемиологической обстановки по КГЛ. Дополнительным отягчающим фактором стали случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), ассоциированных с КГЛ, возникшие вследствие несоблюдения противоэпидемического режима в условиях стационарного лечения [27].

Среди факторов риска смертельного исхода наиболее значимыми являются ошибочная диагностика КГЛ на различных этапах развития заболевания, особенно в предгеморрагический период. Существенным фактором, определяющим актуальность проблемы КГЛ, выступает быстрое нарастание клинических проявлений заболевания и потенциально высокая летальность, уровень которой может колебаться от 3% до 40%, что предопределяет чрезвычайную важность своевременного назначения адекватного лечения. Между тем эффективность терапии напрямую зависит от сроков постановки предварительного диагноза КГЛ [39]. Несвоевременная постановка диагноза КГЛ приводит к удорожанию последующих диагностических и лечебных мероприятий, удлиняет сроки пребывания больного в стационаре, а также увеличивает риск возникновения вторичного

инфицирования и летальных исходов. Это наносит значительный моральный и материальный ущерб как пациенту, так и системе здравоохранения региона в целом.

Малая степень изученности происхождения и структуры возбудителя в южных регионах Казахстана, неоднозначные исходы заболевания диктуют необходимость глубокого изучения данного вопроса и проведения филогенетического анализа последовательностей РНК вируса у больных КГЛ в Туркестанской области (ТО) и городе Шымкенте [30, 39, 191].

До настоящего времени также отсутствуют сведения об исследованиях в Республике Казахстан, связанных с оценкой качества и целесообразности затрат в процессе диагностики КГЛ и выбором наиболее оптимальных в фармакоэкономическом отношении схем ее лечения. В этой связи клинико-экономический анализ диагностики и лечения КГЛ в ТО является актуальным и необходимым направлением научных исследований, прежде всего, для практического здравоохранения.

Потенциальная эпидемиологическая активность природных очагов КГЛ связана с благоприятными экологическими условиями, обеспечивающими выживание и воспроизводство популяций иксодовых клещей. Интенсивность контактов людей с клещами позволяет рассматривать КГЛ как важную медико-социальную проблему, значение которой возрастает с выявлением ранее неизвестных очагов инфекций, интенсивными преобразованиями ландшафтов, расширением масштабов освоения территорий. В связи с этим ключевое значение в эпидемиологии КГЛ приобретает организация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на поддержание санитарно-эпидемиологического благополучия населения [16].

Результативность профилактических и противоэпидемических мер в значительной мере определяется качеством и полнотой осуществляемого эпидемиологического надзора за КГЛ [28].

Таким образом, решение указанных проблем представляется невозможным без разработки программы оптимизации эпидемиологического

надзора и эпидемиологического контроля за КГЛ, ведения больных КГЛ, основанной на проведении комплексного клинического и клинико-экономического анализа качества диагностики и лечения указанного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Проведение диссертационного исследования было обусловлено значительной актуальностью заявленной научной проблемы КГЛ в Казахстане и недостаточной изученностью эпидемиологических аспектов этой инфекции (связь заболеваемости с климатическими факторами, активностью и инфицированностью переносчиков, различными профессиональными и бытовыми факторами риска, путями передачи). Необходимо проведение более глубокого анализа распространения и динамики заболеваемости КГЛ в южных регионах Казахстана, которое включает изучение факторов риска, механизмов передачи вируса, а также клинико-эпидемиологическую характеристику заболевших. Настоятельная потребность имеется в изучении особенностей клинического течения заболевания, связанных с генотипами циркулирующих вирусов КГЛ и анализе ошибок диагностики, ведущих зачастую к промедлению в оказании надлежащей медицинской помощи. Не изучены предикторы неблагоприятного прогноза заболевания, основанные на клинических и лабораторных особенностях этой инфекции. Ранее не выполнялись исследования по оценке экономической эффективности различных схем лечения КГЛ. Требуют оценки методы мониторинга лиц, подвергшихся присасыванию клещей, ориентированные на раннее выявление симптомов заболевания. Принципиально важной является работа в направлении разработки протоколов профилактики и лечения, а также подготовки медицинских кадров и санитарно-просветительной работы среди населения по вопросам предотвращения заражения КГЛ.

Эпидемиологический надзор за КГЛ требует не только полной регистрации и анализа случаев КГЛ, оценки их годовой динамики, а также оптимизации с использованием цифровых технологий системы мониторинга

лиц, подвергшихся присасыванию клещей, которая в настоящий момент ведется вручную, приводя к нарушению графика наблюдений пострадавших либо потере их в рамках мониторинга. Нуждаются в систематизации и анализе данных сведения о численности клещей — переносчиков и резервуаров КГЛ, их вирусоформности. Успешность мер, направленных на предупреждение и локализацию очагов КГЛ, в значительной степени зависит от своевременности, полноты и достоверности данных, получаемых в ходе эпидемиологического надзора за КГЛ.

Требует анализа связь эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий, в том числе объемов акарицидных обработок эндемичных территорий, с показателями заболеваемости населения. Кроме этого, нуждается в систематизации и оценке эффективности охват населения различными формами санитарно-просветительной работы, направленной на профилактику КГЛ.

Цель исследования

Научно-методическое обоснование оптимизации диагностики и лечения Крымской геморрагической лихорадки, системы эпидемиологического надзора и профилактических мер в природных очагах на основе комплексного анализа эпидемиологических и клинических проявлений заболевания в Республике Казахстан.

Задачи исследования

1. Провести анализ проявлений эпидемического процесса Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана.
2. Провести эпидемиологическую и энтомологическую оценку природных очагов Крымской геморрагической лихорадки на эндемичных территориях Казахстана.
3. Установить генотипы возбудителя Крымской геморрагической лихорадки, циркулирующие на территории Казахстана.

4. Определить особенности клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана.
5. Провести анализ клинических ошибок в постановке диагноза Крымской геморрагической лихорадки, разработать на этой основе алгоритмы дифференциальной диагностики заболевания и оценить их эффективность.
6. Определить предикторы летального исхода Крымской геморрагической лихорадки и обосновать на их основе порядок маршрутизации пациентов.
7. Провести клинико-экономическую оценку эффективности различных схем лечения Крымской геморрагической лихорадки в стационарных условиях.
8. Сформировать научно обоснованные рекомендации по оптимизации системы эпидемиологического надзора и комплекса мероприятий по профилактике Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана.

Научная новизна исследования

Установлено, что показатели заболеваемости КГЛ в Казахстане в период с 1980 по 2023 гг. варьировали от 0,01 до 0,5 на 100 тыс. населения. Анализ эпидемиологической ситуации за 2011–2023 гг. свидетельствует о неравномерной динамике заболеваемости КГЛ на территории Казахстана, характеризующейся общей тенденцией к увеличению и пиковой заболеваемостью, зарегистрированной в 2014 году (0,29 на 100 тыс. населения), 2016 году (0,54 на 100 тыс.), а также в 2019, 2022 и 2023 годах (0,40, 0,59 и 0,63 на 100 тыс. населения, соответственно). Среднегодовое значение показателя заболеваемости КГЛ с 2011 по 2023 гг. в ТО и Шымкенте в 2,67 раза превышал показатель заболеваемости по Казахстану (0,32 и 0,12 на 100 тыс. населения, соответственно; $p < 0,001$).

Показано, что серопревалентность к ВККГЛ среди жителей Туркестанской области составила $2,39 \pm 0,23\%$. Доказано, что в районах с более высоким удельным весом серопозитивных лиц, таких как Жетысай (3,6%), Казыгурт (3,0%), Созак (4,0%) и Туркестан (3,8%), отмечается более низкая заболеваемость населения ($r = -0,523$; $p = 0,038$). При анализе

серопревалентности к ВККГЛ в гендерном разрезе значимых различий не выявлено ($p=0,425$). Шансы получения серопозитивных результатов к ВККГЛ у лиц, снимавших клеща без использования мер предосторожности (перчатки), были в 3,7 раза больше (95% ДИ 0,87–16,2; $p<0,05$) относительно лиц с отсутствием данного фактора риска. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная корреляционная связь ($V=0,71$). Между серопозитивным результатом к ВККГЛ и наличием лихорадки в анамнезе у пациентов также отмечалась умеренная корреляционная связь ($V=0,60$; $p<0,05$). Шансы получения серопозитивных результатов к ВККГЛ у пациентов с эпизодом лихорадки были в 11,86 раза больше (95% ДИ 2,43–57,79; $p<0,01$), относительно лиц с отсутствием данного фактора риска.

В структуре заболеваемости КГЛ наибольшая доля случаев зарегистрирована среди лиц с частным домашним хозяйством — 64,9%. Разнорабочие, чья деятельность связана с природными очагами инфекции, составили 9,4% случаев. Доля медицинских работников, включая медсестер и врачей хирургических специальностей, составила 9,7%. Выявлены статистически значимые ассоциации между заболеваемостью КГЛ и сельскохозяйственными факторами. Наибольшие значения соотношения рисков отмечены для наличия в хозяйстве крупного рогатого скота ($СР=6,5$; $p=0,0007$) и мелкого рогатого скота ($СР=6,7$; $p=0,00001$), а также ухода за крупным рогатым скотом ($СР=5,0$; $p=0,001$), собаками ($СР=4,0$; $p=0,001$) и мелким рогатым скотом ($СР=3,8$; $p=0,002$).

Установлено, что максимальный риск заражения КГЛ регистрируется в природных очагах с тугайно-земледельческим типом ландшафта — до 87%, тогда как наименьшая вероятность инфицирования отмечается в условиях низкогорного степного ландшафта — 15–38%. Установлена структура видового состава иксодовых клещей, присасывающихся к человеку, на территории Туркестанской области и Шымкента: *H. asiaticum* — 21,86%, *H. marginatum* — 21,4%, *D. daghestanicus* — 3,34%, *D. marginatus* — 0,51%. На остальные виды иксодовых клещей приходилось 52,89%. Установлена прямая

умеренная корреляционная зависимость между численностью популяции клещей и заболеваемостью КГЛ ($r_s=0,663$; $p=0,014$), прямая высокая зависимость между вирусоформностью клещей вирусом КГЛ и случаями заболевания у людей ($r_s=0,870$; $p=0,001$) и умеренная обратная — между заболеваемостью КГЛ и серопревалентностью населения к ВККГЛ ($r_s=-0,523$; $p=0,038$).

Определена слабая положительная корреляция между среднегодовой температурой и количеством случаев КГЛ ($r_s=0,313$; $p=0,009$) и между максимальной среднегодовой температурой ($r_s=0,331$; $p=0,005$) и числом случаев заболеваний. Среднегодовое количество выпавших осадков в течение всего периода наблюдения (2011–2022 гг.) не показало значимой корреляционной связи с заболеваемостью КГЛ ($r_s=0,219$; $p=0,07$).

В результате проведенного филогенетического анализа последовательностей РНК вирусов от больных КГЛ в Туркестанской области Казахстана впервые установлена структура циркулирующих генетических групп вируса, среди которых превалирующее значение имела генетическая группа Азия-2 (80%).

Установлены особенности клинического течения КГЛ на эндемичных территориях Казахстана по сравнению с Российской Федерацией, обусловленные различием циркулирующих генотипов вируса. Клинические симптомы КГЛ у пациентов в Казахстане по сравнению с таковыми у больных в Российской Федерации характеризовалась меньшей встречаемостью лихорадки (37,2% против 100%; $p<0,001$) и геморрагической сыпи (55,3% против 100%; $p<0,001$), более высокой частотой развития кровотечений из мест инъекций (10,6% против 0,8%; $p<0,001$) и симптомов интоксикации центральной нервной системы (ЦНС) (1,1% против 14,5%; $p<0,001$).

В условиях пандемии COVID-19 наблюдались изменения в доступности медицинской помощи, задержки в диагностике, в том числе из-за схожести симптомов заболеваний, и лечении. Одной из ключевых особенностей течения КГЛ в период пандемии COVID-19 стало увеличение времени до обращения

за медицинской помощью, что приводило к запоздалой диагностике и, как следствие, к более тяжелому течению заболевания и увеличению летальности — в 4,5 раза по сравнению с допандемийным периодом ($p < 0,05$).

Научно обоснована и оптимизирована организационно-функциональная модель системы эпидемиологического надзора за КГЛ с учетом согласованного взаимодействия ее ключевых подсистем, в том числе информационно-аналитического и диагностического компонентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказано, что активизация природных очагов КГЛ, расширение ареала возбудителя и увеличение численности клещей-переносчиков на территории Казахстана способствовали росту обращаемости по поводу присасывания клещей и повышению уровня заболеваемости КГЛ с максимальным подъемом уровня заболеваемости в 2016, 2022 и 2023 годах (0,54, 0,59 и 0,63 на 100 тыс. населения, соответственно).

Установлены клинические особенности КГЛ на территории Казахстана, в том числе у беременных (высокий уровень летальности — до 20-й недели беременности — 11,1%, после 20-й недели беременности — 40%), микст-инфекции КГЛ и COVID-19 (задержки в диагностике, в том числе из-за схожести симптомов заболеваний), обусловленные циркулирующими генотипами вируса. Дана клинико-эпидемиологическая характеристика кластеров ИСМП, ассоциированных с КГЛ и внутрисемейных кластеров заболевания.

На основе анализа летальных случаев заболевания определены прогностические факторы неблагоприятного исхода КГЛ (запоздалая диагностика, сопутствующие заболевания, недостаточная доступность медицинской помощи и ошибки в лечении) и разработана балльная шкала оценки риска его развития на основе определения в день госпитализации клинико-лабораторных параметров, доступных в стационарах первого и второго уровней, что дало возможность оптимизировать маршрутизацию

пациентов, снизив вероятность фатального исхода и случаев ИСМП, ассоциированных с этой инфекцией.

Выполненный анализ случаев гиподиагностики КГЛ на ранних этапах ее развития и разработанные на его основе дифференциально-диагностические алгоритмы привели к снижению ошибочных диагнозов более чем в 3,6 раза ($p < 0,01$).

Определены клинические и лабораторные факторы неблагоприятного исхода КГЛ (возраст 65 лет и старше, поступление в стационар на 5-й день болезни и позже, международное нормализованное отношение (МНО) 2,0 и выше, протромбиновое время 60 с и выше, уровень тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и наличие органной дисфункции и кровотечений), которые могут быть использованы для маршрутизации пациентов с целью оптимизации тактики их ведения в стационаре.

Проведенный клинико-экономический анализ используемых схем терапии КГЛ позволил выбрать оптимальную схему терапии этой инфекции на основе рибавирина и иммунизированной плазмы и обосновать целесообразность ее применения. Экономические затраты на единицу эффективности были в 2,5 раза меньше, чем при базисной патогенетической терапии ($p < 0,001$) и в 1,5 раза меньше, чем при терапии с применением рибавирина в сочетании с базисной патогенетической терапией ($p < 0,01$).

Показано, что увеличение объема акарицидных обработок на эндемичных по КГЛ территориях имеет умеренно значимую обратную корреляционную связь с заболеваемостью КГЛ ($r = -0,68$; $p = 0,04$).

Разработано и научно обосновано внедрение в эпидемиологический надзор платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимся за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и Шымкента, что позволило увеличить охват лиц, подлежащих мониторингу, с 78,5 до 99,7%. Обращаемость населения в медицинские организации по поводу присасывания иксодовых клещей отражает проявления эпидемического и эпизоотического процессов,

анализируемый показатель позволяет определить начало и завершение сезона активности природного очага, периоды пиковой численности иксодовых клещей, особенности их пространственного распределения, интенсивность контактов населения с переносчиками, степень охвата профилактическими мероприятиями, а также проследить динамику освоения человеком природных территорий, что, в свою очередь, повышает риск заражения.

Оптимизирована система профилактики КГЛ, определяющая подходы к совместной деятельности специалистов различного профиля (врачей-клиницистов, лаборантов, эпидемиологов) как непосредственно в очаге КГЛ, так и вне очага, основанная на увеличении объемов своевременных акарицидных обработок эндемичных по КГЛ территорий, повышении осведомленности населения о мерах профилактики КГЛ и внедрении автоматизированной системы мониторинга лиц, подвергшихся присасыванию клещей.

Методология и методы исследования

Методология выполнения диссертационной работы была выстроена в строгом соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Теоретической базой послужили научные труды российских, казахстанских ученых, а также исследователей из других стран в области инфекционной патологии, клинической медицины и медицинской статистики.

Работа опирается на системный подход с поэтапным применением методов научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Изучение эпидемиологических и клинических характеристик КГЛ проводилось по принципу сплошного скрининга в рамках проспективного когортного, открытого, сравнительного наблюдательного исследования среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом КГЛ.

Исследовательский дизайн включал комплекс клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Применялись описательная статистика, сравнительный анализ с использованием

параметрических и непараметрических критериев, а также современные подходы к математической обработке данных: корреляционный и регрессионный анализ, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), логистическая регрессия и ROC-анализ.

Результаты исследования были подвергнуты комплексной обработке, систематизированы и представлены в главах, отражающих собственные исследования автора. На основе полученных данных сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации и обозначены направления для дальнейшего научного поиска.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс КГЛ на территории Казахстана в современных условиях сохраняет следующие закономерности: тенденция к росту заболеваемости, весенне-летняя сезонность, территориальная приуроченность к определенным ландшафтными зонам, высокий уровень заболеваемости в отдельных социально-возрастных группах населения.

2. КГЛ является эндемичной природно-очаговой инфекцией на юге Казахстана, связанной с обитанием иксодовых клещей-переносчиков (*H. asiaticum* — 21,86%, *H. marginatum* — 21,4%, *D. daghestanicus* — 3,34%, *D. marginatus* — 0,51%, прочие — 52,89%). Наибольший риск заражения (до 87%) отмечен в тугайно-земледельческих ландшафтах. Выявлены закономерности: умеренная прямая корреляционная зависимость заболеваемости от численности клещей, высокая прямая корреляционная зависимость от вирусоформности клещей и умеренная обратная — от серопревалентности населения. Определен доминирующий генетический генотип вируса ККГЛ в Казахстане Азия-2 (80%).

3. Клиническое течение КГЛ в предгеморрагический период отличается реже регистрируемой лихорадкой и интоксикацией, а в геморрагический — меньшей частотой геморрагической сыпи, нарушений со стороны ЦНС, но более частыми носовыми и кровотечениями из мест инъекций, чем в эндемичных районах России. Эти особенности повышают риск ошибочной

постановки диагноза при первичном обращении. Разработка и внедрение дифференциально-диагностических алгоритмов снизили частоту диагностических ошибок с 41,2% до 11,6% (более чем на 29%).

4. Диагноз КГЛ чаще устанавливается при развернутой клинической картине с геморрагическими проявлениями, что приводит к поздней госпитализации и повышает риск неблагоприятного исхода. К ключевым предикторам тяжелого течения относятся пожилой возраст, глубокая тромбоцитопения, лейкопения и органные нарушения. Балльная система оценки риска летального исхода позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, улучшая лечение и снижая риск внутрибольничного инфицирования.

5. Сочетанное применение рибавирина и иммунизированной плазмы в лечении КГЛ способствует сокращению сроков лечения, снижает риск развития летального исхода, улучшает прогноз заболевания и является оптимальным с позиций клинико-экономического анализа.

6. Внедрение системы эпидемиологического мониторинга за лицами, подвергшимися присасыванию клещей в эндемичных и прилегающих к ним регионах, способствует оптимизации эпидемиологического надзора и ранней диагностики КГЛ на уровне первичной медико-санитарной помощи. Это позволяет определять сезонность активности природного очага КГЛ, численность и распространение клещей, интенсивность контактов населения с переносчиками, степень вовлеченности населения в сельскохозяйственную деятельность и эффективность профилактических мер.

Внедрение результатов исследования

В рамках диссертационной работы диссертантом разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики КГЛ, которые вошли в Национальный клинический протокол диагностики и лечения Республики Казахстан «Крымская геморрагическая лихорадка» (протокол № 60 от 29 марта 2019 года, одобренный комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан).

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования исхода Крымской геморрагической лихорадки» (RU 2706603 от 19.11.2019).

По результатам работы получены 8 авторских свидетельств о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемых авторском правом Республики Казахстан (рационализаторских предложений):

- Эпидемиологический мониторинг — карта расследования случая КГЛ в южных регионах Казахстана № 16828 (10.06.2018 г.);
- Мониторинг эпидемиологического надзора за контактными лицами с больным КГЛ в соответствии со сроком инкубационного периода № 24780 (25.11.2019 г.);
- Исследования населения на предмет серопревалентности к вирусу ККГЛ в южных регионах Казахстана № 9612 (01.12.2019 г.);
- Классификатор населенных пунктов в соответствии со степенью эндемичности по КГЛ №7766 (01.12.2019 г.);
- Алгоритм дифференциальной диагностики КГЛ № 7163 (01.12.2019 г.);
- Методика определения риска летальных исходов при КГЛ № 7160 (01.12.2019 г.);
- Критерии клинических проявлений КГЛ у детей в Туркестанской области № 15457 (20.11.2020 г.);
- Эпидемиологический мониторинг за контактными лицами с больным КГЛ в соответствии со сроком инкубационного периода № 15456 (22.02.2021 г.).

Результаты проведенного исследования внедрены в научно-методическую и учебную деятельность кафедры инфекционных болезней Южно-Казахстанской медицинской академии, что обеспечивает возможность практического использования материалов диссертационной работы в образовательном и научном процессе при рассмотрении эпидемиологических и клинических проявлений КГЛ, для оптимизации диагностики и лечения КГЛ, системы эпидемиологического надзора и профилактических мер в природных очагах этой инфекции и применяются в учебном процессе при

чтении лекций и проведении практических занятий со студентами по специальностям «Общая медицина», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело» ординаторам и курсантам факультета непрерывного медицинского образования.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс различных медицинских организаций (Городская инфекционная больница г. Шымкент, инфекционные отделения центральных районных больниц Байдибекского, Казыгуртского, Келесского, Мактааральского, Ордабасинского, Отрарского, Сайрамского, Сарыагашского, Сузакского, Тoleбийского, Тюлькубасского и Шардаринского районов Туркестанской области).

Материалы диссертационного исследования вошли в учебное пособие для врачей «Крымская геморрагическая лихорадка (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи)», авторы: Абуова Г.Н., Нурмашева А.А., Шымкент, 2018 г., главу руководства для врачей «Infectious Diseases: Geographic Guide» II издание (Wiley Blackwell, 2017) и III издание (Routledge, 2024), главу справочника «The Handbook of Zoonotic Diseases of Goats» (CAB International, 2024), монографию «Крымская геморрагическая лихорадка в южном Казахстане», авторы: Абуова Г.Н., Бердалиева Ф.А., Кулемин М.В. и соавт., Шымкент, 2025 г.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертантом лично осуществлены планирование, организация и реализация всех этапов исследования, охватывающих содержание разделов диссертационной работы. Автором проведен всесторонний анализ актуальности темы и степени ее научной разработанности, определены стратегические направления научного поиска, сформулированы цель, задачи и методологические основы исследования, на которых базируется выбор используемых методов.

Сбор первичных данных, их систематизация, комплексная аналитическая обработка и последующий статистический анализ выполнены автором

самостоятельно в полном объеме. Также диссертантом осуществлены интерпретация результатов, научное обобщение, формулировка теоретических положений, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикациям, включая статьи в зарубежных англоязычных изданиях.

Объем личного вклада автора в выполнение исследования составляет 90%, в том числе: сбор материала — 100%, анализ данных — 95%, проведение лабораторных исследований — 75%, разработка математических моделей прогноза — 80%, написание текста диссертации и автореферата — 100%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Фундаментом для изложенных в диссертационном исследовании научных положений, выводов, рекомендаций послужили статистические материалы областного управления здравоохранения Туркестанской области, городского управления здравоохранения г. Шымкент, стационарных карт, данные многочисленных лабораторных и инструментальных исследований, результаты которых были обработаны с помощью современных методов статистического анализа. Действительность полученных результатов аргументирована непротиворечивостью теоретических и экспериментальных позиций, логичными выводами, а также публикациями основных данных исследования.

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XI, XVI Ежегодных всероссийских конгрессах по

инфекционным болезням с международным участием» (Москва, 2011–2024 гг.); Конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (Москва, 2020–2024 гг.); Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2017, 2021, 2023 гг.); II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X Конгрессах Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2012–2024 гг.); 4th EKMUD International Congress (Istanbul, Turkiye, 2012); 15th ICID International Congress Infectious Diseases (Bangkok, Thailand, 2012); 16th ICID International Congress Infectious Diseases (Cape Town, South Africa, 2014); 17th ICID International Congress Infectious Diseases (Hyderabad, India, 2016); I, II, III Казахстанском Конгрессе инфекционистов «Инфекционные болезни в условиях глобализации» (Нур-Султан, 2019, 2021, 2023 гг.); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии» (Уфа, 2020 г.); Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема: вчера, сегодня, завтра», посвященной 90-летию Башкирского государственного медицинского университета" (Уфа, 2021 г.); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения инфекционных болезней» (Казань, 2023 г.); Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии» (Ургенч, 2023 г.); Международной научно-практической конференции «Образование, наука, медицина», посвященной 80-летию Академии наук Республики Узбекистан (Ташкент, 2023 г.); Международной научно-практической конференции «Актуальные инфекции Республики Казахстан и Центральной Азии» (Шымкент, 2022–2024 гг.).

В окончательном варианте диссертационная работа рассмотрена на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно-

исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора 22 апреля 2025 года (протокол № 99).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, а именно пункту 2, в части изучения клинических проявлений инфекционного процесса и прогнозирования течения заболевания и его исходов, и пункту 3, в части диагностики инфекционных болезней с использованием клинических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 5, 6 паспорта специальности Эпидемиология.

Публикации

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 47 работ, из них: 11 статей — в журналах, рекомендованных ВАК РФ по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология» для публикации основных научных результатов диссертаций и 6 — в зарубежных журналах, входящих в базу Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 346 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 214 источников, из них 52 российских и 162 зарубежных авторов. Диссертация содержит 15 клинических примеров, 58 таблиц и 58 рисунков.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Крымская геморрагическая лихорадка: современное состояние проблемы (этиология, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лабораторная диагностика, лечение)

КГЛ — одно из тяжелых вирусных клещевых заболеваний, поражающих человека и животных [12]. КГЛ особенно опасна для человека. Диапазон летальности варьирует от 4% до 83% [75, 107], и связан, скорее всего, с использованием в разных странах различных стандартных определений случая, разного уровня сельской медицины и подходов к лечению, хотя нельзя исключать существование вирусов ККГЛ с различной вирулентностью. По мировым данным, основанным на 8096 случаях с 1964 по 2018 г. в разных эндемичных странах, общая летальность составила 11,7%. В странах с низким валовым национальным доходом на душу населения она выше в 3,5–4,0 раза [60]. КГЛ имеет потенциал внутрибольничных вспышек.

КГЛ является эндемичной для Африки, Азии, Ближнего Востока, юга Европы, Индийском субконтиненте и регистрируется между 50-ми параллелями северной и южной широты [123]. В XX веке ареал КГЛ расширился в новые регионы (включая Турцию и Балканы), а в XXI веке стал возникать в ранее свободных от КГЛ странах (включая Грузию и Испанию) [167], иногда заболевание приводит к большим вспышкам [140, 209]. Возможными причинами географического распространения КГЛ являются: изменение климата, способствующее расширению мест обитания иксодовых клещей, перенос клещей на перелетных птицах, перевозка зараженного скота и клещей [108]. Заболеваемость обычно наиболее высока весной и летом, когда клещи потребляют кровь для роста и размножения [192].

Территория Южного и Северо-Кавказского федеральных округов Российской Федерации (РФ) является эндемичной по КГЛ. В 1999 г., после более чем тридцатилетнего перерыва, вновь произошла активизация

природного очага этой инфекции, и с этого времени на эндемичных территориях случаи КГЛ стали диагностироваться ежегодно [13].

На территории современного Казахстана первые случаи заболевания выявлены в 1948 г. в районах Мактаарал и Келес, относящихся в настоящее время к Туркестанской области (ТО). Эндемичными по КГЛ являются южные регионы республики, а именно ТО и г. Шымкент, Кызылординская и Джамбульская области, где ежегодно выявляются больные этой инфекцией [45].

В последующем вспышки заболевания стали регистрироваться в странах, расположенных южнее, ранее незатронутых вирусом: в Турции — 2002 г. [62], Иране — 2003 г. [82], Греции — 2008 г. [162], Грузии — 2009 г. [113], Испании — 2016 г. [154]. В Турции в 2002–2015 гг., согласно официальным данным, было зарегистрировано почти 10 000 случаев заболевания людей [93].

До сих пор существуют трудности в ее лечении и профилактике. Безопасные и эффективные вакцины для человека и животных в настоящее время недоступны. В лечении обычно используется рибавирин, но нет убедительных доказательств его эффективности [93, 188]. Основным подходом в лечении КГЛ остается патогенетическая терапия — трансфузия компонентов крови [179, 199].

Первым известным упоминанием о КГЛ, вероятно, является описание в 1100 г. н.э. случая заболевания на территории современного Таджикистана, сопровождавшегося кровоизлияниями [31].

Впервые КГЛ была описана как вспышка лихорадочного заболевания с клиникой острого капилляротоксикоза среди военнослужащих Красной Армии и гражданского населения, имевшая место летом 1944 г. в северо-западной части полуострова Крым, когда было зарегистрировано около 200 случаев КГЛ. Летальность составила 8%. В основном данным заболеванием заражались люди, работавшие или ночевавшие в степи, большинство из них имели в анамнезе факт присасывания клеща. Советские ученые назвали

болезнь Крымской геморрагической лихорадкой и установили ее вирусную этиологию, но в то время возбудитель не был выделен [83].

Вирус был впервые выделен в 1956 году в Конго, а штамм был отправлен в вирусологическую лабораторию в Нью-Йорк. В 1967 году американские и британские вирусологи опубликовали первые научные статьи о вирусе, который они назвали вирусом Конго [202]. В том же году советскими вирусологами в каталоге переносимых членистоногими вирусов был зарегистрирован изолят вируса от умершего в Самарканде больного [80, 84]. В 1969 г. российский штамм был опубликован и признан как идентичный вирусу Конго [81, 85]. В 1973 г. Международный комитет по таксономии вирусов утвердил официальное название вируса — вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ВККГЛ) [88].

ВККГЛ — член семейства РНК-вирусов *Bunyaviridae* (род *Nairovirus*), относящийся ко II группе патогенности. Группа видов ортонайровирусов включает более 50 различных штаммов. С точки зрения общественного здравоохранения, возбудитель ВККГЛ считается наиболее значимым ортонайровирусом [56].

ВККГЛ представляет собой оболочечный вирус диаметром 90–100 нм. Геном РНК ВККГЛ состоит из трех сегментов: малого (S), кодирующего нуклеопротеин; среднего (M), кодирующего одну открытую рамку считывания и гипервариабельный белок, известный как муциноподобный домен; большой сегмент (L), кодирующий один белок, содержащий полимеразный домен. Филогенетический анализ, основанный на анализе последовательностей S-, M- или L-сегментов, привел к различным выводам о количестве разнообразных вариантов ВККГЛ, поскольку рекомбинация сегментов наблюдается во многих вирусах [132, 212].

Отдельные клады VII были идентифицированы на основе анализа последовательностей S-сегмента или L-сегмента, тогда как филогенетическая группировка последовательностей M-сегмента привела к разделению на 6 клад. В Западной Африке циркулируют преимущественно штаммы,

относящиеся к группе I, в Центральной Африке (Уганда и Демократическая Республика Конго (ДРК)) — к группе II, Южной Африке и Западной Африке — к группе III, Среднем Востоке и Азии (Азия-1 и Азия-2) — к группе IV, Европе и Турции — к группе V, Греции — к группе VI [112].

Недавно группа исследователей вирусов *Nairoviridae* из Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) повторно классифицировала геногруппу VI (также известную как Europe-2 или AP-92-подобную) как отдельный вирус — вирус Aigai (AIGV) [111]. AIGV, ранее классифицированный как ВККГЛ генотипа VI, Европа II или AP92-подобный ВККГЛ, был определен как представитель нового вирусного вида в роде *Orthonairovirus* [166].

В странах Европы, в особенности в Испании, по результатам проведенного исследования, циркулируют 2 генетические линии ВККГЛ. Описан смертельный случай от ВККГЛ, относящегося к генотипу III, S-сегмент тесно связан с последовательностями генотипа IV и имеет наибольшую идентичность со штаммами VT 958 (92,62%) из Центральноафриканской Республики и IbAn7620 (92,58%) из Нигерии [153]. Результаты проведенных анализов последовательности, описываемых исследователями, подтверждают, что генотип III (Африка-3) циркулирует в юго-западной Европе. Данный штамм, циркулирующий в Испании, вызвал 2 случая, приведших к смерти первого пациента и серьезному заболеванию во втором случае, что свидетельствует о его высокой вирулентности. Хотя, по данным авторов, риск заражения в Испании считается низким, при этом указывается, что заражение человека, вызванное присасыванием инфицированного клеща, произошло через 6 лет после того, как вирус был обнаружен у клещей в этой стране [148, 150, 154, 168, 174].

В последние годы в стране также отмечается циркуляция нового европейского генотипа V ВККГЛ. Новый штамм вируса, вероятно, был завезен из Восточной Европы.

Греция — одна из средиземноморских стран, где в настоящее время зарегистрирован только один случай КГЛ. Предполагается, что штамм AP92 является непатогенным для человека. В то время как, кроме прототипа штамма AP92, существует новый AP92-подобный штамм (KF146306), недавно обнаруженный в Греции у *Rhipicephalus bursa*, собранного с мелкого рогатого скота (МРС) в районе с 6% распространенностью ВККГЛ и являющегося патогенным. В настоящее время приводятся два случая заболевания AP92-подобный штамм ВККГЛ, один из которых — легкое заболевание в Турции, а другой, смертельный случай, недавно зарегистрирован в Иране [105]. Авторы из Косово утверждают, что циркулируют различные варианты вируса генотипа V ВККГЛ, а Турция является возможным источником вспышек КГЛ на юге Европы, в том числе в их стране [91, 102]. В настоящее время доминирующее количество случаев ВККГЛ действительно регистрируется в Турции, но при этом указывается, что уровень смертности в стране ниже, чем в других регионах, и составляет в среднем 5% [57]. Однако, согласно данным U.S. Coscun с соавторами (2019), полученные частичные последовательности были связаны с европейским штаммом, при этом штаммы имели тесную с вирусами Turkey-Kelkit06, Turkey 200310849 и вирусами из России и Косово. Так, при проведении сравнения с ранее проанализированными изолятами из GenBank, продемонстрировало сходство последовательностей на 95–99%. Это доказывает тот факт, что увеличение числа случаев КГЛ в стране происходит не от местных изолятов, а связано с циркулирующими штаммами, импортированными из разных стран, соседних с Турцией [180]. Исследователями из Турции также была изучена связь между мутацией $\Delta 32$ гена хемокинового рецептора 5 (CCR5) $\Delta 32$ и патогенностью, тяжестью течения и летальными исходами от этого заболевания. Результаты исследования предполагают, что ген CCR5 и его продукт могут играть определенную роль в патогенезе заболевания КГЛ [144]. Другие авторы пишут, что полиморфизмы NF- κ B1-94W / D и NF- κ B1A 3 \rightarrow UTR A \rightarrow G могут быть ценными предикторами клинического течения КГЛ [67]. Наличие

полиморфизмов однонуклеотидных генов (SNP) в цитокинах может вызывать чувствительность или устойчивость к вирусным агентам и различное клиническое течение.

Пакистан также считается эндемичной страной по КГЛ с многочисленными вспышками и спорадическими случаями, регистрирующимися в течение последних двух десятилетий, большинство случаев которых в провинции Белуджистан с последующей передачей в неэндемичные регионы. Так, результаты, представленные исследователями, подтверждают существование генотипа Азия-1. Самая высокая распространенность КГЛ была обнаружена в районе Чаквал (24,13%), за которым следуют Мианвали (23,68%), Равалпинди (23,07%), Атток (20,0%), Раджанпур (10,52%) и Лахор (8,33%). В положительных пулах клещей самая высокая распространенность антигена ВККГЛ была обнаружена у *H. antolicum* (39,6%), за ней следуют *H. marginatum* (30,18%), *H. rufipes* (13,2%), *H. impressum* (3,77%), *H. dromedarii* (1,88%), *R. microplus* (5,66%) и *R. sanguineus* (5,66%) [61, 151]. Филогенетический анализ также продемонстрировал, что все исследуемые вирусы, периодически обнаруживаемые в Пакистане в 1976–2002 гг., принадлежали генотипу Азия-1 и имели наибольшее сходство (99–100%) с ранее зарегистрированными штаммами из Афганистана, Ирана, Объединенных Арабских Эмиратов и Ирака. Однако в последние десятилетия в стране все чаще регистрируется генотип Азия-2, который распространен в основном в Китае и странах Центральной Азии, таких как Узбекистан, Таджикистан и Казахстан [151]. Несмотря на это генотип Азия-1 ВККГЛ остается эндемичным в Пакистане [61, 184, 197]. Генотип Азия-1 также является эндемичным и для Ирана, хотя на острове Кешм, расположенном на юге страны, зарегистрирован случай КГЛ, относящийся к генотипу Азия-2 [103].

Вспышки КГЛ регистрируются также в Индии. Наряду с ранее описанными штаммами ВККГЛ, принадлежащими к группе Азия-2, в стране начали регистрироваться случаи заболевания ВККГЛ, принадлежащими к

группе Азия-1 и имеющими максимальную идентичность со штаммами из Пакистана, Афганистана и Ирана [177, 178, 186, 207, 208].

В Китае первый случай КГЛ был зарегистрирован в 1965 г. в провинции Синьцзян, в последующие годы в этом регионе были спорадические вспышки. До сих пор известно только об одной полногеномной последовательности китайского изолята ВККГЛ (С-68031) [211]. Авторы сообщают, что существуют полногеномные последовательности двух новых изолятов — 79121M18 и YL04057, оба из Синьцзяна, Китай. Штамм 79121M18 был выделен от грызунов (*Euchoreutes naso*) в 1979 г., а YL04057 — от клещей (*Hyalomma asiaticum*) в 2004 г., при этом 79121M18 и YL04057 образуют кластер вместе с другими китайскими изолятами и объединены в группу Азия-2 [211]. В то же время два новых штамма (FK16116 и WJQ16206) и еще один штамм из города Фуканг (Fub90009) принадлежат к генотипу Азия-1 [210]. В последние годы исследователями был идентифицирован и изолирован новый штамм ВККГЛ от клещей *Hyalomma asiaticum*, собранных к северу от бассейна Тарим в Синьцзяне, Китай [115].

Таджикистан является также эндемичным регионом по КГЛ. Недавний филогенетический анализ продемонстрировал, что в стране циркулируют генотипы ВККГЛ Азия-1 и Азия-2 [165].

В странах Африки регистрируется менее 100 случаев на 100 тысяч населения. Проведенный филогенетический анализ показал, что генотип II ВККГЛ был идентифицирован исключительно в Демократической Республике Конго и Уганде, в то время как различные линии ВККГЛ были выявлены в соседних странах [112].

В Российской Федерации существует российская линия европейского генотипа V (обычно называемого GtVa), имеющая отличия от изолятов GtV из Турции и балканских стран. Имеются данные о циркуляции генотипа Европа-1 (вторая линия VLG/ROS) в Ставропольском крае России, помимо ранее известной линии STV-ROS [125]. В 2015 г. был расследован завозной случай КГЛ из Крыма. По результатам молекулярно-генетического анализа была

выявлена принадлежность ВККГЛ к новому генетическому подтипу Крым (Vd), относящемуся к генотипу Европа-1 [133].

В Казахстане было проведено исследование по выявлению серологической распространенности ВККГЛ в эндемичной Кызылординской области. Филогенетический анализ частичных сегментов L и S показал генотип ВККГЛ Азия-2 и возможную реассортацию между генотипами Азия-1 и Азия-2 [53].

ВККГЛ поддерживается в цикле между мелкими млекопитающими, иногда включающем дикий и домашний скот, и иксодовыми клещами, в основном из рода *Hyalomma*. Инфекция у животных протекает легко или бессимптомно. Географическое распространение инфекции у человека совпадает с распространением основного клеща-переносчика (род *Hyalomma*).

Обнаружено, что ключевым фактором передачи КГЛ у *H. marginatum* имеется независимый от климата биологический параметр, присущий клещу-переносчику, а именно скорость трансвариальной передачи КГЛ. Тем не менее, если трансвариальная передача ВККГЛ является эффективной, прогнозируется, что лучшая выживаемость яиц из-за более высокой температуры приведет к увеличению доли инфицированных яиц. Следовательно, можно утверждать, что изменение климата может повлиять как на подверженность животных воздействию популяций клещей, так и на уровень заражения клещами — переносчиками ВККГЛ [98].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что на заболеваемость зоонозами оказывают влияние такие климатические факторы как высокая влажность и благоприятная температура (около 28°C), которые способствуют размножению клещей [183].

В недавно проведенном исследовании в Турции была изучена взаимосвязь между количеством больных и климатическими особенностями региона проживания. Наряду с демографическими и клиническими характеристиками у 548 больных КГЛ регистрировали температуру, влажность и осадки в местах их проживания на момент поступления в

стационар. В дополнение к температуре, влажности и осадкам на момент поступления пациента эти показатели оценивались за один и три месяца до поступления. Обнаружено, что влажность во время госпитализации и за один месяц до нее, а также осадки за три месяца до госпитализации влияют на количество пациентов, госпитализированных по поводу КГЛ. Исследователями было доказано, что климат влияет на количество пациентов с КГЛ. Предполагается, что климатические условия влияют на популяцию клещей и, следовательно, на клещевые инфекции [90].

Изменение климата также, вероятно, приведет к расширению географического ареала *H. marginatum* на севере в средиземноморском бассейне, поскольку недавно клещи были обнаружены в юго-западной Европе, а также будет способствовать сопутствующему географическому распространению КГЛ из соседних эндемичных районов [64, 100]. Во Франции, например, где никогда не было сообщений об аутохтонных случаях заболевания человека, уже обнаружены антитела к ВККГЛ у домашних жвачных животных на острове Корсика [76]. А в 2022–2023 гг. появились первые сообщения об обнаружении ВККГЛ в клещах *H. marginatum*, собранных на юге Франции [77].

Учеными отмечается, что клещи *H. marginatum* предпочитают теплое лето, относительно мягкую зиму и меньшее количество осадков, что становится нормальным при нынешних изменениях климата в этом регионе [89, 147]. В южной Европе, в том числе на юге Франции, определенные категории ксерофильных земных покровов, такие как кустарники, луга и травянистая растительность, могут расширяться при изменении климата и способствовать распространению *H. marginatum* среди местных многочисленных популяций мелких позвоночных, таких как зайцы и кролики [143]. И наоборот, лесовосстановление мест обитания из-за упадка сельского хозяйства может способствовать увеличению численности популяций диких копытных, в то время как фрагментированные места обитания с лесными массивами могут увеличить их перемещение и транспортировку взрослых

клещей в новую среду [99]. Однако Франция по-прежнему остается свободной от КГЛ территорией, поскольку никогда не было сообщений об аутохтонных случаях заболевания человека, а вирус никогда не обнаруживался у клещей. Антитела к ВККГЛ были обнаружены у домашних животных на острове Корсика, что свидетельствует о местной передаче вируса, по крайней мере, в этой части Франции. Исследователями отмечается, что *H. marginatum* является лучшим кандидатом для этой передачи, поскольку его распространение на юге Франции в течение нескольких лет увеличивается в связи с изменениями климата. С 1850 г. содержание углекислого газа в атмосфере увеличилось с 280 до 360 частей на миллион, а средняя температура поверхности повысилась с 14,6 до 15,3°C. В XXI веке ожидается дальнейшее повышение температуры от 1,8 до 4,0°C [122]. Преимущественно поражаются зоны умеренного и холодного климата, но не щадят и тропические регионы. В то же время усиливаются глобальные климатические последствия «Эль-Ниньо Южного колебания». Глобальное потепление усиливает рост тропических патогенов (малярийных плазмодиев, лейшманиоза, вируса желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, холерного вибриона) и переносчиков (комары-анофелесы, эдесы, кулексы и флеботомы; твердые клещи). Глобальное потепление может привести к возникновению болезней, которые в настоящее время не являются эндемичными для Германии [159]. Сообщалось, что высокая заболеваемость клещевыми болезнями связана с умеренной зимой и влажным теплым летом в Швеции, Словакии и Венгрии, хотя на заболеваемость также может влиять изменение характера природопользования и сельскохозяйственной деятельности [145]. Некоторые исследования показали, что средиземноморский бассейн становится более благоприятным для распространения КГЛ [182].

Сельскохозяйственные животные являются основными прокормителями имагинальных фаз иксодовых клещей и поэтому могут инфицироваться при присасывании зараженных особей, что подтверждается многолетними серологическими данными. Случаи заражения КГЛ от сельскохозяйственных

животных во время забоя и разделки туши также свидетельствуют о том, что крупный рогатый скот (КРС) выполняет роль теплокровных хозяев возбудителя. Тот факт, что генетический материал вируса определяется от 6,7 до 10,5 раза чаще в клещах, собранных с КРС, также служит доказательством наличия вирусемии у сельскохозяйственных животных [21].

Птицы выступают ключевыми хозяевами для преимагинальных стадий иксодовых клещей (личинок и нимф), которые фиксируются более чем на 40 видах пернатых. Наибольшее эпидемиологическое значение при этом имеют грачи, обитающие в пределах природных очагов КГЛ.

Трансмиссия инфекции от клещей человеку происходит в основном при присасывании клеща или при раздавливании клещей.

Передача ВККГЛ человеку от инфицированных животных происходит при прямом контакте с кровью или другими биологическими жидкостями, особенно во время убоя скота. К группам повышенного риска относятся работники скотобоен, сельскохозяйственные рабочие, ветеринары, медицинские работники.

Передача от человека к человеку происходит в семьях и в медицинских учреждениях, включая нозокомиальные кластеры. Наибольший риск внутрибольничного заражения связан с травмой от укола иглой [139, 196]. Инфицирование также может происходить контактным путем при попадании инфицированной крови на кожу и слизистые оболочки и воздушно-капельным путем через инфицированные частицы аэрозоли, выделяемой пациентами при проведении процедур, связанных с генерацией аэрозоля (ИВЛ или оксигенация) [86, 172]. Имеются сообщения о нескольких случаях возможной передачи вируса при половых контактах (вероятно, контактным путем) в конце инкубационного периода, при легком течении болезни или в начале выздоровления [173]. Возможна вертикальная передача, но неизвестно, является она перинатальной или внутриутробной [43].

Случаи заболевания человека в основном возникают спорадически в сельской местности. КГЛ может проявляться как в виде легкого течения

заболевания, так и тяжелым заболеванием с лихорадкой и геморрагическими симптомами. Серопревалентность к вирусу ККГЛ, а именно детекция IgG, широко варьирует от 0,5 до 19,6% в эндемичных регионах различных стран. Она выше у ветеринаров, рабочих скотобоев, медицинских работников [73, 149].

Патофизиология КГЛ еще находится в стадии изучения. Как и при других геморрагических лихорадках, основными патофизиологическими признаками КГЛ являются коагулопатия и микроваскулярная нестабильность вследствие сочетания прямого вирусного воздействия и непрямого иммуноопосредованного повреждения. ВККГЛ, по-видимому, ослабляет иммунный ответ с помощью различных механизмов, способствующих нерегулируемой репликации вируса. Тяжесть заболевания обычно коррелирует с уровнем вируса в крови [11].

После инокуляции ВККГЛ сначала реплицируется в дендритных клетках, происходящих из моноцитов, и местных тканях, а затем широко распространяется по лимфатической системе. Хотя вирус имеет широкий тканевой тропизм, наиболее пораженными обычно являются селезенка, печень, костная ткань, эндотелий, лимфатическая ткань. Поражение вирусом печени может привести к значительному некрозу [79]. Лимфоциты обычно не инфицируются, но могут быть подвержены апоптозу. В костном мозге обычно наблюдается эритроцитарная, тромбоцитарная и лейкоцитарная деструкция [96]. Повреждение эндотелиальных клеток может быть связано напрямую с вирусной инфекцией или косвенно — с провоспалительными медиаторами хозяина [95, 181]. Результатом этого является повышенная проницаемость и микроваскулярная нестабильность с экстравазацией крови или плазмы в тяжелых случаях инфекции [161]. Повреждение эндотелия может привести к агрегации тромбоцитов и последующей активации внутреннего каскада свертывания, развитию аномалий факторов свертывания, которые соответствуют диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и последующему кровотечению [117].

У человека выделяют четыре периода КГЛ: инкубационный, предгеморрагический, геморрагический и реконвалесцентный. Иногда периоды болезни бывают нечетко различимыми в клинической практике. Течение заболевания варьирует от легкой формы до быстро развившейся смертельной инфекционной болезни.

Инкубационный период обычно более короткий при присасывании клеща (2–7 дней) и относительно более продолжительный (5–6 дней) — после контакта с инфицированными биологическими жидкостями. Заболевание обычно имеет внезапное начало с лихорадкой и неспецифическими интоксикационными симптомами (мышечная боль, тошнота, головная боль). В течение следующих нескольких дней могут развиваться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота и диарея). Также часто отмечаются лимфаденопатия, гепатомегалия и конъюнктивит. Желтуха не характерна для КГЛ [135].

Через 3–5 дней у некоторых больных может развиваться тяжелая геморрагическая фаза болезни с микрососудистой нестабильностью. Геморрагический период обычно проявляется кровоизлиянием в конъюнктиву, петехиальной сыпью с последующим развитием экхимозов. Характерны кровотечения из носоглотки, десен, желудка и кишечника, мочевыводящих путей, матки. Иногда в тяжелых случаях могут развиваться альвеолярные, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния. Летальный исход обычно регистрируют между 5-м и 14-м днями болезни и связывают с коагулопатией, шоком, дыхательной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью. Летальность среди госпитализированных пациентов составляет около 30% [135].

Очень высока материнская летальность от КГЛ. В первой половине беременности она составляет около 9%, после 20-й недели беременности может достигать 48%. Смертность плода доходит до 65% [94]. В небольшом отчете о серии случаев из Турции описаны тяжелое кровотечение и

некротизирующий энтероколит. Тяжесть КГЛ у детей также может варьировать от легких до летальных случаев [160].

Выжившие пациенты в течение нескольких месяцев после выздоровления могут жаловаться на головную боль, слабость, анорексию, алопецию, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушения слуха и зрения [74, 114]. Сообщений о персистенции ВККГЛ или рецидивах заболевания у людей не поступало, но недавняя экспериментальная модель продемонстрировала персистенцию возбудителя в семенниках и в гранулемах приматов с сопутствующим латентным туберкулезом [187].

Характерными для КГЛ гематологическими признаками являются лейкопения и тромбоцитопения. Эти лабораторные признаки могут появиться уже во время инкубации. Иногда в инкубационном периоде также может быть зафиксирован повышенный уровень ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [158].

Гемоконцентрация может быть отмечена при поступлении пациента, но снижается при восстановлении водного баланса у больных с геморрагическими симптомами. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание обычно развивается в тяжелых случаях. Признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) являются активированный частичный тромбопластин и удлиненное протромбиновое время, повышенный уровень продуктов деградации фибрина и высокий уровень D-димера. Трансаминазы печени могут быть повышены, особенно в тяжелых случаях. АСТ обычно выше, чем АЛТ, и отражает повреждение тканей не только в печени, но и за ее пределами. Уровень лактатдегидрогеназы часто повышен у пациентов с тяжелым заболеванием и шоком, также повышается креатинин, что отражает почечную недостаточность. Высокая вирусная нагрузка, АСТ, АЛТ являются предикторами неблагоприятного прогноза [72, 214].

КГЛ следует дифференцировать с острыми лихорадочными заболеваниями, в том числе инфекционными заболеваниями, такими как

вирусный гепатит, сепсис, риккетсиоз, лептоспироз, иерсиниоз, и неинфекционными заболеваниями, такими как лейкозы, васкулиты и др. [63]. Необходимы последовательные клинические лабораторные исследования в динамике, в особенности если в анамнезе имеется контакт с клещами или домашним скотом, на эндемичных территориях. Настороженность должна быть особенно высокой в случаях пациентов с кровотечениями, тромбоцитопенией и коагулопатией [185].

В исторически сложившихся природных очагах КГЛ летний период пандемии COVID-19 совпал с активным сезоном данной инфекции, при этом регистрировались сложные клинические случаи с высокой вероятностью ассоциации КГЛ с коронавирусной инфекцией (COVID-19), и у практических врачей нередко возникали трудности в проведении ранней и дифференциальной диагностики и тактики ведения таких больных [89, 168].

Особую опасность представляют тяжелые, прогностически неблагоприятные случаи КГЛ. При оказании медицинской помощи таким больным в значительной степени возрастает риск инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) первого и второго уровней (районные и центральные районные больницы), где, как правило, осуществляется лечение пациентов с этим заболеванием [124]. Это нередко связано с отсутствием надлежащего инфекционного контроля в районных стационарах, что обусловлено недостаточной квалификацией медицинского персонала, а также ограниченностью ресурсов и конструктивными недоработками помещений и оборудования. Известен целый ряд случаев инфицирования медицинского персонала КГЛ при уходе за пациентами, связанных с вышеуказанными факторами [152, 170, 171].

В связи с этим назрела необходимость разработки клинико-лабораторной балльной шкалы оценки тяжести состояния и риска летального исхода при КГЛ, в соответствии с которой при определенном количестве КГЛ набранных баллов в день поступления пациента следует незамедлительно переводить в

ЛПУ третьего (регионального) уровня, где имеются персонал и ресурсы для осуществления высокотехнологичной помощи больным с особо опасными инфекциями, а также в полном объеме осуществляется программа инфекционного контроля, обеспечивающая профилактику ИСМП.

Из медицинской литературы известна шкала оценки тяжести состояния R. Swaneroel с соавт. [193], согласно которой при наличии определенных сведений в эпидемиологическом анамнезе (контакты с клещами или их присасывание, контакт с биологическими жидкостями пациента с КГЛ, проживание и контакт с сельскохозяйственными животными на эндемичной по этому заболеванию территории), клинических проявлений заболевания (лихорадка выше 38°C, интоксикация, миалгии, различные проявления геморрагического синдрома), а также при определенной выраженности отклонений от нормы лабораторных показателей (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня ферментов печени, нарушение показателей свертывающей системы крови) пациента следует вести как больного КГЛ при отсутствии возможности лабораторного подтверждения диагноза. Между тем эта шкала не позволяет оценить риск летального исхода.

Шкалу оценки тяжести состояния и риска летального исхода при КГЛ разработали также В. Dokuzoguz с соавт. [87]. Она основана на балльной градации выраженности клинических проявлений и изменений показателей гемостаза лабораторно подтвержденного заболевания. Шкала включает клинические проявления заболевания (наличие и выраженность геморрагических симптомов, сонливость), показатели свертывающей системы крови (количество тромбоцитов, уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) и позволяет оценивать эффективность различных методов терапии. Эта шкала непосредственно ориентирована на определение степени тяжести, следовательно, и вероятности летального исхода заболевания уже при наличии у пациента подтвержденного диагноза КГЛ. Между тем малый объем анализируемых клинических и лабораторных параметров не позволяет прогнозировать какой-либо исход

заболевания с высокой степенью вероятности, что делает ее пригодной лишь для оценки сравнительной эффективности разных схем терапии.

В 2012 г. М. Wakil и соавт. [69] предложили свою шкалу оценки тяжести состояния при КГЛ, основанную на ряде клинических и лабораторных параметров. Модифицированная этими же авторами в 2015 г. шкала позволила прогнозировать неблагоприятный исход заболевания [70]. Она включает возраст пациента, ряд клинических (наличие/отсутствие кровотечений, нарушение функции органов, гепатомегалия) и лабораторных параметров: уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ; количество лейкоцитов и тромбоцитов; показатели гемостаза (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время (ПТВ). Однако, несмотря на высокую специфичность (98%) прогноза, эта шкала обладает сравнительно низкой чувствительностью (67%) в отношении прогнозирования высокого риска неблагоприятного исхода. Кроме этого, ЛДГ обычно не определяется в районных ЛПУ (стационарах 1-го и 2-го уровней), что не позволяет использовать эту шкалу в полном объеме.

Идентификация РНК ВККГЛ с помощью ОТ-ПЦР является стандартным диагностическим методом. Вирус относительно легко выделяется в культуре клеток, но для этого требуется лабораторный уровень BSL3+ или BSL4. Лабораторно подтвердить заболевание можно также при выявлении вирусспецифических IgM с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Но, поскольку антитела к вирусу можно обнаружить только через 5–6 дней после начала заболевания, этот метод имеет более низкую чувствительность и не позволяет подтвердить диагноз в ранние сроки болезни. Перенесенная инфекция может быть диагностирована при обнаружении антител к ВККГЛ IgG с использованием ИФА. Экспресс-тесты сейчас находятся в стадии разработки и изучения [71], так как они все еще имеют низкую чувствительность (менее 40%).

Рибавирин является рекомендованным ВОЗ препаратом для этиотропного лечения КГЛ [156, 176, 203]. Тем не менее рандомизированные

клинические исследования по применению рибавирина в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики не проводились. Существуют только публикации по его применению в наблюдательных исследованиях, данные которых противоречивы [38, 59, 126, 128, 142, 146]. Вместе с тем ряд исследователей отмечает его эффективность при применении на ранних стадиях болезни (в предгеморрагический период), а также при сравнении с историческим контролем (до начала его применения при терапии КГЛ) [206].

Рекомендуемая схема приема ВОЗ рибавирина 2 г — ударная доза, по 1 г 4 раза в сутки первые 4 дня, по 0,5 г 4 раза в сутки следующие 6 дней [204, 206]. Пероральный рибавирин иногда использовался в качестве постконтактной профилактики с хорошими результатами в случае высокого риска заражения из-за прямого незащищенного контакта с инфицированными биологическими жидкостями — 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней [22].

Конкретный механизм его противовирусной активности неясен [49] как в условиях *in vitro* [66], так и в опытах на мышах [205], экспериментальные данные показывают ингибирование ВККГЛ, но эффективность рибавирина при КГЛ у людей остается неясной. Единственное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не показало улучшения выживаемости [129]. Кокрановский обзор, опубликованный в 2018 г., также констатировал тот факт, что вопрос об эффективности рибавирина остается открытым. Проведенные исследования часто демонстрируют доказательства эффективности, но риск систематической ошибки в этих исследованиях высок [164, 194, 200]. Систематический обзор и метаанализ, опубликованные в 2019 г., на основе 24 исследований позволили сделать вывод о том, что использование рибавирина для лечения КГЛ значительно снизило уровень смертности (в 1,7 раза) по сравнению с пациентами, получавшими только поддерживающее лечение. Назначение рибавирина в начальной фазе заболевания (до развития геморрагических симптомов) более эффективно, и отсрочка начала лечения существенно не улучшает прогноз заболевания.

Однако исследования также не отличались высоким качеством, и риск систематической ошибки был значителен [68, 116].

Фавипиравир в настоящее время рассматривается как потенциальный противовирусный препарат для лечения КГЛ. Он демонстрирует свою эффективность в нескольких экспериментальных моделях [110, 119, 120].

Учитывая низкий антительный ответ у пациентов с фатальной КГЛ, существует теоретическое обоснование назначения иммуноглобулина или терапии реконвалесцентной плазмой. Использовались различные препараты иммуноглобулинов, но у небольшого числа пациентов и без контрольных групп, что затрудняло интерпретацию эффективности [97]. В небольшом проспективном интервенционном исследовании эффективности применения внутривенного иммуноглобулина в сочетании с рибавирином была отмечена положительная динамика симптомов по сравнению с группой больных, получивших только рибавирин, но не было улучшения выживаемости [101, 130].

Имеются сообщения о лечении КГЛ как внутримышечным, так и внутривенным введением гипериммунной сыворотки, полученной от реконвалесцентов. Полученные результаты были обнадеживающими, особенно в группах пациентов с очень высокой вирусной нагрузкой, в которой выживаемость составила около 90% пациентов [131]. Другие исследователи отмечают, что отсутствие клинических исследований и контрольной группы в наблюдательных исследованиях не позволяет рекомендовать рутинное использование иммунизированной сыворотки [198]. Имеются сообщения, что своевременное введение гипериммуноглобулина КГЛ может быть очень многообещающим новым подходом к лечению, особенно для людей из группы высокого риска [213]. В недавнем исследовании использование внутривенного иммуноглобулина помогло облегчить тяжесть клинических признаков и симптомов и сократить продолжительность заболевания, но не имело значения разницы в уровне смертности. Учитывая наши результаты, использование внутривенного иммуноглобулина при КГЛ требует дополнительных

исследований. В другое исследование были включены 12 пациентов с КГЛ в сочетании с реактивным гемофагоцитарным гистиоцитозом. Пациентов успешно лечили высокими дозами метилпреднизолона для подавления активации макрофагов, свежезамороженной плазмой для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, и внутривенным иммуноглобулином для лечения тяжелой тромбоцитопении. При этом ни один из пациентов не получал рибавирин. При терапии у больных отмечались снижение лихорадки, увеличение количества лейкоцитов, тромбоцитов и снижение уровня вирусной нагрузки. Исследователи отмечают, что применение высоких доз метилпреднизолона, внутривенного иммуноглобулина и свежезамороженной плазмы могут быть эффективны у пациентов с КГЛ, ассоциированным с реактивным гемофагоцитарным гистиоцитозом во время геморрагического периода заболевания [78]. В другом исследовании описывается клинический случай КГЛ у ребенка, который успешно вылечился от реактивного гемофагоцитарного гистиоцитоза, вторичного по отношению к КГЛ, с помощью применения рибавирина, внутривенного иммуноглобулина и терапевтического плазмафереза [92, 109].

Результаты, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что интерфероны I типа обладают противовирусной активностью против ВККГЛ, но нет данных об их эффективности в моделях на животных или людях. Моноклональные антитела против ВККГЛ еще находятся в стадии разработки. В настоящее время имеются данные об их эффективности лишь в экспериментальных моделях на животных [65].

Рутинная патогенетическая (поддерживающая) терапия в основном включает препараты крови (свежезамороженная плазма, эритроциты и тромбоциты), внутривенное восполнение жидкости должно быть ограничено из-за риска отека легких. Антибиотики обычно не назначают без признаков бактериальной коинфекции [136]. Опубликовано несколько сообщений о благоприятных результатах при использовании стероидов через 5–7 дней после появления симптомов КГЛ. После 7 дней заболевания, когда

значительно снижается вирусная нагрузка, срабатывают предполагаемые механизмы подавления пагубных иммунных ответов (моноцитарно-макрофагальная активация и цитокиновый шторм), а также недостаточность кортизола могут служить показанием к применению стероидов [106]. Между тем необходимы дополнительные данные, чтобы рекомендовать их рутинное использование.

В настоящее время все чаще для оценки эффективности терапии используют клинико-экономический анализ. Особенно актуальным это является при выборе различных методов, имеющих сопоставимую клиническую эффективность или диагностическую информативность [8]. В последнее время этот метод анализа стал также применяться при оценке эффективности терапии ряда инфекционных и паразитарных заболеваний [18, 19, 33, 44]. При КГЛ такие исследования ранее не проводились. Между тем появление новой схемы ее лечения, а именно комбинированной терапии рибавирином и плазмой реконвалесцентов, обусловили необходимость его выполнения.

Больные КГЛ должны быть изолированы в отдельной палате. При отсутствии аэрозолеобразующих процедур, таких как эндотрахеальная интубация и оксигенация, свидетельств воздушно-капельной передачи нет. Если необходимы аэрозолеобразующие процедуры пациента, следует по возможности помещать в палаты с отрицательным давлением. Медицинские работники должны соблюдать стандартные меры предосторожности, а также профилактические меры в отношении аэрозолей и исключения контактов с кровью и биологическими жидкостями больного, а также проводить дезинфекцию инструментов и других материалов, контактирующих с пациентом. При проведении аэрозолеобразующих процедур следует использовать респиратор N95, FFP2 [111].

Около 1% госпитализаций пациентов с КГЛ ведут к возникновению ИСМП, ассоциированных с этой инфекцией. Но риск обычно выше, когда возникают единичные завозные случаи либо в условиях ограниченных ресурсов, а также тогда, когда медицинские работники имеют недостаточный

опыт лечения КГЛ. Повышение осведомленности о КГЛ и последующая ранняя диагностика в этих условиях позволят работникам здравоохранения применять соответствующие меры предосторожности. Однако даже в таких условиях значительная часть случаев передачи инфекции происходит до того, как КГЛ будет заподозрена, что подчеркивает важность стандартных мер предосторожности для всех медицинских работников [137].

Широко доступной вакцины для животных или людей не существует. Инактивированная вакцина из ткани мозга мышей была разработана в Советском Союзе в 1970-х гг., но в настоящее время не применяется, а аналогичная, также созданная в СССР вакцина используется в Болгарии с 1974 г., но данные об ее безопасности и эффективности отсутствуют. Болгарская вакцина требует многократных прививок с введением каждые 5 лет для сохранения иммунитета в группах риска в возрасте старше 16 лет.

В последние годы разработки вакцины для человека от КГЛ активизировались, и в некоторых исследованиях сообщалось о перспективных результатах на животных моделях. В стадии разработки находятся различные экспериментальные вакцины: субъединичная вакцина, растительная вакцина, ДНК-вакцина, вирусоподобная система частиц репликона, мРНК-вакцина, вирусная векторная вакцина, инактивированная вакцина [121, 195].

Борьба с КГЛ у животных затруднена обилием клещей-переносчиков, разнообразием животных-резервуаров, бессимптомным течением заболевания. Профилактика передачи клещей человеку заключается в избегании среды обитания клещей, ношении защитной одежды, использовании репеллентов и осмотре кожи на наличие клещей после возможного воздействия. Методы предотвращения передачи от животных человеку включают карантин или акарицидную обработку животных перед убоем, использование средств индивидуальной защиты при контакте с животными или тушами животных.

Таким образом, КГЛ представляет собой возвращающуюся инфекцию и угрозу для общественного здравоохранения, впервые зарегистрированную в

Советском Союзе, а затем в Демократической Республике Конго и более распространенную у сельского населения. КГЛ диагностируется по обобщенным эпидемиологическим факторам, клиническим данным и результатам лабораторных исследований. Быстрая и надежная диагностика жизненно важна для раннего начала лечения и своевременного проведения приемлемых профилактических и противоэпидемических мероприятий, принятия мер по предотвращению распространения КГЛ. Хотя поддерживающая терапия служит основой лечения, рибавирин является единственным рекомендованным противовирусным препаратом, используемым в эндемичных регионах для лечения КГЛ. В случае клинического подозрения на КГЛ раннее выявление и начало лечения являются обязательными для снижения показателей заболеваемости и летальности.

1.2. Крымская геморрагическая лихорадка на территории Казахстана: клинико-эпидемиологические аспекты

Проблема КГЛ продолжает оставаться актуальной для ряда территорий Казахстана, где сформировались природные очаги этой болезни [17]. По данным некоторых авторов, отмечается значительное увеличение случаев КГЛ в последние годы на территории Республики Казахстан, что свидетельствует об активизации природных очагов этой инфекции. По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, природные очаги чумы и данного заболевания занимают 40% территории страны.

В Казахстане первые случаи заболевания КГЛ были зарегистрированы в 1948 г. под названием «Среднеазиатская лихорадка» на территории Махта-Аральского и Келесского районов ТОО. В последующие годы ареал выявления случаев КГЛ расширился до 12 районов области, включая город Шымкент. В 1964 г. случаи заболевания были зафиксированы и на территории Кызылординской области. Важно отметить, что первые масштабные серологические исследования среди сельскохозяйственных животных на

наличие ВККГЛ были проведены в Жамбылской области в 1974–1975 гг., в ходе которых была подтверждена циркуляция вируса. Первые зарегистрированные случаи заболевания среди населения в Жамбылской области датируются 1982 г. [16, 45].

Всего в период с 1948 г. по конец 2021 г. известно о 801 случае заболевания людей КГЛ в Казахстане, включая 101 смертельный исход. Эндемичными считаются 3 региона Казахстана: ТО и г. Шымкент, Жамбыльская и Кызылординская области [55].

В разные годы различными исследователями оценивалась серопревалентность жителей эндемичных регионов Казахстана к ВККГЛ. Взвешенная распространенность IgG к ВККГЛ среди жителей Жамбыльской области составила 1,2%, увеличившись до 3,4% в деревнях с известной историей регистрации КГЛ. Были обнаружены свидетельства циркуляции ВККГЛ в районах, где вирус ранее считался неизвестным. Авторы отметили, что деятельность, которая подвергает людей высокому риску клещевых заболеваний, также является фактором риска серопозитивности [53].

Исследователями из Казахстана также впервые была описана циркуляция КГЛ в пока еще официально неэндемичной Алматинской области [53], также установлено, что антитела к ВККГЛ и РНК вируса, обнаруженные в сыворотках крови, указывают на то, что в регионе представлены легкие или даже бессимптомные формы инфекции КГЛ. Авторами публикации сделана рекомендация о том, что врачи, лечащие пациентов с лихорадкой неизвестного происхождения, должны знать о легких формах КГЛ [165].

Проведенные исследования в Казахстане показали генетическое разнообразие ВККГЛ, циркулирующих в ТО [54]. Вирусы, выделенные в Жамбылской и Туркестанской областях, отнесены к генотипу Азия-2, тогда как вирус, выделенный в Кызылординской области, — к генотипу Азия-1 [29]. Полученные результаты были использованы в разработке отечественных диагностических тест-систем, в производстве иммуноглобулина, а также скорректированы программы контроля и профилактики КГЛ [24].

Анализ эпидемиологических данных по заболеваемости населения и инфицированности иксодовых клещей ВККГЛ за последние годы выявил признаки формирования новых природных очагов данной инфекции [20]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что на сегодняшний день случаи КГЛ фиксируются во всех районах ТО. До недавнего времени Тюлькубасский район рассматривался как относительно благополучный по КГЛ, однако в 2017 г. здесь был зарегистрирован первый случай заболевания. Следует подчеркнуть, что за последние 5 лет зарегистрированы случаи КГЛ среди населения и в ряде районов Жамбылской области, где инфекция ранее не проявлялась в течение нескольких десятилетий. Так, единичные случаи заболевания были выявлены в Таласском районе (2012, 2013, 2015, 2016 гг. — по 1 случаю ежегодно), в Жамбылском районе (2015 г. — 2 случая, 2016 г. — 2 случая, 2017 г. — 1 случай), а также в Байзакском районе (2016 г. — 1 случай, 2017 г. — 3 случая). Кроме того, наблюдается распространение очагов и на территории Аральского района Кызылординской области, где первые случаи КГЛ были зафиксированы в 2010 и 2016 гг. [20].

В условиях сохраняющегося эпидемиологического неблагополучия по КГЛ в Республике Казахстан и высокой вероятности выявления новых случаев среди населения сохраняется актуальность всестороннего изучения природных очагов инфекции. Выяснение факторов, способствующих их активизации и расширению, является важным направлением для совершенствования системы профилактических и противоэпидемических мероприятий [2, 41].

Впервые исследователями в ТО в 2007 г. были описаны и классифицированы 6 случаев КГЛ в соответствии со стандартным определением случая КГЛ согласно «Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации». Первый случай расценивался как подтвержденный случай КГЛ. В отношении 5 последних случаев диагноз рекомендовано было расценивать как «вероятный случай КГЛ», так как у данных больных было

острое тяжелое заболевание, сопровождавшееся высокой лихорадкой с геморрагическим синдромом и имелся соответствующий эпидемиологический анамнез, т.е. присасывание клеща, контакт с кровью больного КГЛ, проживание на территории природного очага КГЛ [17].

Несмотря на характерную клинику заболевания, имеет место и нетипичное его течение, что приводит к ряду диагностических ошибок. Так, в случаях КГЛ могут быть ошибочно выставлены диагнозы острой кишечной инфекции (ОКИ), тозиллит, сепсис и др. В связи с этим дополнительно рекомендуется более тщательный сбор анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, с правильной интерпретацией всех клинических симптомов заболевания [34].

Особенностью стационарной помощи больным КГЛ в Республике Казахстан является комбинированное применение рибавирина и свежезамороженной плазмы (СЗП) реконвалесцентов [22, 206]. В Казахстане его назначают согласно схеме, рекомендованной ВОЗ [205].

СЗП обычно вводится в объеме 100–300 мл (1–2 лечебные дозы) в максимально ранние сроки. Применяется СЗП с титром антител к ВККГЛ не менее 1:400. При введении иммунной плазмы реконвалесцентов от донора в организм больного поступают как антитела к вирусу, так и факторы свертывания крови. Критериями эффективности лечения являются регрессия клинических проявлений, нормальные значения лабораторных показателей и температурной реакции. Данная схема лечения оказывает положительный терапевтический эффект и способствует улучшению прогноза заболевания [2]. Так, летальность от КГЛ, составлявшая 36,3% в 2009 г., к 2018 г. снизилась в 4–5 раз при использовании для терапии КГЛ рибавирина и СЗП доноров и, в некоторых случаях, комбинации его и СЗП реконвалесцентов. В 2014 г. плазма реконвалесцентов включена в национальный протокол диагностики и лечения КГЛ Республики Казахстан [22].

Проведение профилактических мероприятий в эндемических регионах позволит обеспечить контроль за инфекцией. В свою очередь, эффективность

профилактических мероприятий зависит от осведомленности населения, соблюдения правил безопасности (при контакте с домашним скотом) и обязательного использования средств защиты при контакте с инфицированными животными [47]. Меры предосторожности касаются медицинского персонала: обязательное использование боксов для больных КГЛ и защитных мер для персонала, соблюдение мер безопасности при работе с кровью, операционным и секционным материалом [107, 137].

ТО является одним из неблагополучных регионов Республики Казахстан по природной очаговости КГЛ. С 2009 г. в области наблюдается резкое ухудшение эпидемиологической ситуации по КГЛ [4]. Так, если за 1999–2008 гг. было зарегистрировано 57 случаев заболевания по области, то за последующие 4 года (2009–2012 гг.) — 52 подтвержденных случая КГЛ, что составило 58,7% от всех заболевших в Казахстане. В настоящее время на территории 15 районов ТО наблюдается активизация природных очагов этой инфекции. На неблагополучной по КГЛ территории расположены 900 населенных пунктов с населением более 2 млн 430 тысяч человек. На ухудшение эпидемиологической ситуации в регионе также оказывают влияние кластеры внутрибольничного инфицирования с многочисленными летальными исходами. Природной очаговости КГЛ в Южном Казахстане способствуют особенности пустынного и полупустынного ландшафта региона, климатические условия и циркуляция в природе зараженных вирусом клещей. Согласно данным литературы, характерной особенностью КГЛ является ее приуроченность к определенным ландшафтам: полупустынным, степным, лесостепным [52]. В области преобладают сероземные, серо-бурые почвы с полынно-злаковой и степной растительностью. Климат в регионе резко континентальный, зима мягкая, короткая с частыми оттепелями, лето знойное, продолжительное. Благоприятные физико-географические условия позволяют широко развивать отрасли сельского хозяйства, преимущественно пастбищное овцеводство. За последнее десятилетие в ТО зафиксированы природно-климатические изменения в виде возрастания среднегодовой и

среднемноголетней температуры воздуха в среднем на $1,8^{\circ}\text{C}$, учащения показателей экстремально высоких температур воздуха с удлинением аномального периода на 1–3 дня и значительного снижения количества осадков летом до 20–40% от нормы. Экстремальные колебания температуры, возрастание среднегодовой и среднемноголетней температуры воздуха, сопровождающиеся жарой и засухой, способствовали увеличению площади распространения и активизации иксодовых клещей. В свою очередь, увеличение численности и расширение ареала переносчиков инфекции в ТО, отсутствие эффективных мер по истреблению клещей и изменению условий труда людей, занятых животноводством, обусловили активизацию природных очагов КГЛ после длительного периода благополучия.

В целом по ТО процент серопозитивных людей в середине 1980-х гг. составлял 2,2% [35]. Однако иммунологический статус населения, проживающего в очагах КГЛ в Казахстане в тот период, изучался с помощью недостаточно чувствительных и специфичных диагностических систем, в настоящее время для этого необходимо использование современных методов на основе ИФА.

Таким образом, до настоящего времени лишь немногочисленные работы посвящены аспектам КГЛ в Казахстане. Требуют изучения особенности эпидемиологии и клинического течения КГЛ, неразрывно связанные с также требующими уточнения молекулярно-генетическими особенностями вирусов, циркулирующих на территории Казахстана. Нуждаются в анализе ошибки в дифференциальной диагностике КГЛ, требуют разработки критерии исходов заболевания для выбора уровня оказания медицинской помощи, необходим и клинико-экономический анализ используемых в Казахстане схем терапии КГЛ. Это позволит оптимизировать тактику оказания пациентам с этой инфекцией своевременной и надлежащей медицинской помощи, обеспечить профилактику инфекции и прогнозировать эпидемический процесс КГЛ в обозримом будущем. Этим вопросам и посвящено диссертационное исследование.

1.3. Эпидемиологический надзор и эпидемиологический контроль за Крымской геморрагической лихорадкой в мире

По определению ВОЗ, эпидемиологический надзор представляет собой непрерывный и систематический процесс сбора, анализа и интерпретации эпидемиологических данных с последующим оперативным доведением полученной информации до соответствующих служб и специалистов, ответственных за принятие профилактических и противоэпидемических решений. Согласно определению, приведенному Б.Л. Черкасским, эпидемиологический надзор — это комплексная система динамического наблюдения за развитием эпидемического процесса конкретной инфекционной болезни на определенной территории, направленная на повышение эффективности и обоснованности планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий [50, 51].

Развитие системы эпидемиологического надзора в нашей стране было долгим и сложным процессом. К 1990-м гг. было признано, что эпидемический процесс, включающий биологические, природные и социальные факторы, является ключевым объектом надзора. Эпидемиологический надзор определяется как непрерывное, динамическое и комплексное наблюдение за распространением инфекционных заболеваний с целью улучшения контроля над ними, включая профилактические и противоэпидемические меры [40].

Современная система надзора базируется на двух моделях. Модель В.Д. Белякова состоит из трех подсистем: информационной (сбор данных о заболеваниях), диагностической (анализ и прогнозирование) и управленческой (решения на основе анализа) [9, 10]. Вторая модель, предложенная Б.Л. Черкасским, отделяет функции управления, рассматривая надзор как независимую часть системы контроля за эпидемиями [50, 51].

Функциональная структура системы эпидемиологического надзора включает в себя взаимодействие подсистем и элементов, организованных в последовательные процессы. Эти процессы охватывают сбор, хранение,

передачу, обработку и анализ информации, а также эпидемиологическую диагностику и прогнозирование [42, 43].

Подсистема сбора информации работает на всех уровнях — от местного до федерального — и включает в себя экстренные извещения о случаях заболеваний. Информация собирается в соответствии с федеральными нормативами и формирует базу данных для национальной системы надзора.

Информационная подсистема эпидемиологического надзора за КГЛ включает в себя данные [9, 12, 50]:

1. Мониторинга популяций клещей:

- сбор и идентификация клещей. Регулярные энтомологические проявления в эндемичных очагах для сбора клещей с целью определения их видового состава и уровня инфицированности ВККГЛ. Сбор клещей осуществляется с использованием методов флажирования, ловушек и ловли с животными;
- лабораторные исследования для определения ВККГЛ в клещах с использованием молекулярно-генетических методов, таких как ПЦР, которые позволяют выявить вирусную РНК с высокой степенью чувствительности и специфичности.

2. Регистрации и анализа случаев заболевания:

- система эпидемиологического учета. Регистрация всех случаев КГЛ обязательна и осуществляется в рамках национальной системы эпидемиологического надзора. Данные включают информацию о пациенте, времени и месте заражения, проявлениях и результатах лабораторных исследований.

3. Лабораторной диагностики:

- использование данных серологического и молекулярно-генетических методов исследования.

Подсистема анализа информации включает статистическую обработку данных, группировку по эпидемиологическим признакам и служит основой для эпидемиологической диагностики, которая устанавливает причины и

условия развития эпидемического процесса. Эпидемиологический диагноз аналогичен клиническому и включает оценку проявлений эпидемического процесса и его причин. Анализ собранных данных позволяет выявить эпидемиологические закономерности, такие как сезонные колебания заболеваемости, географические обстоятельства и группы повышенного риска. Эти данные используются для прогнозирования и планирования профилактических мероприятий [9, 12].

Эпидемиологическая диагностика использует дескриптивные методы для анализа структуры, интенсивности и динамики эпидемического процесса, выявления рискованных территорий, времени и групп населения. Результаты анализа помогают формировать гипотезы о развитии эпидемий и являются ключевым элементом системы надзора [9, 12].

Подсистема эпидемиологического прогнозирования фокусируется на анализе эпидемического процесса. Однако прогнозы не всегда точно предсказывают его развитие, и ошибка может возникнуть, если они основаны только на одном аспекте, таком как заболеваемость. Существуют два основных типа прогнозирования: один связан с предсказанием конкретных проявлений эпидемии, включая заболеваемость, а другой — с оценкой эпидемиологического риска и связанных с ним факторов [9, 12].

Современные методы эпидемиологического надзора включают предэпидемическую диагностику, которая позволяет предвидеть развитие эпидемиологических ситуаций. Эта диагностика, разработанная Б.Л. Черкасским, направлена на выявление ранних признаков ухудшения ситуации, основываясь на анализе природных и социальных факторов, влияющих на распространение болезней. Она помогает определить начало активизации эпидемии и специфические признаки для различных инфекций, зависящие от механизма передачи возбудителя [51].

Управление эпидемическим процессом инфекционных болезней подразумевает целенаправленное регулирование для достижения трех основных целей: предотвращения, локализации или устранения эпидемии.

Эффективность управления зависит от множества факторов, включая механизм передачи инфекции и условия, влияющие на управляющее воздействие. Цели управления адаптируются к конкретным эпидемиологическим ситуациям и могут варьировать от поддержания заболеваемости на приемлемом уровне до полной ликвидации инфекции. Для достижения этих целей необходим системный подход, который включает в себя как прямое, так и косвенное управление. Прямое управление связано с непосредственными действиями, такими как вакцинация или карантин, в то время как косвенное управление может включать образовательные кампании или изменение инфраструктуры. Структура системы управления должна быть адаптирована к конкретным условиям и характеристикам инфекции, чтобы обеспечить наиболее эффективное воздействие [51].

Основная задача эпидемиологического надзора — оценить эпидемиологическую обстановку и разработать управленческие решения. Это достигается сбором данных, анализом информации о распространении инфекции, идентификацией рисков факторов и прогнозированием. Задачи надзора включают оценку масштабов инфекции, выявление рисков групп и контроль за профилактическими мерами. Управленческие решения выбираются на основе анализа данных и могут быть стратегическими, тактическими или оперативными, направленными на предотвращение, локализацию или ликвидацию эпидемии. Процесс разработки решений включает формулировку проблемы, определение целей, анализ альтернатив и выбор наиболее эффективного варианта действий [12, 51].

Реализация управленческих решений в эпидемиологии связана с активными действиями по контролю за эпидемическим процессом. Это включает в себя прямое выполнение решений и является частью системы эпидемиологического контроля. Оценка эффективности этих решений является ключевым этапом, позволяющим корректировать действия для повышения качества контроля над эпидемиями [12, 51].

Эпидемиологический контроль направлен на управление источниками инфекции, механизмами передачи и защиту восприимчивых организмов. Управляемость эпидемического процесса зависит от эффективности применяемых мер, среди которых иммунизация является наиболее эффективной. Инфекции, контролируемые через иммунизацию, считаются управляемыми, в то время как другие меры, включая карантин и гигиенические процедуры, также способствуют управлению инфекциями [12, 51].

Эффективные меры профилактики и контроля направлены на снижение риска заражения и предотвращение распространения КГЛ среди населения [31]:

1. Профилактика случаев присасывания клещей:

- проведение информационно-просветительских кампаний, направленных на повышение осведомленности населения о мерах профилактики присасывания клещей, таких как использование репеллентов, ношение защитной одежды и проведение самоосмотров после пребывания на природе.

2. Санитарные меры в эндемичных районах:

- проведение акарицидных обработок территории, особенно в местах массового скопления людей, таких как парки, туристические маршруты и сельскохозяйственные угодья, включая механическую обработку территории. Эффективность обработок контролируется путем мониторинга популяций клещей до и после обработок.

3. Обучение медицинских работников:

- проведение регулярных тренингов и курсов повышения квалификации для медицинских работников, включающих вопросы раннего выявления, диагностики и лечения КГЛ. Внедрение клинических протоколов и стандартов оказания медицинской помощи пациентам с КГЛ.

4. Поддержка научных исследований:

- разработка и внедрение в практику новых методов профилактики, диагностики и лечения КГЛ. Широкое внедрение методов молекулярной биологии, генетики и современных информационных технологий.

Качество и эффективность управления эпидемическим процессом определяются через систему опосредованного управления, которая объединяет различные противоэпидемические меры в единую подсистему. Комплексный эпидемиологический надзор и контроль за КГЛ требует координированных усилий медицинских учреждений, государственных органов и населения. Регулярный мониторинг популяций клещей, своевременная регистрация и анализ случаев заболевания, внедрение эффективных методов лабораторной диагностики, проведение профилактических мероприятий и обучение медицинских работников позволяют существенно снизить риск возникновения и распространения КГЛ [12].

Проведенный литературный обзор по КГЛ подчеркивает серьезность проблемы данной инфекции как для общественного здравоохранения, так и для научного сообщества. КГЛ, вызываемая арбовирусом из семейства *Nairoviridae*, относится к группе особо опасных инфекций, характеризующихся высокой смертностью и трудностями в лечении. Особенность КГЛ заключается в ее природно-очаговом характере и тесной связи с ареалом обитания переносчиков, что создает необходимость учитывать экологические и климатические условия регионов, где данное заболевание встречается. Литературный обзор показывает, что основные усилия в изучении эпидемиологии, патогенеза, профилактики и лечения КГЛ сосредоточены в тех странах, где болезнь наиболее распространена, таких как Турция, Пакистан, Иран и страны Южной Африки. В этих регионах уделяется внимание мониторингу активности клещей-переносчиков, анализу климатических факторов, влияющих на частоту вспышек, а также разработке методов ранней диагностики и контроля. Однако в Южном Казахстане, несмотря на схожие климатические и экологические условия, подобных

масштабных исследований не проводилось, и опубликованных данных по этому вопросу крайне мало. Это ограничивает возможность оценки риска и разработки профилактических мероприятий для местного населения.

ТО, будучи регионом с теплым климатом и высокой активностью клещей — потенциальных переносчиков КГЛ, находится в зоне риска по распространению данной инфекции. Однако обзор существующей литературы показал, что научные исследования, посвященные распространению и механизмам передачи ВККГЛ, а также специфике эпидемиологии заболевания в этом регионе, крайне ограничены. В то время как в других странах Центральной Азии и Закавказья было проведено значительное количество исследований, ТО и Шымкент остаются недостаточно изученной территорией. Отсутствие значимых данных и низкое количество публикаций по КГЛ в ТО и Шымкенте обуславливает потребность в активизации научных исследований в данном регионе. Разработка и проведение комплексных исследований, включающих анализ экологических факторов, мониторинг популяции переносчиков и патогенов, исследование эпидемиологических особенностей заболевания и разработку методов профилактики, являются ключевыми направлениями, которые помогут существенно улучшить готовность здравоохранения к борьбе с потенциальными вспышками КГЛ.

Периоды высокой активности клещей, совпадающие с сезонами сельскохозяйственных работ, создают дополнительные условия для увеличения контакта людей с природными очагами инфекции. Данные литературы указывают на то, что для контроля и профилактики КГЛ крайне важно изучать ареал и численность популяций переносчиков, их роль в передаче вируса, а также изменения климата и экологии, которые могут повлиять на распространение заболевания.

Важным аспектом является также необходимость изучения генетических характеристик ВККГЛ, циркулирующего в регионе. Такие исследования могли бы способствовать созданию более эффективных диагностических и профилактических методов, что особенно актуально для районов с

ограниченным доступом к медицинским услугам. Более глубокое понимание специфики заболевания в ТО и Шымкенте могло бы привести к оптимизации мер профилактики и разработке более адаптированных стратегий борьбы с КГЛ. Учитывая отсутствие систематических исследований по КГЛ в этих регионах, необходима активизация научных работ по различным направлениям.

Таким образом, своевременное и углубленное изучение эпидемиологии и молекулярной биологии ВККГЛ в ТО и Шымкенте позволит внести вклад в общую эпидемиологическую безопасность региона и снизить риск распространения инфекции. Исследование КГЛ в ТО и Шымкенте представляет собой важную задачу для научного сообщества и системы здравоохранения, поскольку такие исследования позволят повысить готовность к возможным вспышкам заболевания и, следовательно, существенно снизить заболеваемость и смертность от КГЛ в данных регионах.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии Республики Казахстан в рамках НИР «Актуальные природно-очаговые инфекции в Казахстане» № 230475 от 20.05.2019. Клинико-эпидемиологический этап исследования проводился с 2013 по 2023 гг. на основных клинических базах: Городской инфекционной больнице г. Шымкента (ГИБ), 16 инфекционных отделений Центральных районных больниц (ЦРБ) Байдибекского, Казыгуртского, Келесского, Мактааральского, Ордабасинского, Отрарского, Сайрамского, Сарыагашского, Сузакского, Тoleбийского, Тюлькубасского и Шардаринского районов ТО. В исследование были включены пациенты с вероятным и подтвержденным случаем КГЛ, наблюдавшиеся в инфекционных стационарах южных регионов Казахстана, т.е. стационары г. Шымкента, ТО, Жамбылской и Кызылординской областей.

При написании работы были использованы следующие методы:

1. клинический:
 - лабораторный;
 - инструментальный;
2. эпидемиологический;
3. энтомологический;
4. иммунологический;
5. молекулярно-биологический;
6. статистический.

Диагноз КГЛ устанавливался в соответствии со стандартным определением случая, рекомендованным CDC и внесенным в «Методические

рекомендации по совершенствованию диагностики и профилактики КГЛ среди населения Республики Казахстан» [26].

Предположительный случай КГЛ определяется у пациента, проживающего или временно находившегося на территории, эндемичной по КГЛ, при наличии острого начала заболевания с повышением температуры тела, сопровождающимся как минимум одним из следующих симптомов: выраженная головная боль, миалгии, тошнота или рвота, абдоминальная боль или диарея, положительный симптом «жгута». При этом в течение 14 дней до появления симптомов в эпидемиологическом анамнезе должны присутствовать один или несколько факторов риска: укусы или контакт с клещом; уход за сельскохозяйственными животными (выпас, дойка и т.п.); содержание домашних животных, включая собак; контакт с кровью, шкурами или тканями животных при убое, разделке, транспортировке или реализации; контакт с человеком с геморрагическими проявлениями; пребывание на открытой местности (полевые работы, отдых на природе); работа с потенциально инфицированным материалом (кровью, тканями людей или животных, клещами) в лабораторных условиях.

Вероятный случай КГЛ диагностируется при наличии клинической картины, соответствующей предположительному случаю, в сочетании с выявленной тромбоцитопенией (менее $150\,000/\text{мм}^3$) и/или геморрагическими проявлениями: петехиальная сыпь, кровотечения различной локализации (носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные и др.), кровоизлияния, а также положительный симптом «жгута».

Подтвержденный случай КГЛ соответствует критериям предположительного или вероятного случая при наличии лабораторного подтверждения диагноза: обнаружение РНК вируса методом ПЦР, выявление антигена ВККГЛ в крови методом ИФА, наличие специфических антител IgM и/или IgG методом ИФА, либо подтверждение антигенной детекции в патологоанатомических образцах с применением иммуногистохимических методов.

Для характеристики особенностей клинического течения и тяжести КГЛ использовали клинические критерии в соответствии с классификацией Е.В. Лещинской (1967 г.) [84], рекомендованной Клиническим протоколом диагностики и лечения «Крымская геморрагическая лихорадка», утвержденного в Республике Казахстан в 2018 г. [22]:

I. КГЛ с геморрагическим синдромом:

1. Тяжелая форма:

- а) без полостных кровотечений;
- б) с полостными кровотечениями.

2. Среднетяжелая форма:

- а) без полостных кровотечений;
- б) с полостными кровотечениями.

3. Легкая форма.

II. КГЛ без геморрагического синдрома:

1. Среднетяжелая форма;

2. Легкая форма.

Дизайн исследования носил смешанный характер, на различных этапах был ретроспективным либо проспективным (обсервационным и экспериментальным), рандомизированным неплацебоконтролируемым. Нами было проанализировано 94 лабораторно подтвержденных случая КГЛ в ретроспективном продольном исследовании, также 94 случая оценены в клинико-экономическом исследовании, 52 пациента исследованы для оценки риска тяжелого течения КГЛ, 4500 проб сывороток изучено для оценки уровня серопревалентности населения, 12 сывороток от больных КГЛ проанализированы в молекулярно-генетическом исследовании — секвенировании. Материалы исследования и методы исследования отображены в таблице 2.1. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Общая характеристика материалов и методов исследования

Направление исследования	Характеристика материалов	Количество материалов (форм)	Годы	Типы и методы исследования
Анализ эпидемиологической ситуации по КГЛ в ТО и в эндемичных регионах Республики Казахстан	- Форма № 1 Государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных заболеваниях» в Республике Казахстан..... - карты эпид. исследований..... - карты стационарного больного..... амбулаторные карты.....	12 94 151 124	2011–2023	Эпидемиологический (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование)
Исследование серопревалентности к ВККГЛ и эпидемиологическая характеристика лиц с IgG к ВККГЛ	Определение антител IgG к ВККГЛ у резидентов ТО, проживающих в сельской местности	4259 проб крови	2019	Эпидемиологический, иммунологический
Характеристика клещей — основных переносчиков КГЛ и анализ их распространенности в ТО	Энтомологический	122 307 экземпляров клещей	2016–2019	Энтомологический
Определение генотипов вирусов КГЛ, циркулирующих в Южном Казахстане — ТО и г. Шымкенте	ПЦР, полногеномное секвенирование	12 проб сыворотки крови	2020–2021	Молекулярно-биологический
Оценка влияния климатических факторов на заболеваемость КГЛ	Данные о минимальных и максимальных среднегодовых температурах	22 формы отчетности гидрометеоцентра ТО;	1999–2021	Эпидемиологический, статистический (регрессионный анализ,

		данные портала The Climate Change Knowledge Portal		корреляционный анализ)
Изучение клинических особенностей течения КГЛ; проведение анализа ошибок, допускаемых при диагностике КГЛ, создание и оценка эффективности дифференциально-диагностических алгоритмов	Объективные методы исследования, ОАК, билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, АЧТВ, фибриноген, протромбиновое время, определение антител IgM к ВККГЛ, ПЦР на РНК ВККГЛ	94 медицинские карты стационарных пациентов	2012–2023	Клинический (общелабораторный) Молекулярно-биологический
Определение предикторов неблагоприятного прогноза КГЛ и прогнозирование риска летального исхода КГЛ		52 медицинские карты стационарных пациентов	2012–2018 гг.	Клинический, статистический
Оценка клинико-экономической эффективности различных схем терапии КГЛ	Метод фармакоэкономического анализа: СЕА (cost-effectiveness analysis)	62 медицинские карты стационарных пациентов	2012–2018 гг.	Клинический, статистический
Создание электронной программы мониторинга за лицами с присасыванием клещей и контактными лицами по КГЛ	Система управления базами данных на платформе 1С; эпидемиологический мониторинг	2000 карт медицинского наблюдения за лицами, обратившимися в ЛПУ по поводу присасывания клещей	2018–2023 гг.	Эпидемиологический
Санитарно-просветительная работа среди	Использование средств массовой информации	8544 выступлений и	2011–2023	Эпидемиологический

населения среди населения по профилактике КГЛ		экземпляров наглядной агитации		
Оценка связи акарицидных обработок местности с заболеваемостью и вирусоформностью клещей	Данные госсанэпидслужбы региона	8 статистических форм	2016–2024	Эпидемиологический

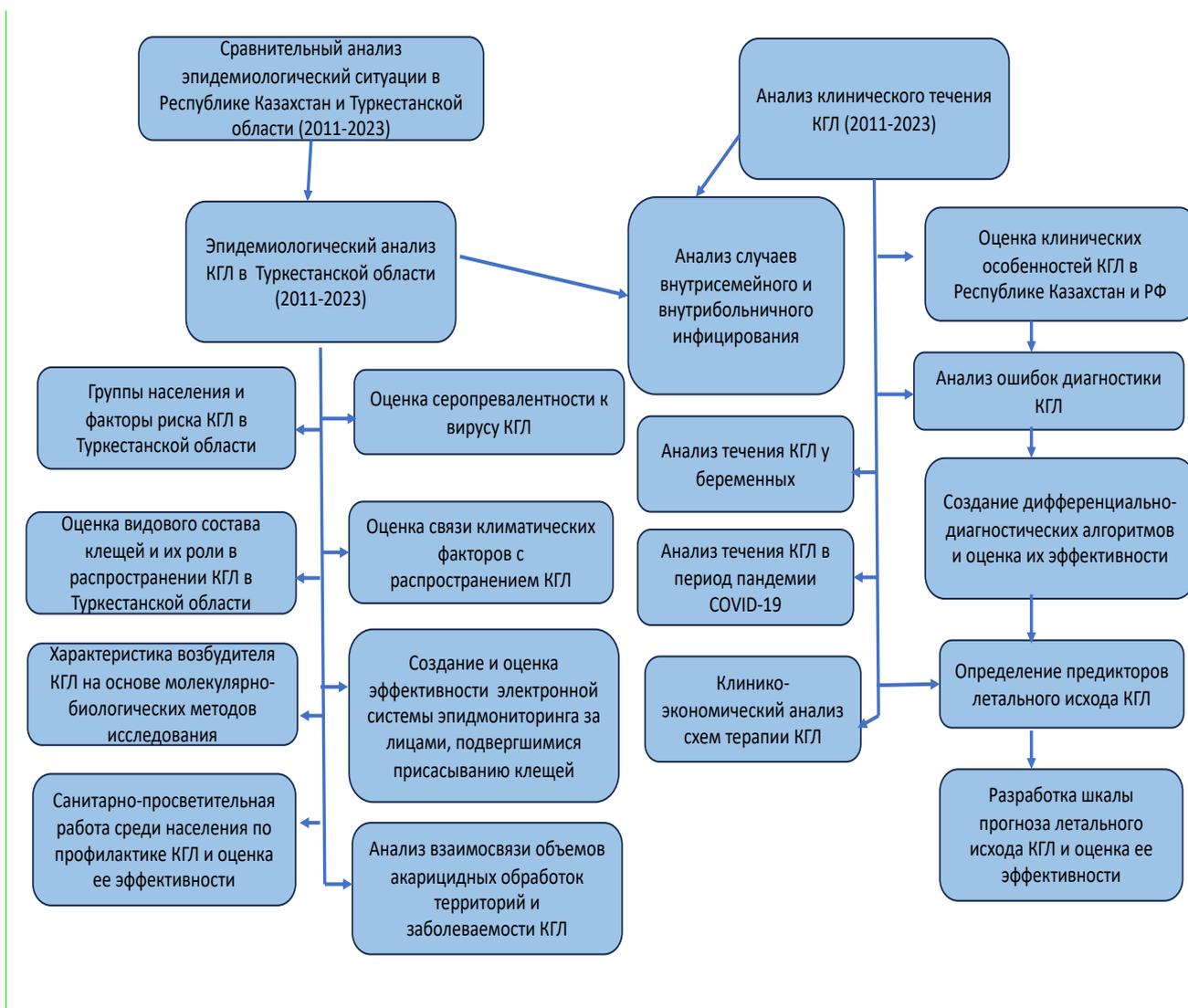


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

1. Клинические методы исследования

При постановке диагноза КГЛ применяли общепринятые клинические методы исследования (жалобы, сбор анамнеза, эпидемиологического

анамнеза, объективное исследование статуса пациента). Из жалоб больного особое внимание заслуживали лихорадка продолжительностью от 1 до 12 дней, в среднем 7–8 дней, выраженная головная боль, резкая слабость, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, нарушение сна, ломота в теле, мышечные боли, кровоточивость десен, наличие геморрагической энантемы на слизистых оболочках, петехиальной сыпи; кровотечения (носовые, легочные, желудочно-кишечные, маточные), жидкий стул без патологических примесей в течение 2–3 дней, боли в животе. В анамнезе отмечалось острое начало заболевания с высокой температурой, больные указывали дату и час заболевания. В эпидемиологическом анамнезе уточняли факты пребывания в эндемичном для КГЛ регионе, присасывания клеща или контакта с клещом, ухода за животными, контакта с кровью, шкурами, тканями животных при их разделке, убое, транспортировке и реализации, наличие контакта с кровью больного, нахождение на открытой территории (отдых на природе и др.).

При физикальном обследовании больных выявляли характерные для КГЛ симптомы: гиперемию и одутловатость лица; гиперемию верхней части шеи и плечевого пояса (симптом «капюшона»); инъекции сосудов склер; умеренную гиперемию зева; положительные симптомы «щипка», «жгута»; формирование постинъекционных гематом; геморрагическую сыпь на коже и слизистых в виде петехий с наиболее частой локализацией на верхних и нижних конечностях, в аксиллярных областях, в местах давления одеждой; кровоточивость десен или слизистых полости рта; кровотечения (носовые, маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные); на 3–5-й день болезни — характерное увеличение печени.

Лабораторный метод

Для оценки изменений состояния гемостаза использовали комплекс показателей, отражающих состояние сосудисто-тромбоцитарного или первичного звена и плазменного или коагуляционного звена гемостаза. Для оценки тромбоцитарного компонента первичного звена гемостаза использовали подсчет количества тромбоцитов в крови и определение их

агрегации с различными индукторами: аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, адреналин.

Состояние плазменного звена гемостаза оценивали рутинными стандартизированными тестами: время свертывания крови по Ли–Уайту (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена (Фг) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для подготовки проб и проведения лабораторных исследований состояния гемостаза использовались коагуло-агрегометры Солар-2110 и LA230-2 (НПО БИОЛА), гематологический анализатор «Cobas Micros - 18», электрофотометры КФК-2МЦ и КФК-3, термостат ТПС, микроскопы (бинокулярный и с цифровой фотокамерой для компьютерной визуализации изображения), гематологический счетчик, лабораторные клинические центрифуги ОПН-3 и ОПН-8, счетная камера Горяева.

Кровь для исследования биохимических и гемостазиологических показателей получали в объеме 10–20 мл из локтевой вены или подключичного катетера. Образцы крови для исследования основных показателей первичного и вторичного гемостаза переносили в стерильные вакутейнеры.

Для исследования показателей гемостаза использовалась плазма двух типов: обедненная и обогащенная тромбоцитами. Плазму, обогащенную тромбоцитами, получали центрифугированием цитратной крови в течение 5–10 мин при 1000–1500 об/мин (450–500g). Приготовление обедненной тромбоцитами плазмы проводилось посредством повторного центрифугирования смеси эритроцитов, полученной после отбора части обогащенной тромбоцитами плазмы в режиме 3000–4500 об/мин (1200–2000g) в течение 15–20 мин. Полученную плазму для дальнейших исследований отбирали в пластиковые пробирки.

Исследование биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени и почек (определение уровня мочевины,

креатинина, общего белка, активности АСТ, АЛТ, билирубина), проводилось рутинными унифицированными методами при поступлении больного в стационар и далее ежедневно (1–3 раза в сутки) в динамике заболевания до выписки из лечебного учреждения.

Приведенный комплекс лабораторных исследований выполнялся в соответствии с инструкциями российских специалистов (Санникова И.В., Малеев В.В. и др., 2009) и имевшими рекомендательный характер для врачей при обследовании больных с подозрением на КГЛ [38].

Инструментальный метод

По показаниям использовали инструментальные методы обследования, включающие электрокардиографию (ЭКГ), рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлялись гепатомегалия, в некоторых случаях — наличие свободной жидкости (при гемоперитонеуме); на ЭКГ: признаки ишемии миокарда (при обильных внутренних кровотечениях). Рентгенография органов грудной клетки определяла наличие горизонтального уровня жидкости или сгустков в полости плевры (при гемотораксе); на КТ головного мозга — наличие очагов кровоизлияния при кровоизлияниях в мозг. При наличии сопутствующих заболеваний для уточнения диагноза и дальнейшего ведения пациентов назначались консультации узких специалистов: консультация невролога — при присоединении явлений менингоэнцефалита, остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК); консультация анестезиолога-реаниматолога — при сердечно-сосудистой недостаточности, шоке; консультация кардиолога — при присоединении симптомов миокардита; консультация хирурга — при подозрении на перитонит, гемоторакс, гемоперитонеум; консультация гинеколога — при беременности, метроррагиях [22].

2. Эпидемиологический метод

В работе использованы описательно-оценочные (статистическое наблюдение, основанное на изучении отчетно-учетной документации), аналитические приемы эпидемиологического анализа, оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости.

Информация о лабораторно подтвержденных случаях КГЛ была получена из общедоступных источников, включая годовые отчеты Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга Республики Казахстан (ежегодные отчеты Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга Республики Казахстан. Ежегодные отчеты «Эпидемиологическая ситуация по инфекционным заболеваниям в Республике Казахстан» в 2012–2022 гг.), ежегодные отчеты Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга 2012–2022 гг.). Дополнительно эти данные были извлечены из научных публикаций, предоставляющих информацию об эпидемиологической ситуации, доступных через Google Scholar, Pubmed и Science Direct.

Расчет интенсивных показателей

Для оценки динамики и структуры эпидемического процесса по КГЛ среди различных категорий населения были использованы как интенсивные, так и экстенсивные показатели, рассчитанные по общепринятым эпидемиологическим формулам.

Заболеваемость (по терминологии ВОЗ — *incidence*) характеризует число впервые зарегистрированных случаев заболевания природно-очаговыми инфекциями за календарный год и отражает интенсивность эпидемического процесса. Показатель рассчитывался на 100 000 населения с учетом демографических данных [12]:

$$\text{Заболеваемость} = \frac{\text{количество случаев заболевания}}{\text{численность населения}} \times 100\,000.$$

Летальность выражает долю летальных исходов от числа заболевших КГЛ, впервые выявленных в текущем году, и позволяет оценить тяжесть клинических форм заболевания, а также эффективность лечебно-диагностической помощи. Показатель рассчитывался в процентах:

$$\text{Летальность} = \frac{\text{число умерших от болезни}}{\text{число заболевших данной болезнью}} \times 100\%.$$

Экстенсивные показатели использовались для анализа структуры эпидемического процесса, то есть для определения удельного веса отдельных составляющих в общем объеме изучаемого явления [12]:

$$\text{ЭП} = \frac{\text{часть явления}}{\text{явление в целом}} \times 100\%.$$

В ходе исследования проводился анализ распределения случаев КГЛ по административным районам, полу, возрасту, профессиональной принадлежности и клиническим формам заболевания. Территории ТО были ранжированы по уровню заболеваемости на основании среднегодовалых показателей.

Интенсивные показатели рассчитывались с использованием официальных демографических данных, предоставленных управлением статистики, с учетом численности населения по возрастным и половым категориям.

Кроме того, выполнено картографирование административных территорий Республики Казахстан по уровню заболеваемости населения, основанное на анализе среднегодовалых значений.

Оценка влияния климата на заболеваемость населения КГЛ проводилась с использованием данных портала The Climate Change Knowledge Portal (<https://climateknowledgeportal.worldbank.org/>). Этот ресурс был создан при участии Климатического исследовательского центра (CRU) и Университета Восточной Англии (UEA) [118]. Данные о заболеваемости КГЛ были получены из ежегодных отчетов Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга Республики Казахстан

«Эпидемиологическая ситуация по инфекционным заболеваниям в Республике Казахстан» за 2012–2022 гг.

3. Энтомологический метод

Сбор иксодовых клещей проводили с КРС и в открытых стациях. Клещей с КРС собирали в населенных пунктах, на фермах, пастбищах. Учеты проводили на постоянной (контрольной) группе КРС в количестве 10 голов с периодичностью один раз в семь дней в течение всего сезона активности клещей (с марта по ноябрь). Сборы иксодовых клещей проводили через каждые 8–12 км вдоль крупных автомобильных дорог в период пика численности клещей (с первой декады марта по первую декаду ноября) один раз в семь дней на расстоянии 30–200 м от автомобильных трасс. Иксодовые клещи были собраны в 76 биотопах. Численность клещей, собранных в открытых стациях, определяли с учетом числа особей, снятых с флага на 1 км маршрута. Использовали: индекс обилия (ИО) — среднее число особей данного вида паразита (клеща) (или группы видов), приходящееся на единицу учета; индекс доминирования (ИД) — процент особей паразитов (клещей) одного вида от суммы особей всех видов паразитов данной систематической группы, собранных либо с однотипных объектов, либо со всех объектов, где встречаются эти эктопаразиты. Определены индексы обилия, среднесуточные показатели за анализируемый период для всех видов клещей, снятых с КРС (контрольные группы животных) [12]. Проведено ранжирование среднесуточных показателей численности (ИО) иксодовых клещей, снятых с КРС и собранных в открытых стациях, с целью определения территорий потенциального риска по КГЛ.

4. Молекулярно-биологический метод

Полимеразно-цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) — данный метод позволяет выявлять вирусную РНК в течение первых дней заболевания, когда серологические методы не могут дать положительного результата, поскольку иммунный ответ в должной степени еще не

сформирован. Исследования клинического материала методом ОТ-ПЦР проводились в ПЦР-лаборатории особо опасных инфекций, устройство и режим работы которой отвечают требованиям, изложенным в приказе Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25.08.2022 № КР ДСМ-89 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические вещества». Использовали набор реагентов для выявления РНК ВККГЛ «АмплиСенс ССНФV-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Метод полногеномного секвенирования. Полногеномному секвенированию было подвергнуто 12 сывороток крови от больных КГЛ, диагноз у которых был подтвержден обнаружением специфических иммуноглобулинов типа М к вирусу. Изоляция вирусной РНК проводилась с использованием набора МАГНО-сорб (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия) из 300–500 мкл сыворотки, детекция РНК ВККГЛ — с набором «Амплисенс ССНФV-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия) методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene Q (Qiagen, Германия), реакция обратной транскрипции — с набором Reverta-L (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия), по инструкциям производителей. Ампликоны для секвенирования были получены с праймерами. Секвенирование S- и М-сегментов РНК вируса проведено на приборе ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием набора реагентов BigDye V3.1. Филогенетический анализ последовательностей РНК проводился в программе MEGA X. РНК вируса ККГЛ была выявлена в 10 образцах сыворотки из 12 исследованных.

5. Иммунологический метод

Для проведения ИФА использовали тест-системы «ВекторКрым-КГЛ-IgM» и «ВекторКрым-КГЛ-IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Получение проб и транспортировку биологического материала от людей (трупов) осуществляли в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25.08.2022 № КР ДСМ-89 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические вещества»».

Сыворотки крови людей для исследования подготавливали согласно методическим рекомендациям «Организация и проведение мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки на территории природных очагов России» [23].

Алгоритм лабораторного тестирования крови для подтверждения КГЛ

Лабораторное тестирование крови (сыворотки) на КГЛ проводилось по алгоритму: 1-й образец забирался при госпитализации и тестировался в ПЦР, ИФА Ag (в первые 5 дней болезни) и ИФА IgM1; 2-й образец забирался через пять дней после первого образца и тестировался в ПЦР, ИФА IgM2 и IgG1 (образцы на IgG забирались до введения иммунной плазмы для достоверной интерпретации результата); 3-й образец — через пять дней после второго образца и тестировался в ИФА IgM3 и ИФА IgG2. Окончательный диагноз КГЛ устанавливался при выявлении РНК в ПЦР или антигена ВККГЛ в ИФА, выявлении антител IgM, IgG методом ИФА либо выявлении антигена в патологоанатомическом материале иммуногистохимическим методом.

Образец крови больного в объеме 5–10 мл для постановки ИФА забирали из локтевой вены в стерильный вакутейнер. Сыворотка, отделенная от сгустка крови, переносилась одноразовой пастеровской пипеткой в отдельную пластиковую пробирку, хранилась в холодильнике при 2–8°C до постановки реакции. Транспортировка материала в лабораторию ООИ осуществлялась при температуре 4°C в термоконтейнере. Инактивация исследуемых сывороток происходила на водяной бане при температуре 56°C в течение 20 минут. Затем пробу разводили в 100 раз раствором фосфатно-солевого буфера pH 7,2–7,4 с добавлением 1% бычьего сывороточного альбумина и 0,05%

твина-20 (ФСБ-А-Т). Для учета результатов использовался спектрофотометр Мультискан.

6. Статистический метод

Учитывая широкий спектр поставленных задач, использованы различные статистические методы в зависимости от типа данных и структуры исследования. При обработке данных применялись методы современной статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет относительных величин, способы оценки достоверности разности полученных данных) [12].

Для характеристики количественных переменных использовались показатели описательной статистики: количество (n), среднее значение (M), стандартная ошибка средней (m). Результаты для исследуемых показателей были представлены в виде $M \pm m$. Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов использовался критерий Пирсона или Колмогорова–Смирнова.

Достоверность средних значений показателей, соответствующих нормальному закону распределения, определялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. В случае невыполнения закона нормального распределения вместо t-критерия Стьюдента использовался знаковый критерий Вилкоксона. При сравнении более двух независимых выборок применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA был выбран в качестве одного из статистических тестов.

Использовался также метод корреляционной связи. Он позволяет выявить корреляционную связь между количественными и категориальными показателями, описать ее направление, силу (тесноту), статистическую значимость. Критерием оценки связи является коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона или коэффициент ранговой корреляции r_s Спирмена [12].

Для таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 оценивалась значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количественных или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

где i — номер строки (от 1 до r); j — номер столбца (от 1 до c); O_{ij} — фактическое количество наблюдений в ячейке ij ; E_{ij} — ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Для многопольных таблиц в целях оценки силы взаимосвязи между номинальными/категориальными переменными применяли критерий V Крамера. Значения обоих критериев варьируют от 0 до 1. Данный критерий может быть рассчитан по формуле:

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n \times (r-1) \times (c-1)}}.$$

Интерпретировали полученные значения критериев V Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker [175] (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Интерпретация значений критерия V Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
$\leq 0,1$	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8–1,0	Очень сильная

Коэффициент сопряженности представляет собой меру оценки силы взаимосвязи, основанной на критерии χ^2 . Расчет коэффициента сопряженности был выполнен по формуле:

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2+n}},$$

где n — объем выборки, а χ^2 — значение критерия хи-квадрат. Коэффициенты сопряженности принимают значения от 0 (нет взаимосвязи) до значений, приближающихся к 1, но не достигающих ее (сильная взаимосвязь).

Также был использован метод регрессионного анализа, который позволяет оценить взаимосвязь между переменными и выявить тренды в динамике изучаемых показателей. Использовалась линейная регрессия для построения моделей изменения показателей с течением времени, а также для оценки цикличности. Статистическая значимость трендов и различий оценивалась с использованием коэффициента детерминации R^2 и теста на значимость $p < 0,05$.

Для прогнозирования риска летального исхода при КГЛ и разработки шкалы тяжести состояния использовалась бинарная логистическая регрессия. Оценка точности модели была проведена с использованием ROC-кривой, которая визуализирует способность модели классифицировать случаи в две категории. Площадь под ROC-кривой (AUC) является ключевым индикатором общей диагностической эффективности модели, где значение AUC, близкое к 1, свидетельствует о высокой точности прогноза.

Клинико-экономический анализ

Для экономической оценки эффективности терапии был использован анализ общей (полной) стоимости болезни — COI (cost of illnesses), определяемый по совокупности прямых — DC (direct costs) и непрямых — IC (indirect costs) затрат.

Для расчета полной стоимости КГЛ использовали формулу [8]:

$$COI=DC+IC.$$

Расчет полной стоимости КГЛ в каждой из групп выполнялся по формуле [161]:

$$COI=(COI_1+COI_2+COI_3 + \dots + COIn)/n,$$

где $COI_1, COI_2, COI_3 \dots COIn$ — показатели стоимости КГЛ каждого больного КГЛ; n — число пациентов в группе.

При определении прямых затрат учитывали расходы на пребывание пациента в стационаре по стоимости 1 койко/дня в городской больнице г. Шымкент, актуальной на 01.06.2019. Для этого из стоимости 1 койко-дня пребывания в инфекционном боксированном отделении (10 356 тенге) вычитали заложенную в эту сумму стоимость медикаментов (3534 тенге), умножали полученный результат (6822 тенге) на длительность стационарного лечения и суммировали с реальными затратами на лекарственные средства во время стационарного лечения в каждой из групп.

Под непрямыми затратами (IC) подразумевались расходы на оплату листов временной утраты трудоспособности работающим пациентам, основанные на средней заработной плате в г. Шымкент на 01.06.2019, равной 40 232,9 тенге. Для определения непрямых затрат в каждой группе использовалась формула:

$$IC=(IC_1+IC_2+IC_3 + \dots + ICn)/n,$$

где IC_1, IC_2, IC_3 — непрямые затраты по каждому пациенту; n — число больных в группе.

Принимая во внимание то, что анализу подвергались различные схемы, подразумевающие одни и те же конечные цели: добиться наиболее скорого выздоровления и не допустить развития осложнений, анализ по критерию СЕА позволил оценить как затраты на лечение, так и его эффективность.

При клинической оценке результатов терапии КГЛ в качестве параметра эффективности была взята длительность стационарного лечения выздоровевших больных.

Для каждой альтернативной схемы лечения КГЛ при проведении этого анализа рассчитывали соотношение «затраты — эффективность» по формуле:

$$CEA=(DC+IC)/Ef,$$

где CEA — соотношение «затраты – эффективность» (расходы на единицу эффективности); Ef — эффективность лечения. В нашем исследовании за эффективность была принята относительная величина, обратная сумме абсолютных чисел средней длительности пребывания в стационаре (дни) и частоты летальных исходов (%) в каждой группе. Наиболее эффективным является терапия с наименьшим показателем CEA.

Статистическая обработка материала производилась с помощью программной системы SPSS 23.0 for Windows. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

ГЛАВА III. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА

3.1. Климато-географическая характеристика южных регионов Казахстана: Шымкент и Туркестанская область

Город Шымкент и ТО расположены на юге Казахстана, в восточной части Туранской низменности и западных отрогов Тянь-Шаня. Шымкент является городом республиканского значения и не входит в состав ТО, площадь Шымкента составляет 1170 км². ТО граничит с Кызылординской, Жамбылской и Алматинской областями, а также с Узбекистаном. На территории области расположены пустыни Бетпак-Дала и Голодная степь, хребты Каратау и Угамский (рисунки 3.1 и 3.2).



Рисунок 3.1. Географическая карта Казахстана (стрелкой отмечено расположение ТО) [7]

Границы Туркестанской области

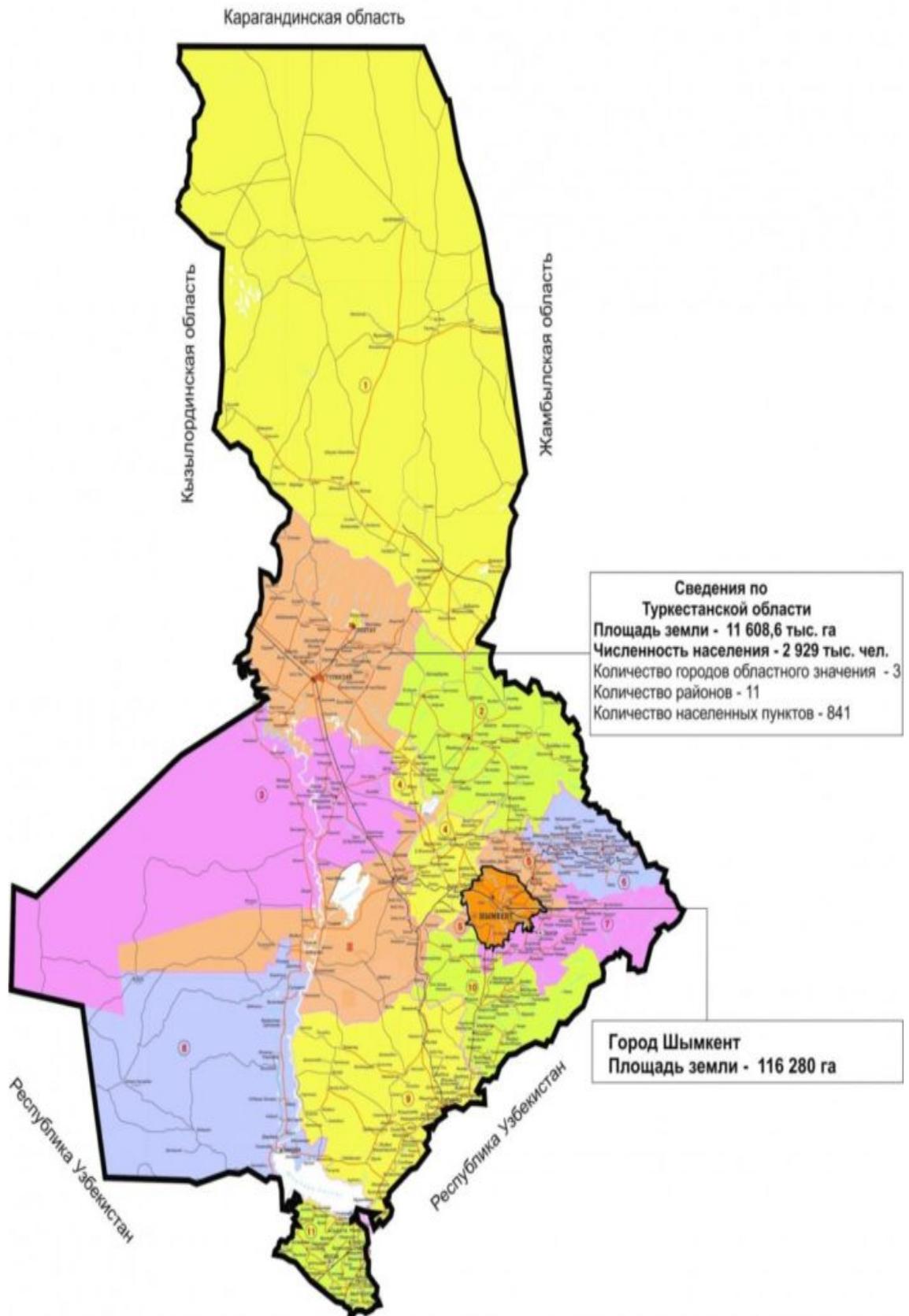


Рисунок 3.2. Карта ТО и г. Шымкента [7]

ТО характеризуется резко континентальным климатом. Здесь холодные, короткие зимы и долгие, жаркие лета. Средняя температура января колеблется от -12°C на севере до -4°C на юге, а в июле средняя температура составляет $+30-35^{\circ}\text{C}$. Основные реки региона — Сырдарья и Чу, для водоснабжения построены несколько водохранилищ (Шардара, Боген, Кенсей-Коскорган, Капшагай, Коксарай). Обилие солнечного света и плодородные почвы способствуют развитию сельского хозяйства [32].

По данным переписи населения 2020 г., в ТО проживает более 4,3 млн человек. Большая часть населения проживает в сельской местности. Население города Шымкент составляет около 1 млн человек. Шымкент — один из крупнейших городов Казахстана и важный промышленный и экономический центр региона [15].

Экономика региона гармонично сочетает развитый индустриально-промышленный комплекс и один из самых развитых в Казахстане аграрных секторов. Ведущие отрасли включают сельское хозяйство, в особенности орошаемое земледелие и пастбищное овцеводство, а также добывающую и обрабатывающую промышленность. ТО является крупнейшим производителем сельскохозяйственной продукции в Казахстане [32].

Южные регионы Казахстана, включая Шымкент и ТО, имеют уникальные природно-климатические условия, которые способствуют распространению зоонозных и клещевых инфекций. Основными факторами, способствующими этому, являются:

- резко континентальный климат с долгим жарким летом и короткой мягкой зимой способствует активности клещей и других переносчиков инфекций. В таких условиях клещи могут выживать и размножаться в течение всего теплого сезона;
- природный ландшафт региона включает степи, полупустыни и горные массивы, что создает разнообразные экосистемы, благоприятные для обитания диких животных, которые могут быть резервуарами зоонозных инфекций;

- наличие крупных рек (Сырдарья и Чу) и водохранилищ способствует созданию влажных мест обитания, где клещи могут активно размножаться;
- основные виды экономической деятельности в регионе — сельское хозяйство и животноводство. Близкий контакт людей с сельскохозяйственными животными увеличивает риск передачи зоонозных инфекций;
- пастбищное овцеводство и другие формы животноводства способствуют распространению клещей, так как животные являются их основными хозяевами.

Исторически сложившиеся миграционные потоки и торговые пути через Южный Казахстан способствовали завозу различных инфекционных агентов и их распространению среди местного населения. Южные регионы Казахстана, включая Шымкент и ТО, подвержены распространению инфекционных заболеваний, в том числе зоонозных. Высокая плотность населения и активное животноводство способствуют риску распространения этих инфекций. Поэтому в регионе ведется постоянный мониторинг эпидемиологической обстановки и проводятся профилактические мероприятия [36].

В связи с изменением климата и по другим причинам в последнее время ситуация изменилась. В 1980–1990 гг. увеличилось количество случаев заболевания людей КГЛ на территории ТО, Кызылординской и Жамбылской областей, с 2000 г. начали выявляться заболевания людей геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Западно-Казахстанской области, а с 2016 г. и по настоящее время в ТО значительно осложнилась эпидемическая ситуация по зоонозному кожному лейшманиозу, со вспышкой заболевания на юге Республики Казахстан столкнулись впервые, хотя единичные случаи регистрировались регулярно и ранее. Масштабные противолейшманиозные работы не проводились с начала 1990-х гг., поэтому возникли некоторые

проблемы с проведением противоэпидемических и профилактических мероприятий [37].

В Казахстане существуют автономные антропоургические и автономные природные очаги КГЛ, обусловленные *H. asiaticum*, расположенные в ТО, Кызылординской и Жамбылской областях. Очаги болезни приурочены преимущественно к полупустынным, степным, лесостепным и припойменным ландшафтам, с теплым климатом и показателем увлажнения 0,35–0,05. Как правило, такие территории непригодны к распашке и используются в качестве экстенсивных выпасов, часто с большой пастбищной нагрузкой скота, который является прокормителем взрослых стадий иксодовых клещей рода *Hyalomma*. В последнее десятилетие наибольшее количество случаев заболевания КГЛ регистрируется на территории ТО.

Проведенный анализ данных по заболеваемости людей и зараженности клещей ВККГЛ за последние годы показал признаки возникновения новых очаговых территорий. В пользу данного утверждения говорит тот факт, что на сегодняшний день случаи заболевания КГЛ в ТО регистрируются во всех без исключения районах. До недавнего времени районом, считавшимся «благополучным» по КГЛ, являлся Тулкубасский, однако в 2017 г. был зарегистрирован 1 случай заболевания. В условиях сохраняющегося эпидемического неблагополучия по КГЛ на юге Казахстана и высокой вероятности регистрации новых случаев вирусных инфекций среди населения продолжают оставаться актуальными вопросы углубленного изучения природных очагов этих заболеваний [25].

Для предотвращения распространения зоонозных и клещевых инфекций в Южном Казахстане применяются следующие меры:

- регулярные ветеринарные осмотры и вакцинация животных;
- контроль за передвижением животных и соблюдением санитарных норм на пастбищах;

- применение акарицидных препаратов для обработки домашних и сельскохозяйственных животных, чтобы снизить риск присасывания клещей и передачу инфекции людям;
- регулярная акарицидная обработка пастбищ, парков, скверов и других территорий, где возможен контакт людей и животных с клещами;
- использование специализированных химических средств для уничтожения клещей на территориях, где это безопасно и эффективно;
- проведение образовательных программ для населения о рисках и способах профилактики зоонозных заболеваний. Регулярное проведение информационных кампаний для населения, особенно в сельских районах, о мерах профилактики клещевых инфекций, включая использование защитной одежды, репеллентов и своевременное обращение за медицинской помощью при присасывании клеща;
- обучение сельскохозяйственных работников и пастухов правильному обращению с животными и защите от присасывания клещей;
- использование репеллентов и других средств защиты от присасывания клещей для сельскохозяйственных работников и туристов;
- введение карантинных зон в районах с высоким риском распространения инфекций;
- создание и поддержание эпидемиологических карт регионов с указанием мест, где были зарегистрированы случаи клещевых инфекций;
- регулярный мониторинг численности и активности клещей в природных и антропогенных очагах;
- ограничение доступа к пастбищам и другим местам с высокой численностью клещей в периоды их наибольшей активности;
- обеспечение доступности медицинской помощи для всех категорий населения, особенно в сельских районах;

- обучение медицинского персонала раннему распознаванию симптомов клещевых инфекций и их правильному лечению.

Вышеназванные меры помогают существенно снизить заболеваемость и предотвратить распространение клещевых инфекций в регионе.

Таким образом, борьба с клещевыми инфекциями в южных регионах Казахстана требует комплексного подхода, включающего профилактические, противоэпидемические, акарицидные и лечебные мероприятия. Сотрудничество между медицинскими, ветеринарными и санитарными службами, а также информирование и обучение населения являются ключевыми факторами в снижении риска распространения этих заболеваний.

3.2. Динамика уровня и структуры заболеваемости населения Крымской геморрагической лихорадкой на территории Казахстана

Основной эпидемиологической особенностью КГЛ является сильно выраженная природная очаговость. Причиной существования природного очага КГЛ является функционирование паразитарной системы, которую образуют возбудитель КГЛ, переносчик (иксодовый клещ) и организмы теплокровных животных (диких и домашних). Эта паразитарная система относится к сложным трехчленным системам, где возбудитель передается через переносчика к теплокровному животному без присутствия вируса во внешней среде. Важно отметить, что заражение человека не оказывает влияния на функционирование паразитарной системы КГЛ в природном очаге. Это является биологическим тупиком для естественной циркуляции вируса [31].

На территории юга Казахстана существует природный очаг КГЛ, где основным переносчиком и резервуаром вируса служат иксодовые клещи рода *Hyalomma*. Ареал распространения ВККГЛ практически совпадает с ареалом обитания основного резервуара и переносчика вируса — клещей рода *Hyalomma* и охватывает обширную территорию юга Казахстана.

Природно-очаговая по КГЛ территория в Казахстане приурочена к степным, полупустынным ландшафтам юга Казахстана. Внутригодовая динамика при КГЛ характеризуется весенне-летней сезонностью. Первые эпизоды заболевания регистрируются в марте, пик заболеваемости отмечается в июле, что связано с периодом активного нападения клещей. Последние случаи регистрируются в ноябре.

Заболеваемость КГЛ совокупного населения Казахстана за 1980–2023 гг. колебалась от $0,010 \pm 0,002$ случая на 100 тыс. населения (1980 г.) до $0,5 \pm 0,2$ в 1989 г. (рисунок 3.3). Среднемноголетний показатель за этот период составил $0,130 \pm 0,017$ случая на 100 тыс. В течение 1980–2023 гг. прослеживается цикличность с периодами подъема заболеваемости каждые 4–6 лет (в 1989, 1995, 1999, 2003, 2007, 2012, 2017 и 2023 гг.), что обусловлено биологическими колебаниями численности клещей — резервуаров и переносчиков ВККГЛ. Выявлено достоверное различие теоретических показателей прямолинейной тенденции ($y=0,0022 \times x+0,0827$) заболеваемости КГЛ за 1980–2023 гг., отмечается многолетняя тенденция к незначительному росту заболеваемости ($R^2=0,065$), $T_{\text{прироста}}=6,5\%$, что, тем не менее, может быть связано не столько с истинным ее ростом, сколько с улучшением возможностей и качества лабораторной диагностики (рисунок 3.3).

Характерной особенностью КГЛ, как и любой природно-очаговой инфекции, является связь ее с определенными ландшафтами, где обеспечивается необходимый комплекс условий для циркуляции возбудителя. Очаги этой болезни приурочены прежде всего к полупустынным, степным типам ландшафтов с теплым климатом. Эпидемический процесс проявляется в виде спорадической заболеваемости и эпидемических вспышек.

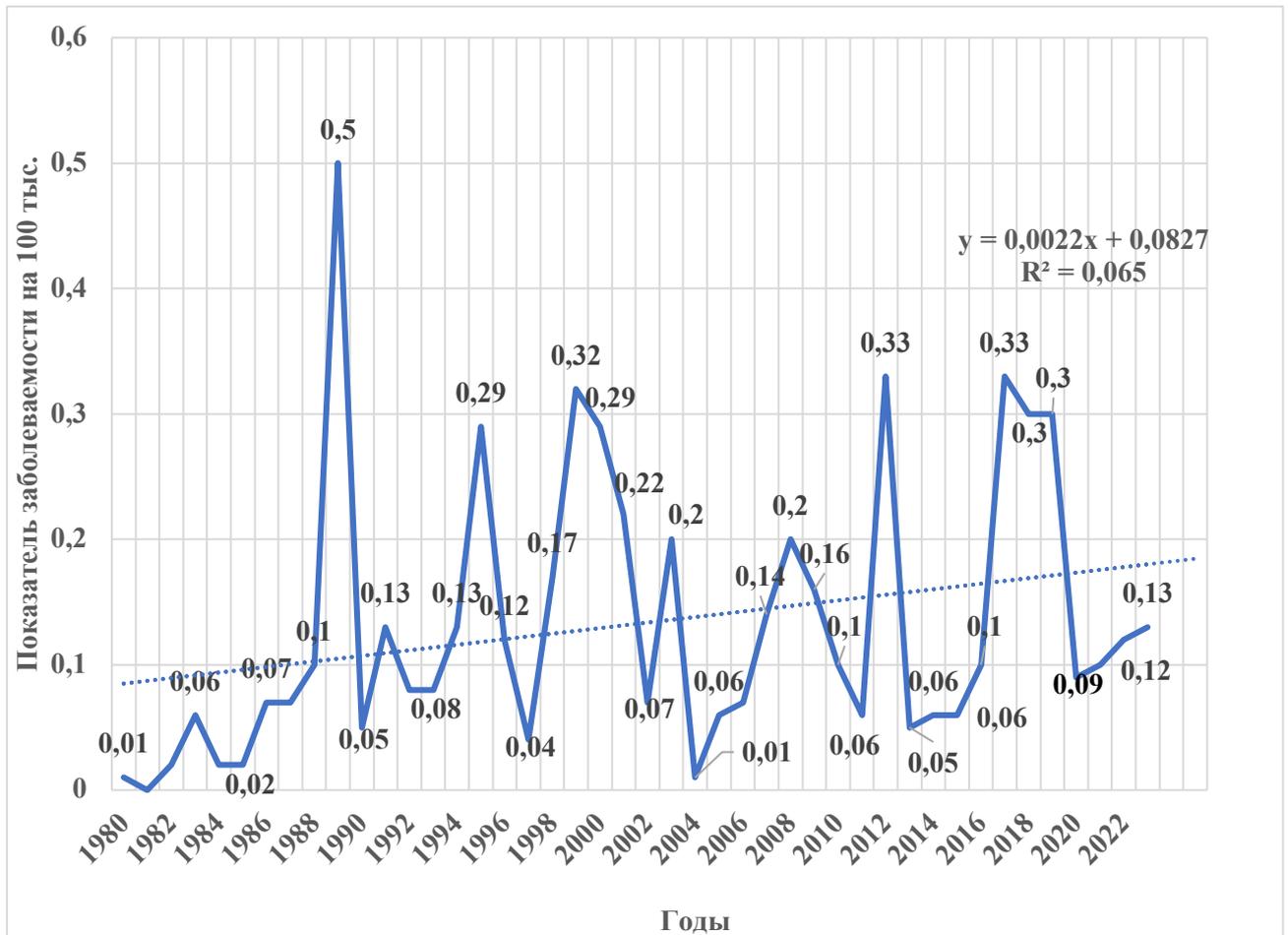


Рисунок 3.3. Заболеваемость КГЛ в Казахстане в 1980–2023 гг.

ТО и Шымкент являются одними из 3 эндемичных по КГЛ в Казахстане регионов, наряду с Жамбыльской и Кызылординской областями, которые соответствуют вышеуказанным типам ландшафтов.

Среднегодовой показатель заболеваемости КГЛ в ТО и Шымкенте за период с 2011 по 2023 гг. в 2,67 раза превышал заболеваемость в целом по Казахстану ($p < 0,01$) (таблица 3.1). Из 3 эндемичных по КГЛ уровень заболеваемости КГЛ в ТО и Шымкенте соответствовал таковому в Жамбыльской области (0,3 на 100 тыс. населения), превышая уровень заболеваемости в Кызылординской области в 2 раза ($p < 0,01$) (рисунок 3.4, таблица 3.1). Следует отметить, что в Жамбыльской области и ТО преобладал полустепной тип ландшафта, а в Кызылординской — полупустынный. Жаркий и сухой климат полупустыни создает менее комфортные условия для развития клещей, по сравнению с полустепным, более влажным. Кроме этого,

преобладающий полустепной тип ландшафта в Жамбыльской области и ТО создает условия для использования клещами сельскохозяйственных животных в качестве прокормителей.

Во внутригодовой заболеваемости наибольшее количество зарегистрированных случаев приходилось на июль (35,1%), июнь (22,3%) и август (13,8%), что связано с увеличением числа контактов с клещами, обусловленными как природными факторами, так и активностями человека в этот период (рисунок 3.5). Более высокая плотность клещей увеличивает вероятность контакта человека с ними. Летом также активизируются сельскохозяйственные работы, которые могут повысить риск заражения КГЛ.

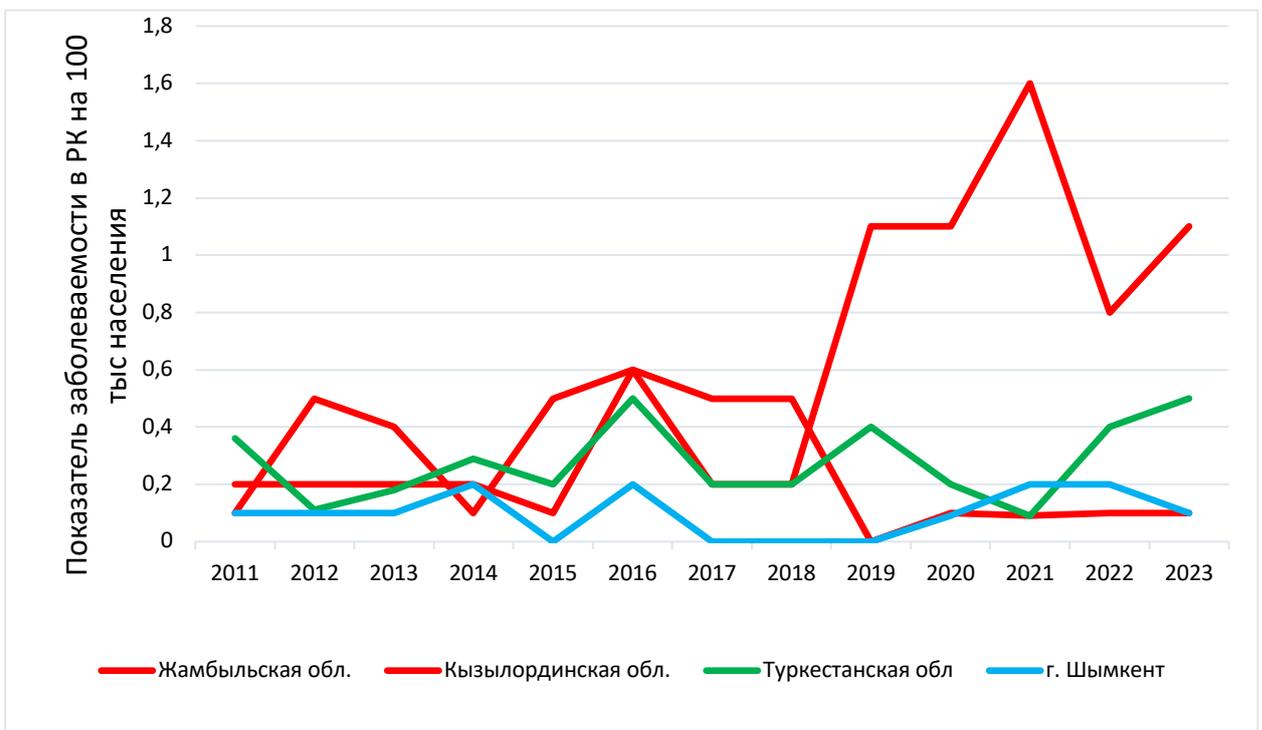


Рисунок 3.4. Заболеваемость КГЛ на эндемичных территориях Республики Казахстан за 2011–2023 гг. (на 100 тыс. населения)

Таблица 3.1

Заболееваемость КГЛ в Казахстане в 2011–2023 гг. (в абс. числах и на 100 тыс. населения)

Территория	Показатель	Год													Абсолютное число больных	Среднемого- летний показатель на 100 тыс. населения
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
ТО	Абсолютное число больных	10	3	5	8	6	15	8	5	9	5	4	12	13	103	
	Показатель на 100 тыс. населения	0,36	0,11	0,18	0,29	0,21	0,54	0,28	0,26	0,4	0,2	0,19	0,59	0,63		0,32
Республика Казахстан	Абсолютное число больных	14	11	11	12	12	27	16	18	18	17	19	41	40	208	
	Показатель на 100 тыс. населения	0,06	0,07	0,09	0,16	0,06	0,1	0,33	0,3	0,3	0,2	0,1	0,21	0,20		0,12

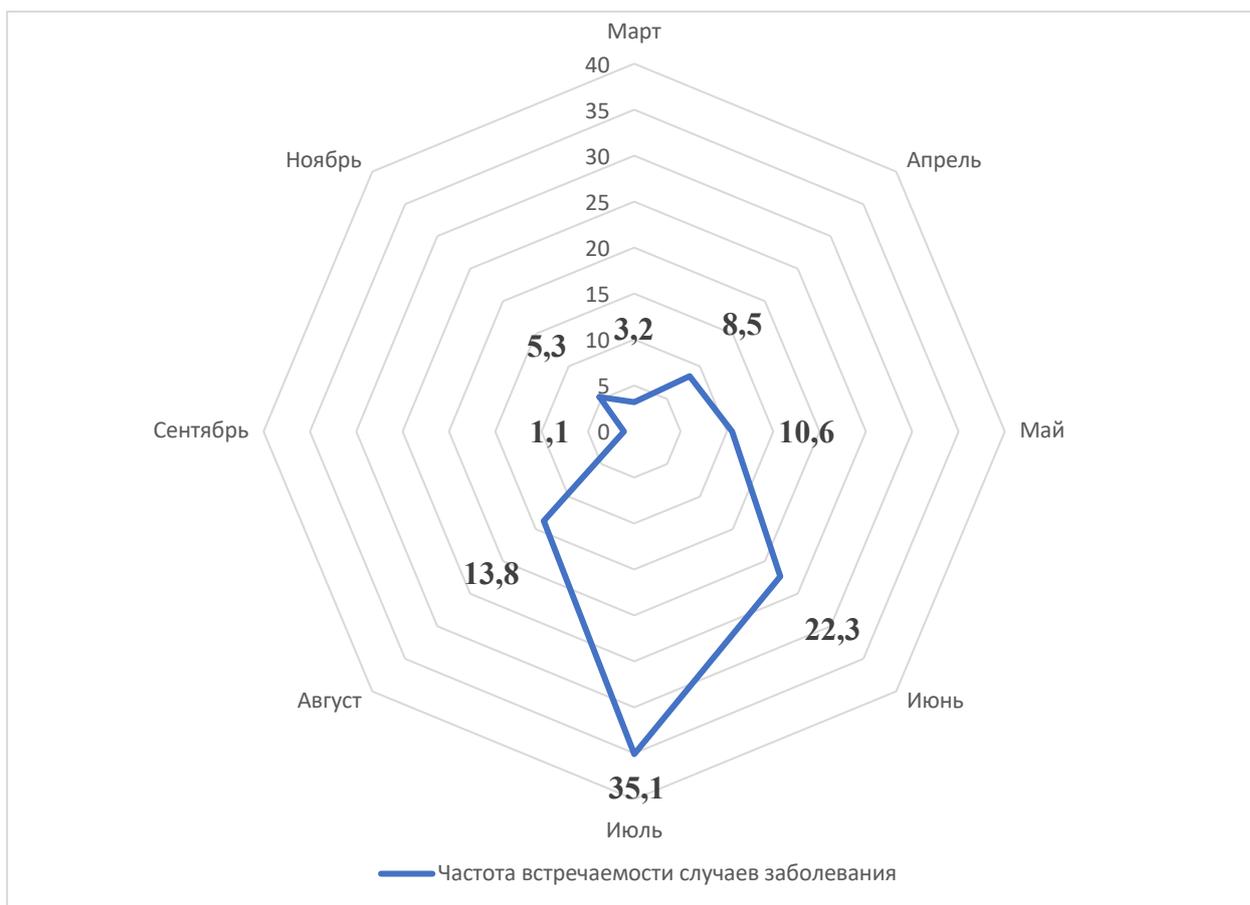


Рисунок 3.5. Внутригодичная заболеваемость на территории Республики Казахстан с 2011 по 2023 гг.

Один из ключевых показателей в области эпидемиологии — обращаемость (количество посещений населения медицинских учреждений из-за присасывания иксодовых клещей). Эти данные отражают как эпидемиологическую, так и энтомологическую обстановку, поскольку они позволяют судить о начале и окончании сезона активности природного очага, периодах повышенной численности клещей, пространственном распределении переносчиков на определенной территории, уровне контакта населения с клещами и эффективности профилактических мероприятий.

За 13 лет (2011–2023 гг.) на территории ТО и Шымкента было зарегистрировано 50 671 человек, пострадавших от присасывания клещей, из которых на ТО приходится 37 894 человек. Районы с максимальной обращаемостью во все годы: Байдибекский (максимум — 703,3 на 100 тыс. населения в 2011 г.), Ордабасинский (максимум — 578,5 на 100 тыс. населения

в 2019 г.), Сузакский (максимум — 398,0 на 100 тыс. населения в 2019 г.), Сайрамский (максимум — 360,9 на 100 тыс. населения в 2011 г.), что, вероятно, связано с более развитым пастбищным животноводством в этих районах (таблица 3.2). Тем не менее за исследуемый период в ТО отмечалась тенденция к снижению обращаемости населения по поводу присасывания клещей ($y = -14,445x + 244,3$) со среднегодовым $T_{\text{прироста}} = -7,17\%$. В Шымкенте за тот же период наблюдалась практически аналогичная тенденция ($y = -14,746x + 223,91$) обращаемости со среднегодовым $T_{\text{прироста}} = -7,87\%$ (рисунок 3.6).

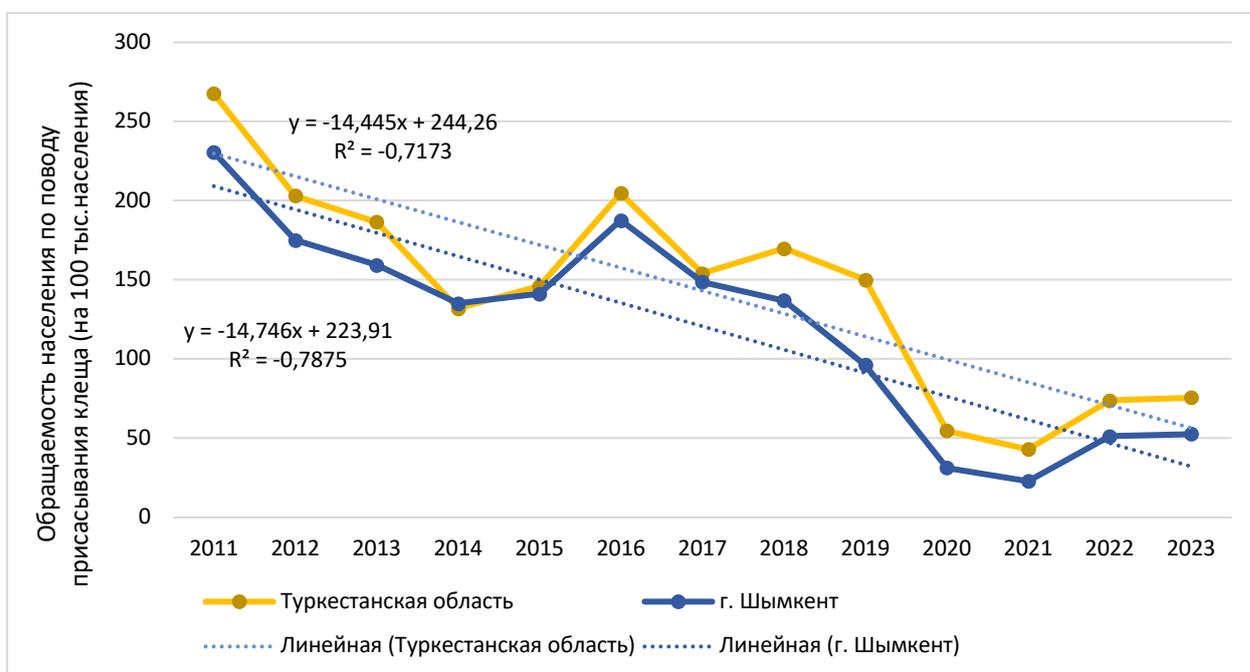


Рисунок 3.6. Динамика обращений за медицинской помощью по поводу присасывания клещей на территориях ТО и Шымкента в 2011–2023 гг.

Таблица 3.2.

Динамика обращаемости за медицинской помощью по поводу присасывании клещей в 2011–2023 гг. на 100 тыс. населения

Район, город	Год												
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Арысский	290,5	148,2	115,9	96,1	74,0	112,4	179,4	140,3	165,6	60,2	48,1	93,9	99,6
Байдибекский	703,3	531,5	493,6	255,0	166,1	164,6	152,1	142,7	248,0	90,4	75,4	139,7	168,3
Казгуртский	290,1	200,0	178,8	203,2	238,0	236,7	200,1	160,0	163,8	59,5	47,9	83,0	82,5
Мактаральский	149,1	117,2	109,6	76,1	76,9	85,0	74,2	217,4	93,1	34,9	29,2	54,1	60,8
Жетисайский	–	–	–	–	–	–	–	–	73,9	24,7	20,1	39,8	40,5
Ордабасинский	522,6	427,3	397,5	306,5	373,0	607,2	392,3	373,3	578,5	209,6	166,8	228,8	222,9
Отырарский	603,6	430,0	389,3	254,7	338,6	611,9	384,6	280,3	331,6	123,9	101,4	172,3	193,8
Сайрамский	360,9	323,0	307,8	100,1	171,3	244,2	190,3	254,4	126,9	47,3	37,0	57,2	56,5
Сарыагашский	134,7	100,3	91,4	70,8	58,9	108,4	63,2	130,9	44,0	15,7	11,3	28,9	28,4
Келесский	–	–	–	–	–	–	–	–	61,8	19,6	16,0	37,8	45,4
Сузакский	398,0	227,0	186,4	137,1	102,0	235,0	204,1	141,8	110,5	38,6	30,2	80,3	90,2
Толемисский	251,9	177,3	159,7	75,0	98,8	118,1	89,3	134,5	102,7	35,2	26,5	56,5	61,5
Тюлькибасский	180,8	88,5	67,5	61,0	38,5	46,2	64,9	71,9	50,3	18,6	13,2	42,2	50,7
Шардаринский	274,9	156,1	128,5	164,1	156,1	165,1	112,8	86,4	61,4	22,8	21,4	56,2	60,2
Кентауский	296,4	185,7	158,9	119,1	126,5	225,1	164,9	92,4	152,0	56,5	44,8	139,3	150,3
Туркестан	276,2	233,8	221,2	205,4	248,5	351,5	233,2	475,4	239,7	88,4	63,4	93,0	77,6
ТО	267,6	203,0	186,5	131,9	146,0	204,6	154,0	169,9	150,1	54,7	43,0	73,9	75,7
г. ШЫМКЕНТ	230,6	175,0	159,4	135,2	141,1	187,6	148,7	136,9	96,2	31,4	22,9	51,2	52,8

В целом за анализируемый период показатель обращаемости лиц по поводу присасывания иксодовых клещей в ТО снизился в 3,4 раза ($p < 0,01$), в Шымкенте — в 2,3 раза ($p < 0,05$). Данную тенденцию можно объяснить результатом усиления мер профилактики КГЛ, что будет показано в главе X.

С 2011 по 2023 г. обращаемость населения по поводу присасывания клещей в ТО можно разделить условно на 3 периода. До пандемии COVID-19 она варьировала от максимума в 2011 г. (267,6 обращения на 100 тыс. населения) до минимума в 2019 г. — 151,1 обращения на 100 тыс. населения. В 2020–2021 гг., пришедшиеся на годы пандемии COVID-19, она была минимальной — 54,7 и 43,0 обращений на 100 тыс. населения соответственно (рисунок 3.6), что связано с противоэпидемическими или ограничительными мероприятиями. Начиная с 2022 г. ежегодная обращаемость стала расти — 73,9 и 75,7 обращения на 100 тыс. населения соответственно, но, тем не менее, не достигла минимума допандемийного уровня 2019 г. Следует отметить, в последние 10 лет начали расти объемы акарицидных обработок местности, а также активизировалась санитарно-просветительная работа среди населения (подробнее см. главу X, разделы 10.2 и 10.3).

В разрезе территориального распределения обращаемость населения по поводу присасывания клещей преобладают районы: Ордабасы — 369,7 на 100 тыс. населения, Отырар — 324,3, Байдибек — 256,2 (рисунок 3.7), что свидетельствует о неравномерном территориальном распределении активности клещей, обусловленном как особенностями ландшафта и уклада деятельности населения, и может отражать активность профилактических мероприятий.

Подтвержденные случаи КГЛ в 2011–2023 гг. были зарегистрированы в 12 (80%) районах ТО. За указанный период среднегодовые показатели заболеваемости населения широко варьировали в пределах территории области: от единичных случаев до 10,7 на 100 тыс. населения в Отыраре, 6,3 — в Шардаре и 4,7 — в г. Туркестан. Эти сведения указывают на различную степень интенсивности эпидемического процесса КГЛ в природных биотопах,

и подтверждают приуроченность природных очагов КГЛ к определенным территориям и расширению нозоареала. Не регистрировались в последние годы случаи заболевания в 3 районах области: Толеби, Тулкибас, Сузак (рисунок 3.8).

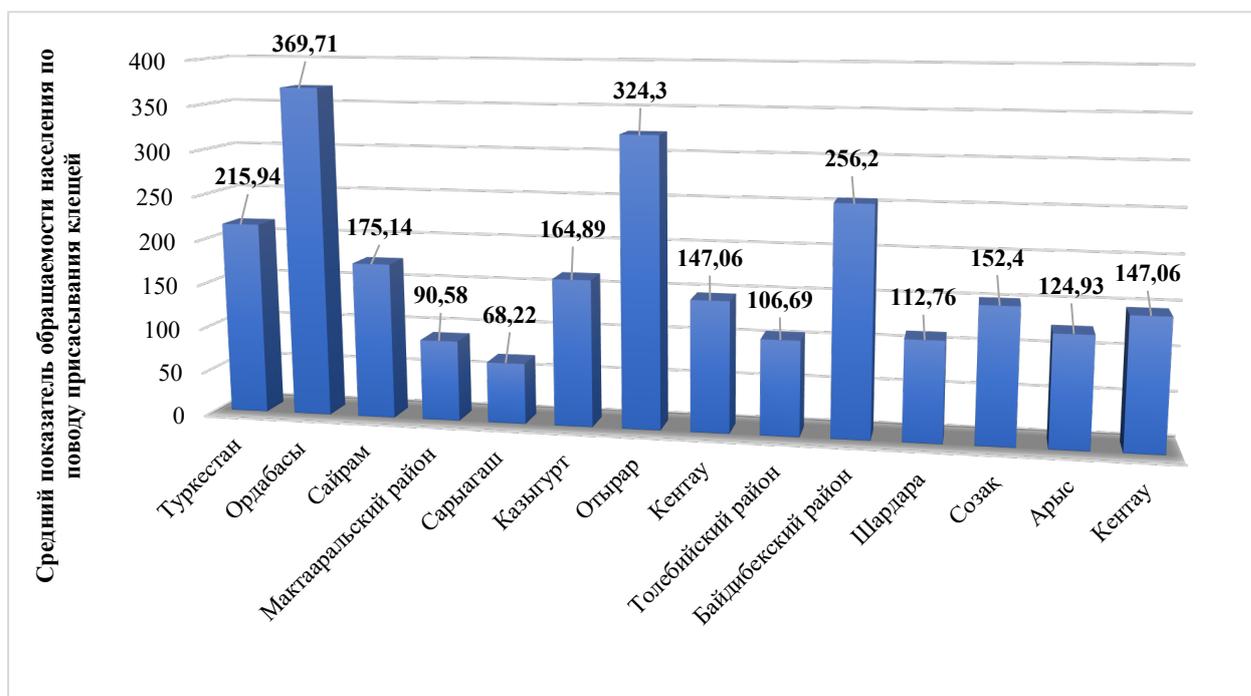


Рисунок 3.7. Средняя обращаемость населения по поводу присасывания клещей по территориальному распределению в ТО за 2011–2023 гг.

Был проведен анализ динамики заболеваемости населения КГЛ, учитывающий лабораторно подтвержденные случаи, общее количество исследованных образцов и количество положительных проб клещей на территории ТО в период с 2009 по 2021 г. При увеличении количества положительных образцов клещей отмечался подъем случаев КГЛ у людей, а при уменьшении количества положительных образцов у клещей следовало уменьшение случаев КГЛ. При увеличении числа инфицированных клещей отмечался рост заболеваемости КГЛ (рисунки 3.9, 3.10). Однако в 2018 г. отмечен рост инфицированности клещей на территории, не сопровождавшийся ростом обращаемости по поводу присасывания клещей и заболеваемости населения, что может быть связано со значительным ростом

площади территории, на которой была проведена акарицидная обработка в 2017 и 2018 гг. (подробнее см. главу X, раздел 10.2). Корреляционная связь между заболеваемостью КГЛ и инфицированностью клещей за изучаемый период оказалась средней ($r=0,42$), но статистически незначимой ($p=0,12$).

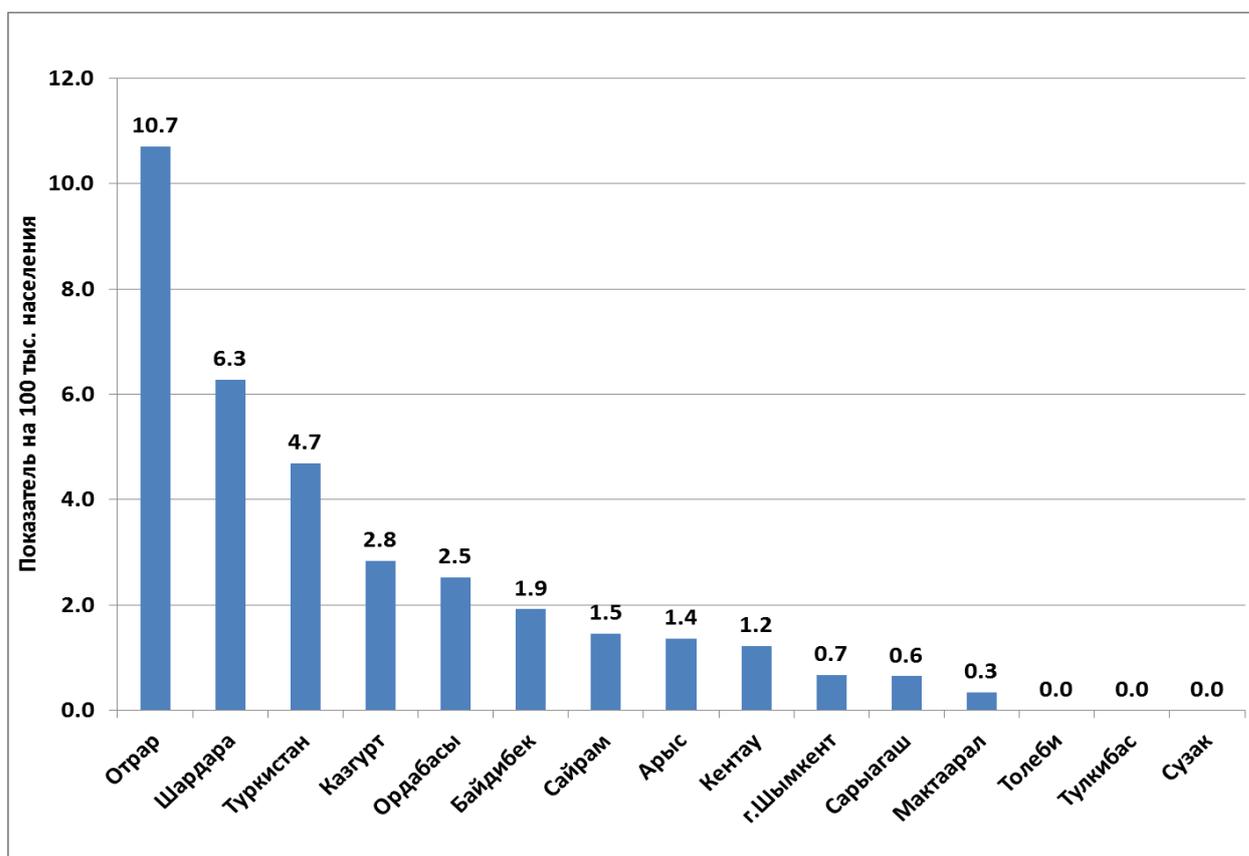


Рисунок 3.8. Суммарный показатель заболеваемости подтвержденными случаями КГЛ за 2011–2023 гг. в различных районах ТО

Изучение динамики заболеваемости населения КГЛ на территории Республики Казахстан является ключевым аспектом понимания эпидемиологической ситуации и принятия эффективных мер по профилактике и контролю данного заболевания. Динамика заболеваемости отражает изменения в количестве зарегистрированных случаев заболевания за определенные периоды и может свидетельствовать о влиянии различных факторов, как биологических, так и социальных, на распространение КГЛ. Анализ динамики заболеваемости позволяет выделить периоды повышенной активности вируса, определить сезонные колебания и выявить возможные

вспышки заболевания. Однако для полноценного понимания причин этих изменений и разработки эффективных мер профилактики необходимо учитывать группы населения, наиболее подверженные риску заражения, а также основные факторы риска, влияющие на распространение КГЛ.

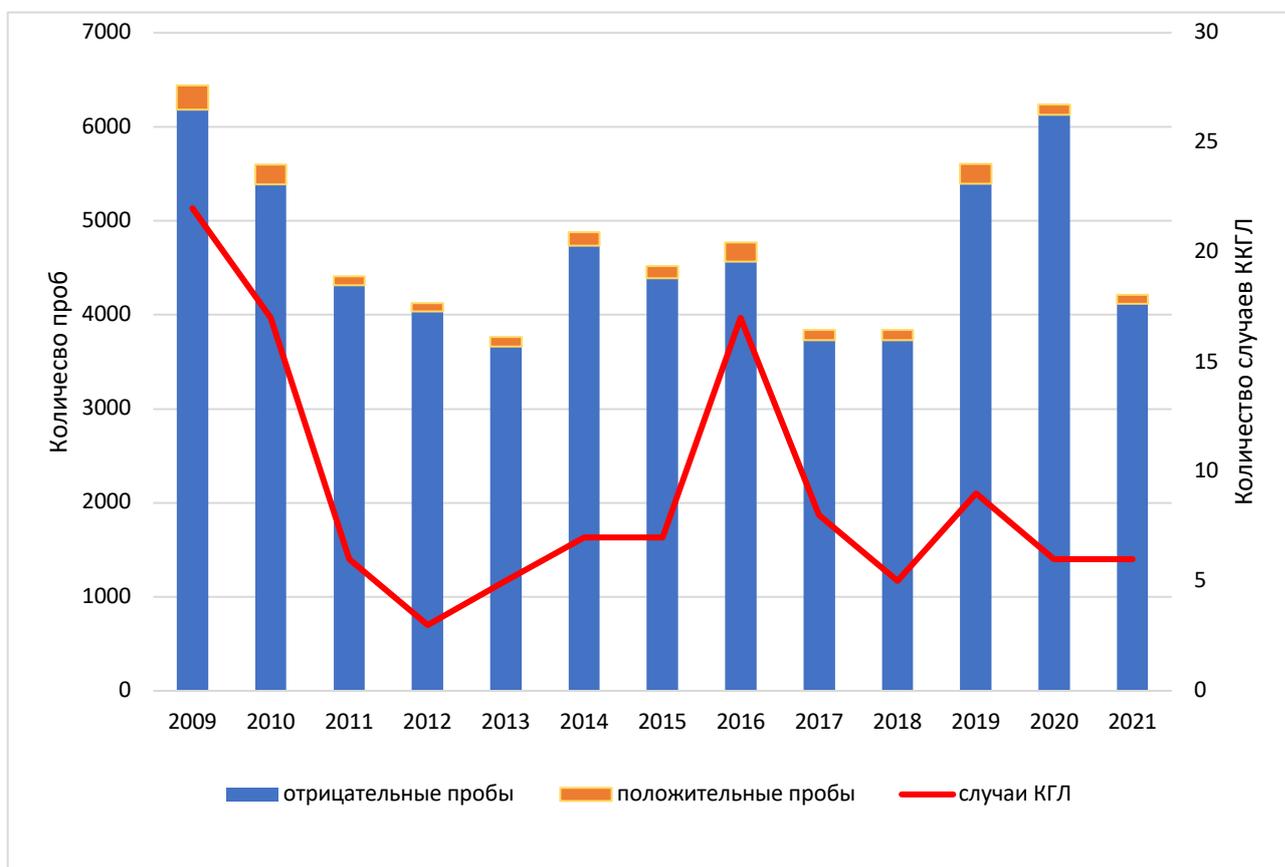


Рисунок 3.9. Динамика заболеваемости населения КГЛ (лабораторно подтвержденные случаи), общее количество исследованных проб и количество положительных проб на территории ТО с 2009 по 2021 г.

Факторы риска могут быть разделены на несколько категорий: экологические, социальные и поведенческие. К экологическим факторам относятся климатические условия, способствующие размножению и активности переносчиков вируса (клещей), а также наличие природных очагов заболевания. Социальные факторы включают уровень медицинского обслуживания, санитарно-гигиенические условия и плотность населения в эндемичных районах. Поведенческие факторы охватывают действия и

привычки людей, такие как использование средств индивидуальной защиты при работе на природе и своевременное обращение за медицинской помощью при появлении симптомов заболевания.



Рисунок 3.10. Многолетняя динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей (на 100 тыс. населения), заболеваемостью населения КГЛ (на 100 тыс. населения) и индекс инфицированности клещей на территории ТО и Шымкента.

Группы населения, подверженные риску заражения КГЛ, могут включать сельскохозяйственных работников, людей, проживающих в эндемичных районах, и тех, кто имеет непосредственный контакт с животными и природными очагами вируса. Исследования показывают, что определенные профессиональные группы и возрастные категории могут иметь более высокий риск инфицирования в связи с особенностями их деятельности и поведения. Таким образом, понимание динамики заболеваемости и учет групп населения и факторов риска позволяют разрабатывать комплексные меры профилактики и контроля КГЛ.

3.3. Факторы риска инфицирования Крымской геморрагической лихорадкой среди различных групп населения в Казахстане

Анализ случаев заболевания КГЛ выявил различия в возрастных группах (рисунок 3.11). Наибольший удельный вес занимают группы населения в возрасте 18–30 (41,5%) и 31–40 (22,3%) лет. Этот факт можно объяснить более частым контактом населения этих возрастных категорий с природными очагами КГЛ.

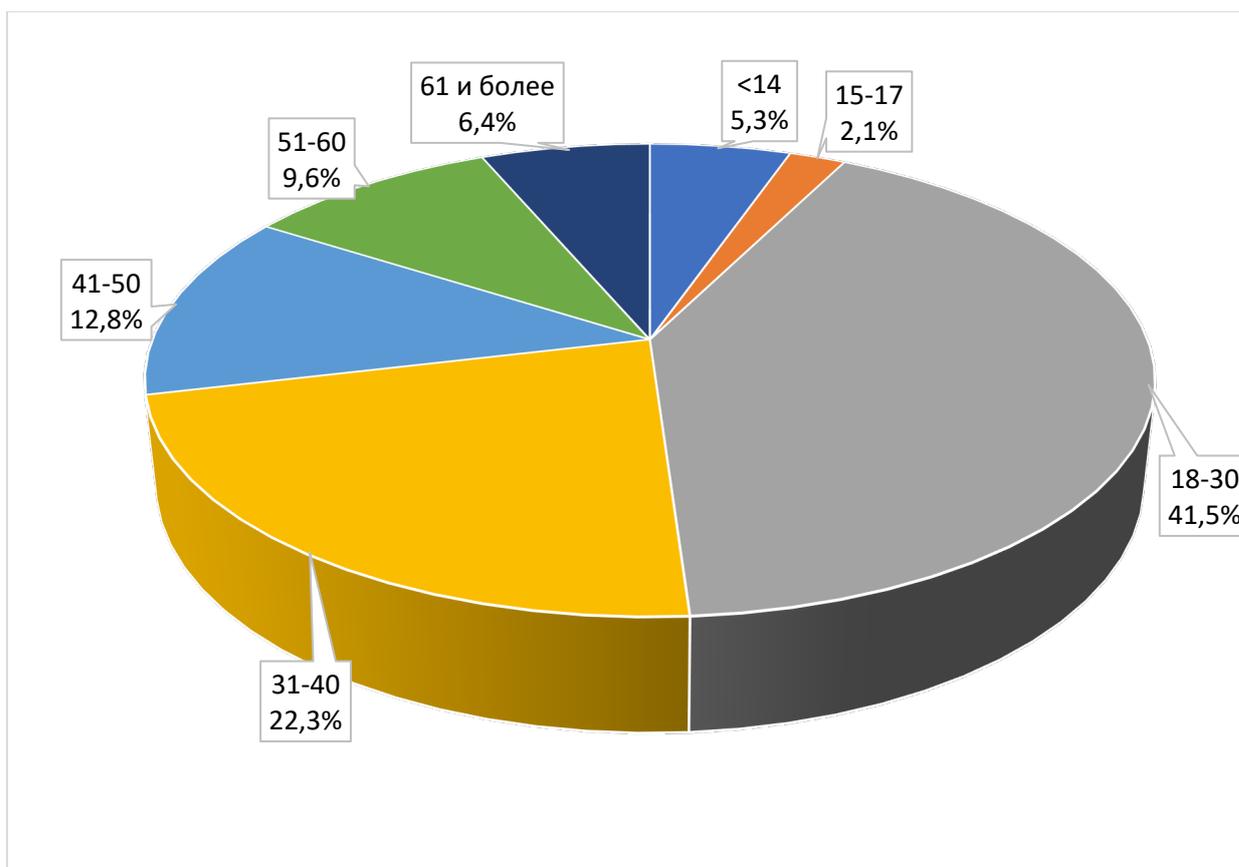


Рисунок 3.11. Возрастная структура больных КГЛ ($n=94$)

Незначительный удельный вес в общей структуре заболеваемости приходится на детей в возрасте от 0 до 14 лет (5,3%) и группу населения 15–17 лет (2,1%).

Средний возраст больных с КГЛ составил $42,0 \pm 1,8$ года, 84,0% пациентов были в возрасте до 50 лет.

Наиболее частым эпидемиологическим фактором риска являлось присасывание клеща, на этот факт указывали 41,5% пациентов, уходом за

сельскохозяйственными животными занимались 34,0% больных, внутрибольничный контакт с ВККГЛ имел место у 9,6%. Контакт с содержимым клеща при его снятии с домашних животных, одежды и т.д. отмечали 3,2% больных, отсутствие эпидемиологических предпосылок, за исключением проживания в эндемичном районе, отмечалось у 3,2%, стрижкой овец занимались 2,1% пациентов (рисунок 3.12).

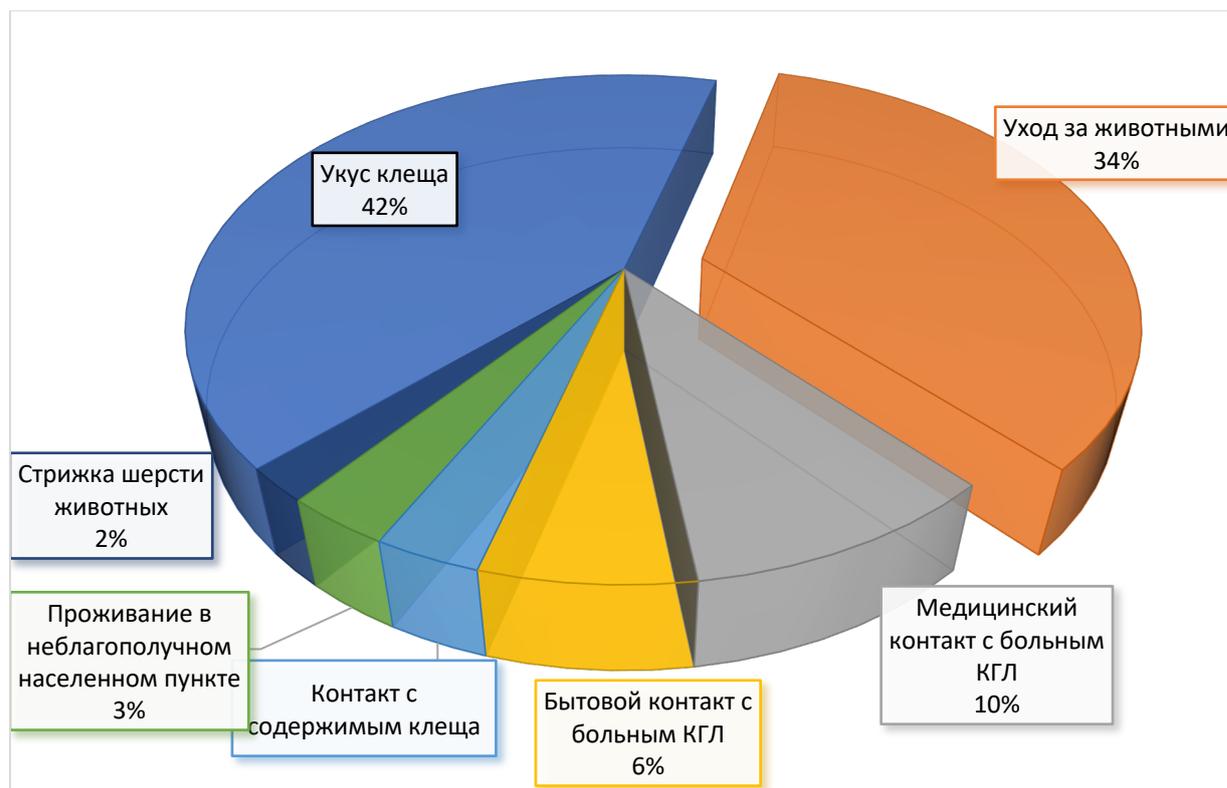


Рисунок 3.12. Факторы риска в эпидемиологическом анамнезе больных КГЛ ($n=94$)

Низкий процент присасывания клещей может объясняться тем, что обычно около 30% не могут вспомнить факта присасывания, или имеют место другие эпидемиологические факторы риска развития заболевания, или совокупность нескольких факторов. Пациенты в 87% случаев отмечали наличие КРС в домашнем хозяйстве, в 80% — уход за домашними питомцами (собаками, кошками, находящимися на свободном выгуле), наличие МРС, уход за МРС.

В структуре заболеваемости больных КГЛ в отдельных социально-профессиональных группах населения чаще всего заболевали лица, имеющие частное домашнее хозяйство, — 64,9%. На втором месте в общей структуре заболеваемости КГЛ находятся разнорабочие — 9,4%, деятельность которых может осуществляться в природных очагах заболевания. На все категории медицинских работников в целом приходилось 9,7% (медсестры и врачи хирургических специальностей — хирурги, акушеры-гинекологи, ЛОР-врачи) (рисунок 3.13).

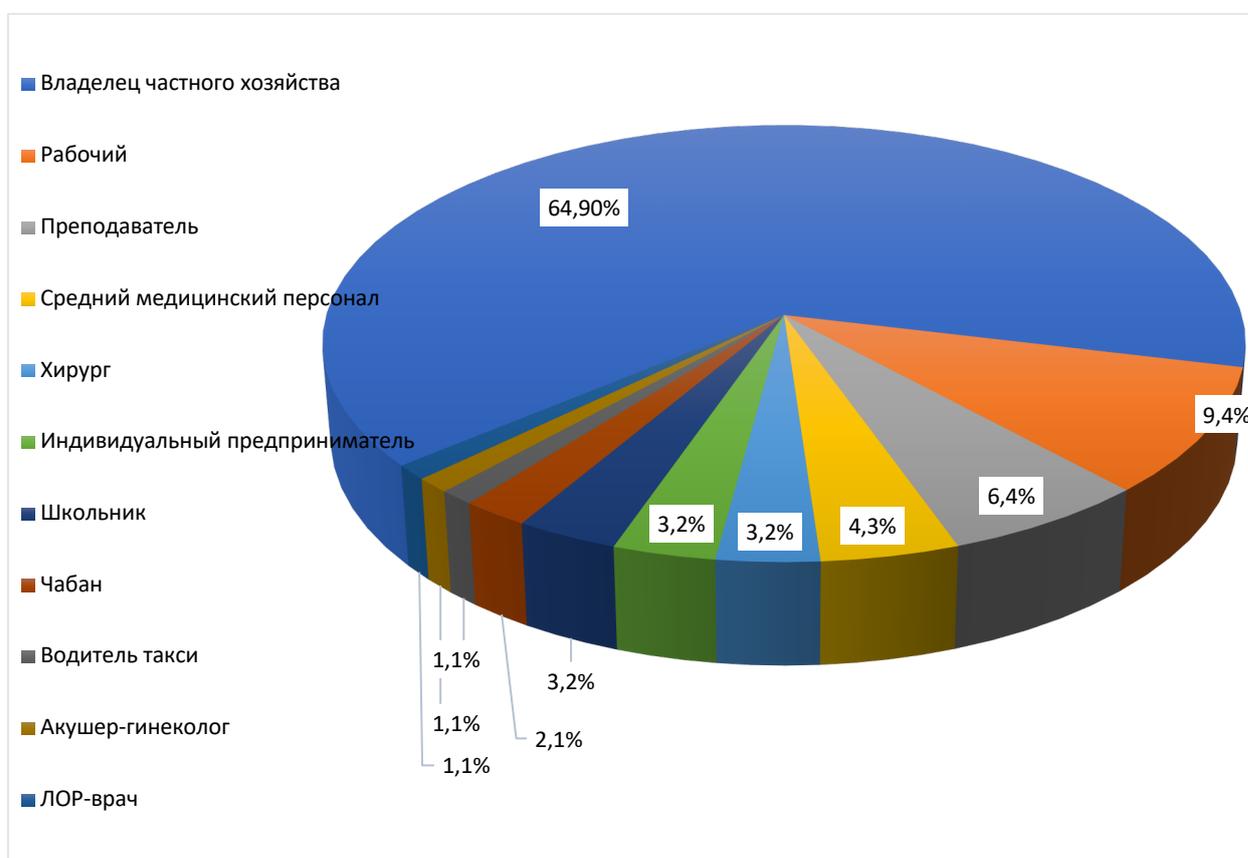


Рисунок 3.13. Структура заболеваемости больных КГЛ в отдельных социально-профессиональных группах населения ($n=94$).

Для того чтобы найти различия по подверженности факторам риска между подтвержденными случаями КГЛ и предположительными/вероятными случаями, мы провели моновариабельный анализ на примере 2016 г., когда за один сезон было зарегистрировано максимальное число случаев КГЛ — 15, а

предположительных и вероятностных случаев КГЛ, которые не были подтверждены лабораторно, — 33 и 37 соответственно ($n=37$) (таблица 3.3).

Как видно из моновариабельного анализа (таблица 3.4), статистически значимые различия подверженности факторам риска и развитием КГЛ были выявлены для факторов «наличие КРС» (соотношение рисков (СР)=6,5; $p=0,0007$), «наличие МРС» (СР=6,7; $p=0,00001$), «уход за КРС» (СР=5,0; $p=0,001$), «уход за МРС» (СР=3,8; $p=0,002$), «уход за собаками» (СР=4,0; $p=0,001$) у пациентов с лабораторно подтвержденными случаями КГЛ и больными со сходной клинической симптоматикой, у которых КГЛ не была подтверждена лабораторно (таблица 3.4).

Таблица 3.3.

Факторы риска заболевания КГЛ в 2016 г. в ТО ($n=85$)

Фактор риска	Предположительные случаи ($n=33$)		Вероятные случаи ($n=37$)		Подтвержденные случаи ($n=15$)	
	n	%	n	%	n	%
Уход за животными	12	36	10	27	12	80
Наличие КРС	11	33	18	49	13	87
Наличие МРС	6	18	14	38	12	80
Наличие собак	5	15	2	5	9	60
Мужской пол	24	73	27	73	11	73
Уход за КРС	10	30	10	27	12	80
Уход за МРС	5	15	8	22	9	60
Уход за собаками	3	9	3	8	8	53
Забой животных	0	0	0	0	0	0
Присасывание клеща	26	79	12	32	7	47
Разделка мяса	0	0	0	0	0	0
Возможный контакт в больнице за 2 нед до заболевания	3	9	1	3	0	0

Таблица 3.4.

Результаты моновариабельного анализа риска заболеваемости КГЛ в 2016 г. ($n=48$)

Фактор риска	Подтвержденные случаи ($n=15$)	%	Соотношение рисков	95% ДИ	p (точный тест Фишера)
Наличие КРС	13	87	6,5	1,6–26,0	0,0007
Наличие МРС	12	80	6,7	2–20	0,00001
Уход за собаками	8	53	4	2–7	0,001
Уход за КРС	12	80	5	1,6–16,0	0,001
Уход за МРС	9	60	3,8	1,7–8,8	0,002

Пациентов с подтвержденной КГЛ или подозрением на нее, которые занимались убоем скота и разделкой туш животных, в анализируемый 2016 г. не было. Полученные данные подтверждают важность определенных факторов риска в инфицировании ВККГЛ и подчеркивают актуальность рекомендаций по усилению санпросветработы с населением по использованию средств индивидуальной защиты не только при забое, разделке мяса, но и при уходе за животными.

Исследование групп населения и факторов риска КГЛ на территории Республики Казахстан является частью эпидемиологического анализа и профилактических мер, направленных на борьбу с этим заболеванием.

Факторы риска, такие как климатические условия, плотность и активность переносчиков вируса (клещей), социально-экономические условия, поведенческие привычки и доступность медицинских услуг, оказывают существенное влияние на распространение КГЛ. Сельскохозяйственные рабочие, люди, проживающие в эндемичных районах, и часто выезжающие в природные очаги инфекции, являются наиболее

уязвимыми группами населения. Эти факторы создают благоприятные условия для циркуляции вируса и способствуют повышению уровня заболеваемости. Группы населения, подверженные риску заражения, и факторы риска определяют общую картину заболеваемости и позволяют прогнозировать возможные вспышки заболевания. Однако для полной оценки эпидемиологической ситуации необходимо также учитывать уровень популяционного иммунитета к ВККГЛ, который может значительно варьировать среди различных групп населения и регионов.

Исследование уровня популяционного иммунитета к ВККГЛ на территории Республики Казахстан предоставляет важные данные о степени защищенности населения от заболевания. Высокий уровень серопозитивности в популяции может свидетельствовать о перенесенной ранее легкой форме инфекции, которая не была зарегистрирована, либо о течении заболевания в субклинической форме, т.е. естественном противозидемичивании. В то же время низкий уровень иммунитета может указывать на высокую восприимчивость населения к инфекции и необходимость проведения дополнительных профилактических мероприятий. Таким образом, интеграция данных о группах населения, факторах риска и уровне популяционного иммунитета является ключевым элементом в разработке комплексных мер по борьбе с КГЛ на территории Республики Казахстан. Этот подход позволяет не только более точно прогнозировать возможные вспышки заболевания, но и своевременно предпринимать необходимые меры для защиты здоровья населения.

3.4. Исследование уровня популяционного иммунитета к вирусу Конго-Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана

Нами был изучен уровень серопревалентности населения к ВККГЛ в отдельных районах ТО, отражающий «проэидемичивание» населения.

Всего на наличие IgG к ВККГЛ в 2019 г. было обследовано 4259 здоровых жителей ТО в возрасте 10–75 лет, у которых ранее не была зарегистрирована

КГЛ. Из 4259 здоровых жителей ТО 102 человека ($2,39 \pm 0,23\%$) были серопозитивными к ВККГЛ, из них 20,59% составляли мужчины (21 человек), 79,41% — женщины (81 человек), рисунок 3.14.

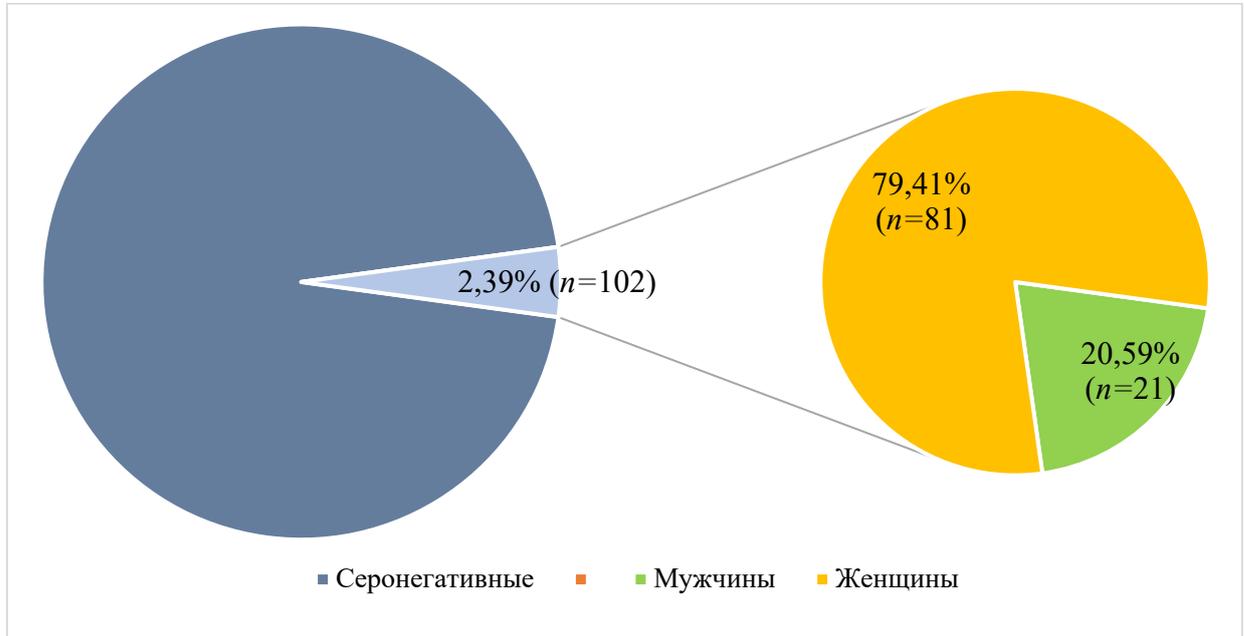


Рисунок 3.14. Наличие IgG к ВККГЛ среди населения в ТО в 2019 г. (количество обследованных=4259)

Возраст респондентов варьировал в диапазоне 14–90 лет, в то время как большинство серопозитивных составили респонденты в возрасте 18–30 лет (26,5% — 27 человек), 41–50 лет (29,4% — 30 человек) и 51–60 лет (24,5% — 25 человек) (рисунок 3.15).

При сравнении уровня серопревалентности в зависимости от возраста исследуемого (таблица 3.5) были получены статистически значимые различия ($p=0,025$) между возрастными группами. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,432$). Различия были обусловлены более высокой частотой выявления серопревалентности в группах 41–50 лет ($p=0,012$), 51–60 лет ($p=0,008$), 61 и более лет ($p=0,008$) по сравнению с группой 31–40 лет.

Из общего числа опрошенных участников 5 (0,12%) человек имели контакт с пациентом КГЛ, 24 (0,56%) — с содержимым клеща, 2 (0,05%) респондента сообщили о контакте с лихорадящими пациентами, 59 (1,39%) пациентов сообщили о присасывании клеща, у 9 (0,21%) человек из них отмечалось повышение температуры через несколько дней после присасывания, 13 (0,3%) респондентов сообщили об удалении клеща в лечебно-профилактическом учреждении, 4259 человек проживали на территории, эндемичной по КГЛ. Пик серопозитивности отмечался в возрасте 40–50 лет (29,4% серопозитивных), что демонстрировало наиболее высокие риски инфицирования лиц трудоспособного возраста (таблица 3.6).

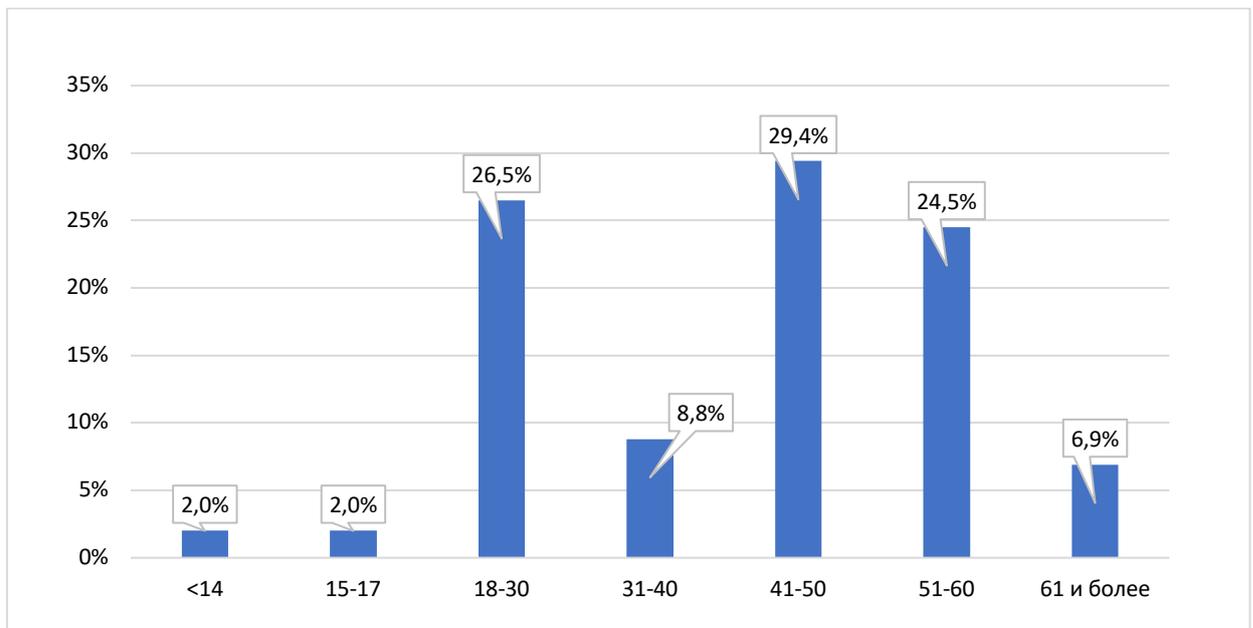


Рисунок 3.15. Возрастная структура серопозитивных к вирусу ККГЛ лиц среди населения ТО в 2019 г.

Показано, что самые высокие показатели серопревалентности к ВККГЛ были зафиксированы в следующих районах: Созак — 4,04%, Туркестан — 3,85%, Жетысай — 3,60%, Казыгурт — 3,00% (таблица 3.6; рисунок 3.16).

Анализ серопозитивных данных КГЛ от возраста исследуемых

Фактор риска		Негативный		Позитивный		Всего	p
		абс.	%	абс.	%		
Возрастные группы	до 14 лет	121	2,9	0	0	121	0,025*
	15–17 лет	69	1,7	1	1	70	$p_{4-5}=0,012$
	18–30 лет	1120	26,9	27	26,5	1147	$p_{4-6}=0,008$
	31–40 лет (4)	872	21	11	10,8	883	$p_{4-7}=0,008$
	41–50 лет (5)	1002	24,1	30	29,4	1032	
	51–60 лет (6)	780	18,8	25	24,5	805	
	61 и более (7)	193	4,6	8	7,8	201	
	Итого	4157		102		4259	

Таблица 3.6.

Показатели серопревалентности к ВККГЛ и данные эпидемиологического анамнеза респондентов

Группы и факторы риска		Негативный (%)	Позитивный (%)	Всего
Пол:	мужчина	729 (17,54%)	21 (20,59%)	750
	женщина	3428 (82,46%)	81 (79,41%)	3509
Итого		4157 (97,61%)	102 (2,39%)	4259 (100,00%)
Возрастные группы:	до 14 лет	121(2,9%)	0 (0%)	121 (2,9%)
	15–17 лет	69 (1,7%)	1 (0,9%)	70 121
	18–30 лет	1120 (26,9%)	27 (26,5%)	(2,8%)

	31–40 лет	872 (21,0%)	11 (10,8%)	1147 (26,9%)
	41–50 лет	1002 (24,1%)	30 (29,4%)	883 (20,7%)
	51–60 лет	780 (18,8%)	25 (24,5%)	1032 (24,2%)
	61 лет и более	193 (4,6%)	8 (7,8%)	805 (18,9%) 201 (4,72%)
Итого		4157 (97,61%)	102 (2,39%)	4259 (100,00%)
Был ли контакт с больным КГЛ?	да	5 (0,12%)	–	5 (0,12%)
	нет	4152 (99,9%)	102 (100%)	4254 (99,8)
Был ли контакт с содержимым клетки?	да	22 (0,5%)	2 (2,0%)	24 (0,56%)
	нет	4135 (99,5%)	100 (98,0%)	4235 (99,4)
Был ли контакт с лихорадящими больными?	да	2 (0,05%)	–	2 (0,05%)
	нет	4155 (99,95%)	102 (100%)	4257 (99,95%)
Было ли присасывание клетки?	да	58 (1,39%)	1 (1,0%)	59 (1,39%)
	нет	4099 (98,6%)	101 (99,0%)	4200 (98,6%)
Был ли подъем температуры?	да	7 (0,17%)	2 (2,0%)	9 (0,2%)
	нет	4150 (99,8%)	100 (98,0%)	4250 (99,8%)
Было ли удаление клетки в ЛПУ?	да	13 (0,3%)	–	13 (0,3%)
	нет	4144 (99,7%)	102 (100%)	4246 (99,7%)
	итого	4157 (100%)	102 (100%)	4259 (100%)
Проживание на эндемичной по КГЛ территории	да	4157 (100%)	102 (100%)	4259 (100%)

За 2019 г. также выполнена оценка вирусоформности собранных клещей в различных районах ТО (рисунок 3.17). Оказалось, что распределение вирусоформности клещей в районах крайне неравномерное. Наиболее пораженными районами с удельным весом инфицированных клещей оказались Жетысайский, Келесский и Сарыгашский, где вирусоформность

клещей была более 10%, в Шардаринском, Ордабасинском и Махтаралском районах удельный вес инфицированных клещей варьировал от 6,1 до 10%, в остальных был меньше этого уровня (рисунок 3.16).

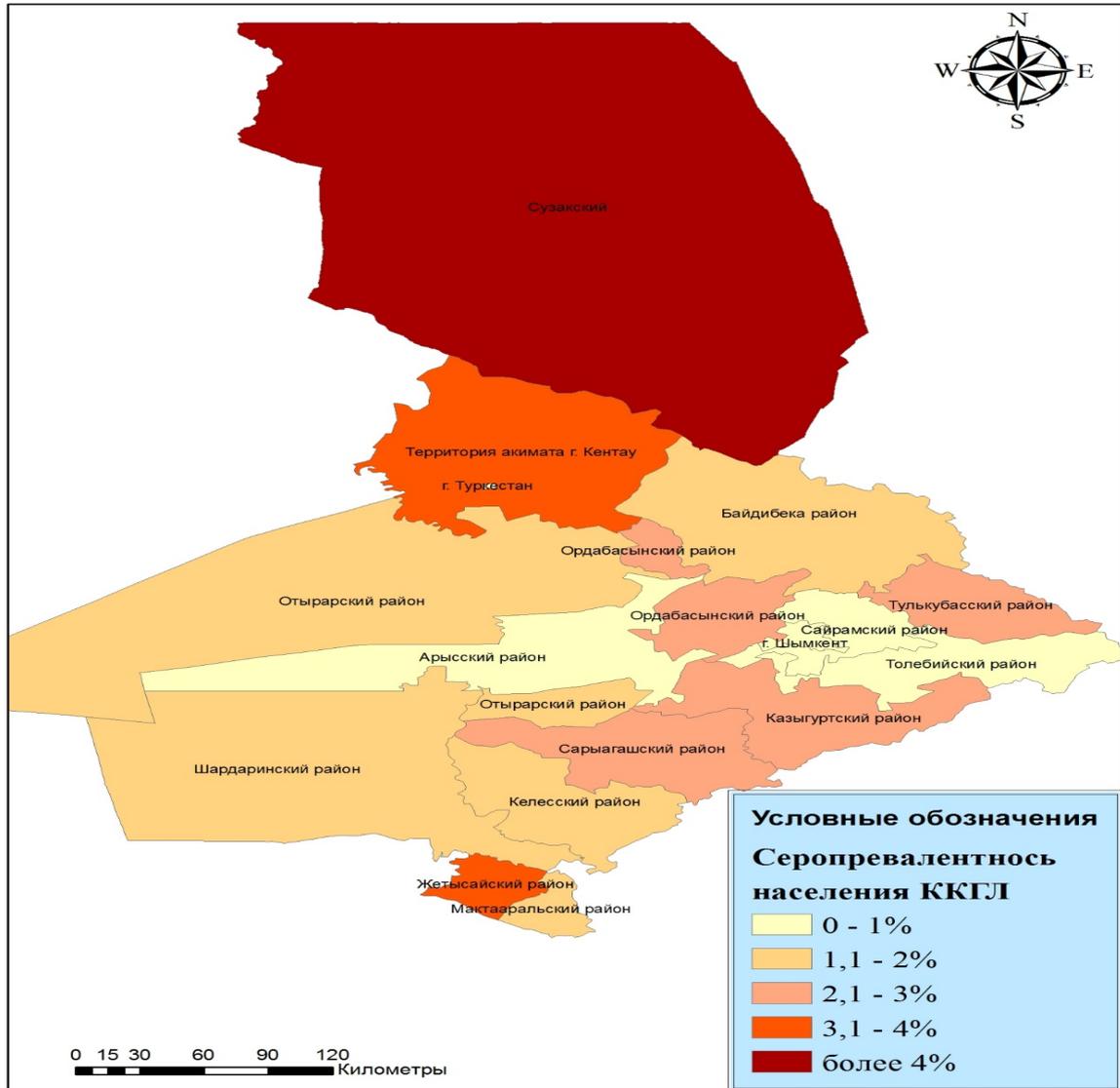


Рисунок 3.16. Серопревалентность населения ТО к ВККГЛ в 2019 г.

Выполненный на основании имеющихся данных (таблица 3.6) корреляционный анализ взаимосвязи серопревалентности населения ТО, заболеваемости КГЛ и вирусоформности клещей в 2019 г. показал, что в районах с более высоким удельным весом серопозитивных индивидуумов к ВККГЛ отмечается более низкая заболеваемость этой инфекцией (рисунок 3.18; таблица 3.7).

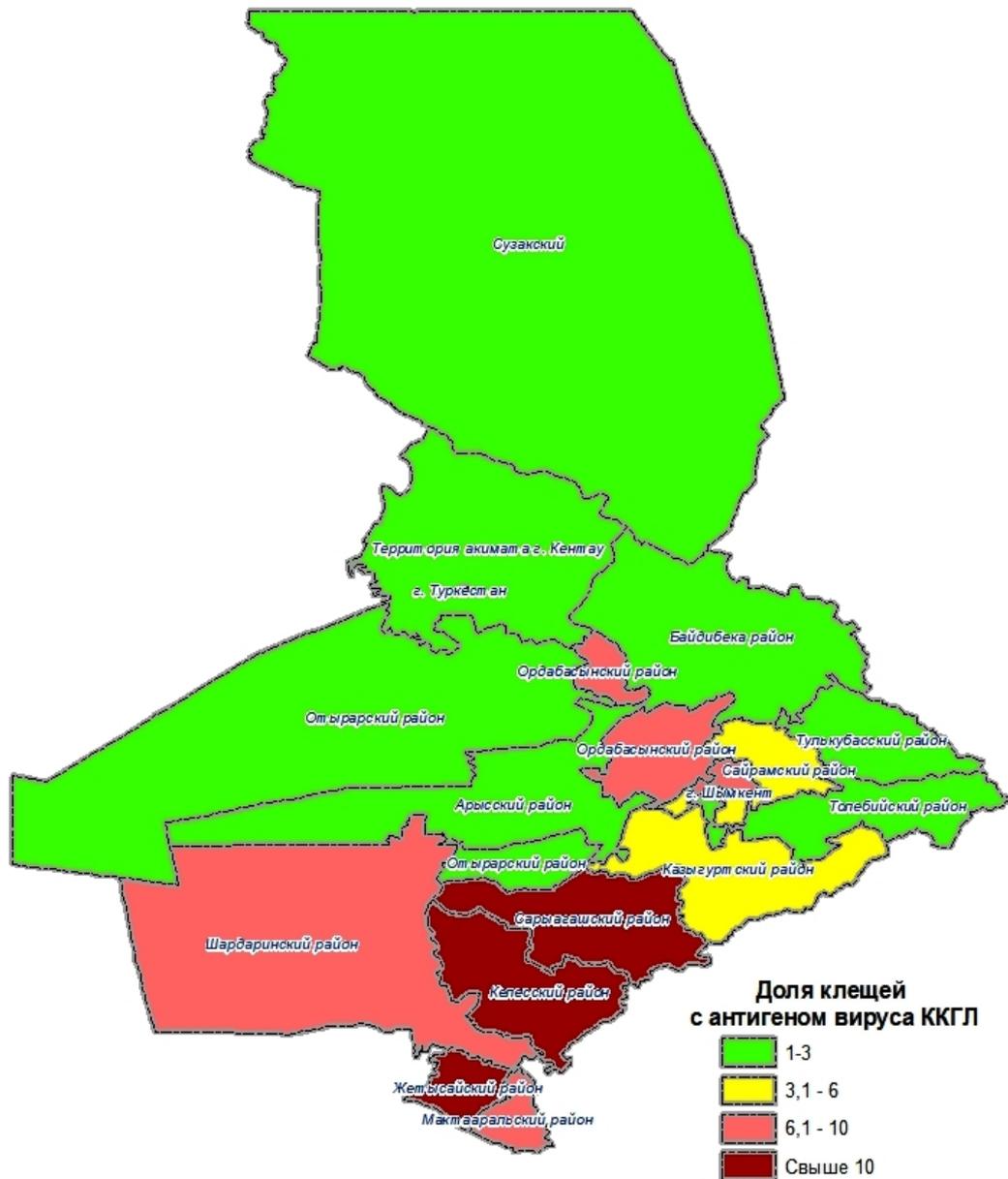


Рисунок 3.17. Вирусоформность клещей ВККГЛ в административных районах ТО в 2019 г.

Сила связи между серопревалентностью и заболеваемостью КГЛ оказалась значимой и по шкале Чеддока определена как заметная отрицательная (таблица 3.6). Между тем какой-либо закономерности между вирусоформностью клещей и серопревалентностью, также как и между заболеваемостью и вирусоформностью клещей ВККГЛ в 2019 г. определить не удалось. Связь между этими параметрами оказалось очень слабой и незначимой.

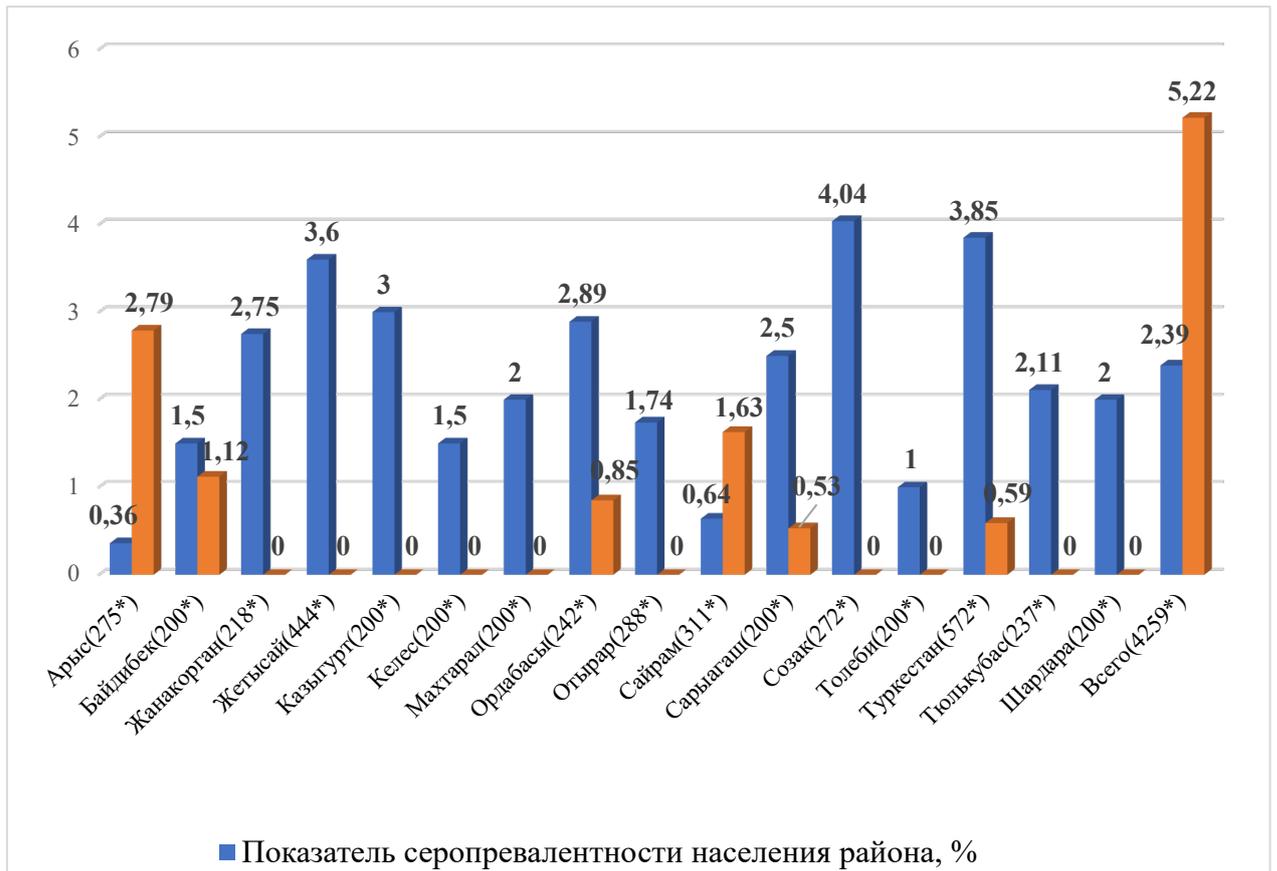


Рисунок 3.18. Серопревалентность к ВККГЛ в районах ТО на 2019 г.

Таким образом, в районах с более высоким удельным весом серопозитивных индивидуумов к ВККГЛ отмечалась более низкая заболеваемость этой инфекцией, что, вероятно, связано с более высоким уровнем латентной иммунизации населения в группах риска — в сельской местности у лиц, занимающихся сельским хозяйством и животноводством.

Также это отражает наличие «скрытой» заболеваемости КГЛ в виде легких и субклинических форм, которые не распознаются и, соответственно, не попадают в официальную статистику, косвенным свидетельством которых является наличие IgG к ВККГЛ, выявленные в ходе оценки серопревалентности населения к ВККГЛ.

Далее выполнен анализ связи серопозитивности с рядом демографических, эпидемиологических и клинических данных (таблица 3.8).

Таблица 3.7.

Распределение показателей серопревалентности к ВККГЛ и заболеваемости и вирусформности клещей ВККГЛ по районам ТО и оценка взаимосвязи между ними в 2019 г.

Районы	Показатель серопревалентности населения района в 2019 г., %	Показатель заболеваемости в районе в 2019 г. на 100 тыс. населения	Общее количество собранных образцов	Вирусформность клещей, %
Арыс	0,36	2,79	275	3,3
Байдибек	1,50	1,12	200	2,0
Жаңақорған	2,75	0,00	218	1,8
Жетысай	3,60	0,00	444	10,1
Казыгурт	3,00	0,00	200	3,5
Келес	1,50	0,00	200	10,5
Махтарал	2,00	0,00	200	6,2
Ордабасы	2,89	0,85	242	6,6
Отырар	1,74	0,00	288	1,4
Сайрам	0,64	1,63	311	3,9
Сарыагаш	2,50	0,53	200	11,5
Созак	4,04	0,00	272	2,2
Толеби	1,00	0,00	200	1,5
Туркестан	3,85	0,59	572	1,2
Тюлькубас	2,11	0,00	237	1,5
Шардара	2,00	0,00	200	9,5
Всего	2,39	5,22	4259	4,8
Коэффициент корреляции (по Пирсону) и сила связи по шкале Чеддока	Серопревалентность–заболеваемость	$r=-0,523$; $p=0,038$ заметная отрицательная, умеренно значимая		
	Серопревалентность–вирусформность клещей	$r=0,04$; $p=0,8$ очень слабая, незначимая		
	Заболеваемость–вирусформность	$r=0,07$; $p=0,67$ очень слабая, незначимая		

Анализ серопозитивных данных по КГЛ, полученных в районах ТО в 2019 г.

Фактор риска		Негатив- ный		Позитив- ный		Всего	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
		абс.	%	абс.	%			
Пол	мужской	729	17,5	21	79,4	750	0,42 5	1,22 (0,74– 1,98)
	женский	3427	82,5	81	20,6	3508		
	итого	4156		102				
Было ли присасывание клеца?	да	58	1,4	1	1,0	59	0,72 3	0,7 (0,01– 5,1)
	нет	4099	98,6	101	99,0	4200		
Был ли контакт с больным КГЛ?	да	5	0,1	0	0	6	0,72 6	1,001 (1,000– 1,002)
	нет	4152	99,9	102	100	4254		
Было ли указание в анамнезе на снятие клеца?	да	22	0,5	2	2,0	24	0,05 *	3,7 (0,87– 16,2)
	нет	4135	99,5	100	98,0	4235		
Был ли контакт с лихорадочны ми больными?	да	2	0	0	0	2	0,82 5	1,000 (1,000– 1,001)
	нет	4155	100	102	100	4257		
Был ли подъем температуры?	да	7	0,2	2	2,0	9	0,01 8*	11,86 (2,43– 57,79)
	нет	4150	99,8	100	98,0	4250		
Было ли удаление клеца в ЛПУ?	да	13	0,3	0	0	13	0,57	1,00 (1,001– 1,005)
	нет	4144	99,7	102	100	4246		

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении анализа серопозитивных данных КГЛ в зависимости от пола не были получены статистически значимые различия ($p=0,425$). Незначимые шансы получения серопозитивных данных КГЛ увеличивались у пациентов женского пола в 1,22 раза (95% ДИ 0,74–1,98) ($V=0$). При сравнении

серопозитивных данных КГЛ в зависимости от наличия факта присасывания клеща не были получены статистически значимые различия ($p=0,723$). При сравнении серопозитивных данных КГЛ в зависимости от наличия контакта с больными КГЛ, лихорадочными больными, факта удаления клеща в ЛПУ не были получены статистически значимые различия (таблица 3.8).

Анализ серопозитивных данных КГЛ в зависимости от наличия или отсутствия указаний в анамнезе на снятие клеща с кожи, одежды или животного без использования мер предосторожности (перчатки) показал статистически значимые различия. Шансы получения серопозитивных данных по КГЛ увеличивались у лиц, снимавших клеща, в 3,7 раза (95% ДИ 0,87–16,2; $p<0,05$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,71$; $p<0,05$). При сравнении анализа серопозитивных данных КГЛ в зависимости от наличия лихорадки в анамнезе после контакта с клещом были получены статистически значимые различия ($p=0,018$). Шансы получения серопозитивных данных КГЛ увеличивались у пациентов с эпизодом лихорадки в 11,86 раза (95% ДИ 2,43–57,79; $p<0,01$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренно сильная связь ($V=0,60$; $p<0,05$; таблица 3.8).

Таким образом, заболеваемость населения КГЛ на территории Казахстана за 1980–2023 гг. варьировала от $0,010 \pm 0,002$ случая на 100 тыс. до $0,5 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения. Отмечалась многолетняя тенденция к незначительному росту заболеваемости ($R^2=0,065$), $T_{\text{прироста}}=6,5\%$. Среднемноголетний показатель заболеваемости КГЛ в ТО и Шымкенте в 2,67 раза превышал заболеваемость населения в целом по Казахстану ($p<0,0001$).

Эти сведения указывают на различную степень интенсивности эпидемического процесса КГЛ в природных биотопах и подтверждают приуроченность природных очагов КГЛ к определенным территориям и расширению нозоареала. Не регистрировались в последние годы случаи заболевания в 3 районах области: Толеби, Тулкибас, Сузак.

Изучение уровня популяционного иммунитета к ВККГЛ на территории юга Казахстана является важным элементом эпидемиологического

мониторинга и профилактики данного заболевания. В нашем исследовании выявлена умеренно выраженная отрицательная связь ($r=-0,523$; $p=0,038$) между показателем серопревалентности в отдельных районах ТО и уровнем заболеваемости КГЛ, демонстрирующая более высокую заболеваемость в районах с более низким уровнем серопревалентности.

Обнаружение отрицательной корреляционной связи между уровнем серопревалентности населения и заболеваемостью КГЛ демонстрирует более высокий уровень популяционного иммунитета в районах с более низкой заболеваемостью КГЛ, свидетельствуя о недиагностированных (нераспознанных) легких и субклинических формах болезни. Так, например, в районах с наибольшей серопревалентностью (Жетысай — 3,6%, Кызыгурт — 3,0%, Созак — 4,04% и Туркестане — 3,85%) заболеваемость в анализируемый год (2019) не регистрировалась. В то же время в районах с самой низкой серопревалентностью (Арыс — 0,36%; Сайрам — 0,64%) заболеваемость была максимальной среди всех остальных районов — 2,79 и 1,63 на 100 тыс. населения соответственно.

С возрастом частота выявления IgG снижалась, что подтверждало наибольшие риски инфицирования у взрослых лиц трудоспособного возраста и снижение риска инфицирования в пожилом и старческом возрасте и одновременно с этим косвенно свидетельствовало о снижении напряженности иммунитета к ВККГЛ с возрастом, допуская более высокий риск инфицирования в более раннем периоде жизни. Проживание на эндемичной по КГЛ территории является серьезным фактором заражения и проявляется субклиническими формами заболевания.

Заболеваемость КГЛ на территории Казахстана, как и в других странах, характеризуется весенне-летне-осенней сезонностью с пиком, приходящимся на летние месяцы. Прослеживаются 4–6-летние циклы цикличности подъемов заболеваемости и многолетняя тенденция к ее росту ($T_{\text{прироста}}=6,5\%$), что, возможно, связано как с расширением земледелия и скотоводства, так и с улучшением качества диагностики этой инфекции. Серопревалентность в ТО

находится на уровне $2,39 \pm 0,23\%$ и находится в обратной зависимости с уровнем заболеваемости населения.

Основными факторами риска по заболеваемости КГЛ являются: проживание на эндемичной территории, присасывание клеща, снятие клещей без должного использования средств индивидуальной защиты, уход за сельскохозяйственными животными, уход за животными, находящимися на свободном выгуле, и наличие подсобного хозяйства с сельскохозяйственными животными. Основному риску подвержены люди трудоспособного возраста (18–60 лет).

Для полноценного понимания эпидемиологической ситуации и разработки эффективных мер борьбы с КГЛ необходимо учитывать и другие аспекты, такие как современный видовой состав иксодовых клещей, которые являются основными переносчиками вируса. Взаимосвязь между этими двумя факторами позволяет более глубоко понять механизмы распространения инфекции и выработать комплексные стратегии по ее контролю.

Комбинированный анализ уровня популяционного иммунитета и видового состава иксодовых клещей позволяет выявить зоны с наибольшим риском заражения КГЛ. Например, если в определенной ландшафтной зоне обитает большое количество клещей-переносчиков вируса и одновременно наблюдается низкий уровень популяционного иммунитета, это может указывать на высокую вероятность вспышек заболевания. В таких зонах необходимо усиленное проведение профилактических мер, таких как обработка территорий от клещей, информационные кампании для местного населения и мониторинг уровня иммунитета. Таким образом, интеграция данных о популяционном иммунитете и видовом составе иксодовых клещей является необходимым шагом для эффективного контроля и профилактики КГЛ в Казахстане. Этот подход позволяет более точно оценить эпидемиологическую обстановку и разработать адекватные меры для защиты здоровья населения в различных ландшафтных зонах страны.

ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭНТОМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ЭНДЕМИЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ КАЗАХСТАНА

4.1. Роль клещей — переносчиков и резервуаров вируса Конго- Крымской геморрагической лихорадки в распространении Крымской геморрагической лихорадки среди людей в Туркестанской области и г. Шымкенте

По количеству пострадавших от присасывания клещей ТО и г. Шымкент как по абсолютным, так и по относительным показателям в 2015–2021 гг. занимали 1-е место по сравнению с другими эндемичными по КГЛ регионами Казахстана. Тем не менее это может свидетельствовать не только о высокой активности клещей в данном регионе, но и об активной обращаемости жителей региона в лечебные учреждения, благодаря проводимой с населением санитарно-просветительной работе (таблица 4.11).

Период активности клещей в ТО по данным 4-летнего наблюдения начинается с середины марта, когда начинают регистрироваться первые случаи присасывания клеща, и заканчивается в начале октября (рисунок 4.1).

В 2019 г. в ходе исследования была выполнена комплексная оценка распространения иксодовых клещей в ТО и Шымкенте на основе анализа различных видов клещей — векторов трансмиссии ВККГЛ и точек их сбора. В рамках лабораторных исследований в 2019 г. было проанализировано общее количество клещей с целью выявления положительных анализов/образцов. Всего собрано 4902 клеща в 14 районах ТО. Из них 190 оказались положительными на наличие вируса ККГЛ. Количество положительных анализов/образцов составило 3,88% от общего числа исследованных клещей (таблица 4.1).

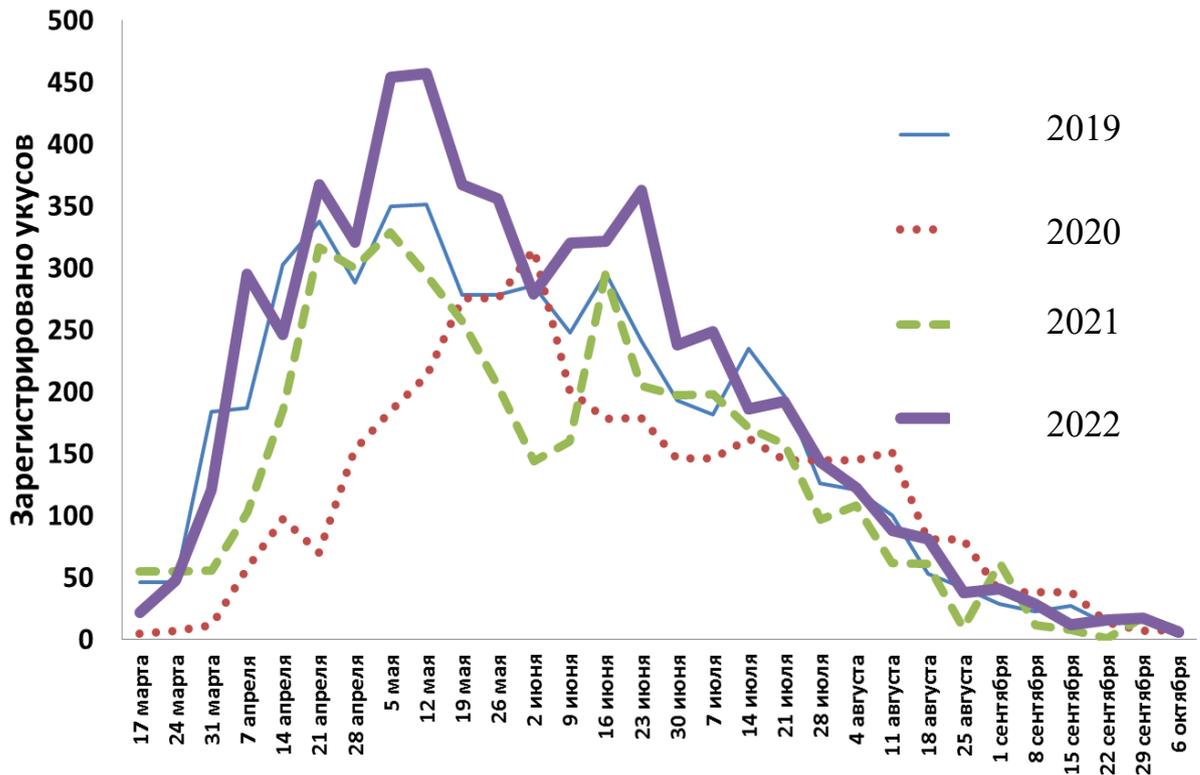


Рисунок 4.1. Зарегистрированные случаи присасывания клещей по неделе регистрации (дата начала недели регистрации) в ТО, 2019–2022 гг.

Ключевая роль в поддержании и распространении ВККГЛ в природных очагах принадлежит клещам — резервуарам и переносчикам ВККГЛ. Они переносят вирус от инфицированных животных к людям, тем самым поддерживают циркуляцию вируса в окружающей среде. В ТО и Шымкенте, где природные и климатические условия способствуют высокой активности и численности клещей, роль этих переносчиков становится особенно важной.

Существуют различные теории существования очагов КГЛ. Исследователи, анализировавшие очаги в Европе, подчеркивают значимость природных очагов КГЛ. В то же время ученые, занимающиеся изучением очагов в Центральной Азии, указывают на существование антропоургических очагов, в которых вирус способен циркулировать независимо от природных очагов [155].

Таблица 4.1.

Показатель пострадавших лиц от присасывания клещей за 2015–2021 гг. в Республике Казахстан

Область	2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	абс.	на 100 тыс. нас.												
Жамбылская	600	55,7	1472	131,6	1369	122,4	1312	155,9	1127	98,7	395	34,1	274	98,7
Кызылординская	965	135,1	1612	207,7	1434	188,8	1105	144,3	1085	139,6	333	42,5	331	139,6
ТО (в том числе г. Шымкент)	4072	150,5	5812	202,2	4434	153,8	3360	173,0	2979	154,0	988	49,8	734	154,0
г. Шымкент	—	—	—	—	—	—	1304	136,3	969	98,3	326	30,9	247	98,3
По Республике Казахстан	5637	122,0	8896	187,0	7237	152,1	7081	147,6	6160	127,3	2042	41,0	1586	127,3

На наш взгляд, в Республике Казахстан присутствуют как природные, так и поселковые очаги. В природных очагах ВККГЛ передается между дикими восприимчивыми животными, такими как грызуны, ежи, заяц-толай и др., посредством клещей-переносчиков. Однако эти переносчики различаются: одни, например, *Haem. erinacei turanica*, *Rh. shulzei*, *O. tartakovski*, являются паразитами исключительно диких животных и обитают в пределах нор грызунов, тогда как другие, включая *H. asiaticum*, *H. turanicum*, *Rhipicephalus pumilio*, *Rh. turanicus*, *D. niveus*, *Haem. punctata*, *Haem. sulcata*, паразитируют как на диких, так и на домашних животных. Следовательно, последние виды играют ключевую роль в распространении вируса в природе, выполняя функцию «транспортных агентов», перемещающих вирус между природными и поселковыми очагами [151].

Клещи, паразитирующие исключительно на домашних животных (*Rh. (Boophylus) annulatus*, *H. scupense*, *H. anatolicum*), формируют основу поселковых очагов КГЛ и, вероятно, способны поддерживать циркуляцию вируса на протяжении длительного времени без внешнего пополнения [104, 156]. В ходе двукратных ежегодных обследований, проведенных в течение 4 лет (2016–2019 гг.) в 107 населенных пунктах ТО, антиген ВККГЛ был выявлен в 82 (76,6%) из них. Частота обнаружения антигена в отдельных поселках варьировала от 1 до 7 раз за период наблюдений, при этом максимальное количество обследований одного населенного пункта достигало 8 раз. В большинстве случаев антиген не выявлялся в местах с незначительным числом собранных клещей. Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о широком распространении вируса на территории ТО, а во-вторых, о высокой стабильности функционирования поселковых очагов КГЛ.

В прошлом, когда существовали крупные коллективные животноводческие хозяйства, скот содержался на отгонных пастбищах, расположенных вдали от населенных пунктов. Используемые пастбищные участки менялись в зависимости от сезона: в зимний период скот размещался на пастбищах с утепленными загонами, а весной и летом переводился на

пастбища с более простыми временными загонами. В самих населенных пунктах количество домашнего скота было ограничено несколькими животными. На пастбищах клещи *H. asiaticum* всегда находили прокормителей среди грызунов и сельскохозяйственных животных, что способствовало поддержанию их высокой и стабильной численности, а также благоприятствовало циркуляции вируса. Однако с ликвидацией коллективных хозяйств животноводство стало частным, что привело к значительному увеличению численности скота в населенных пунктах. В 2000-х гг. выпас животных стал ограничиваться окрестностями поселков в радиусе 2–5 км, а их численность продолжала расти. Так, к 2019 г. в ТО поголовье КРС, овец и коз достигло 4,1 млн голов, что на 3% больше, чем в 2018 г. Число лошадей увеличилось до 320,5 тыс. голов (прирост 8%), верблюдов — до 28 тыс. голов (прирост 8%), а птиц — до 2,04 млн голов (прирост 9%). В условиях населенных пунктов клещи находят благоприятную среду для существования, что способствует формированию и активному функционированию антропоургических очагов КГЛ.

В ходе обследования очагов КГЛ на территории ТО в период с 2016 по 2019 г. было осмотрено 17 319 сельскохозяйственных животных, с которых собрано 122 307 экземпляров иксодовых клещей. Отбор проводился с КРС и МРС, а также с лошадей и верблюдов. Природно-климатические особенности различных ландшафтных зон региона оказывают значительное влияние на численность и видовой состав иксодовых клещей, паразитирующих на сельскохозяйственных животных, что учитывалось при обработке и анализе полученных данных. Для оценки структуры популяции клещей рассчитывались два показателя: индекс доминирования, определяемый как процентное соотношение численности особей каждого вида к общему числу собранных клещей, и индекс обилия, выраженный как количество выявленных клещей на одно обследованное животное.

На эндемичных по КГЛ территориях Республики Казахстан на сельскохозяйственных животных обитает 12 видов иксодовых клещей.

Наибольшее видовое разнообразие отмечается у скота, выпасающегося в низкогорных степных и тугайно-земледельческих ландшафтах, где зарегистрировано 10 видов. В условиях полупустынных территорий встречается 9 видов клещей, а в пустынных ландшафтах их разнообразие минимально — всего 5 видов (таблица 4.2).

Как видно из таблицы 4.2, на КРС в пустынном ландшафте доминируют *H. scupense* и *H. asiaticum asiaticum*, в полупустынном — *H. scupense* и *H. anatolicum*, в низкогорном степном — *H. scupense*, в тугайно-земледельческом — *H. scupense*, *H.a. asiaticum* и *H. anatolicum*. На МРС доминирующими видами являются *H.a. asiaticum*, *H. anatolicum*, *R. pumilio*, *R. turanicus*.

На лошадях в пустынном ландшафте паразитируют почти исключительно *H. asiaticum*, в полупустынном — *H. scupense*, в низкогорном степном — *H. scupense*, в тугайно-земледельческом — *H. scupense* (76,1%). На верблюдах везде паразитируют почти исключительно *H. asiaticum*. Наибольшее число видов иксодид повсеместно зарегистрировано на КРС, наименьшее отмечено на верблюдах (таблица 4.2).

В общих сборах с сельскохозяйственных животных в пустынном ландшафте доминируют *H. asiaticum* (69,2%), в остальных ландшафтах — *H. scupense* (44,9–68,2%) и *H. anatolicum* (21,5–40,9%).

Индекс обилия клещей на сельскохозяйственных животных во многом определяется природными условиями местности, в которой они выпасаются. Наиболее заражены клещами сельскохозяйственные животные в тугайно-земледельческом ландшафте, наименее — в пустынном и низкогорном степном ландшафтах (таблица 4.2). Наиболее сильно заражены клещами в пустынном ландшафте лошади и верблюды, в полупустынном — лошади и КРС, в низкогорном степном — КРС и лошади, в тугайно-земледельческом — лошади и верблюды.

Таблица 4.2.

Доля доминирующих видов иксодовых клещей, паразитирующих на сельскохозяйственных животных (% от общего количества собранных экземпляров)

Ландшафт	Вид животного	<i>H. asiaticum</i> Sch. et Schl., 1929	<i>H. scupense</i> Sch., 1919	<i>H. anatolicum</i> Koch, 1844	<i>H. turanicum</i> Pom., 1946	<i>D. pavlovskyi</i> Olenev, 1927	<i>D. niveus</i> Neum., 1897	<i>D. marginatus</i> (Sulzer, 1776)	<i>H. punctata</i> Can. et Fan., 1878	<i>H. sulcata</i> Can. et Fan., 1877	<i>R. pumilio</i> Schulze, 1935	<i>R. turanicus</i> Pom., 1940	<i>R. (Boophylus) annulatus</i> (Say, 1821)
Пустынный	КРС	31,4	59,6	9,5			*						
	МРС	96,2	1,4	2,0	0,2								
	лошадь	39,0	61,0										
	верблюд	96,8	1,2	2,0									
Полупустынный	КРС	0,2	60,2	37,4	0,4		1,2		0,13	0,05		0,2	0,2
	МРС	0,4	15,2	38,0	1,6				0,76			43,4	
	лошадь		95,3	4,7									
Низкогорный-степной	КРС		82,6	14,6	1,17	*	0,7	0,5	0,2	0,1		*	*
	МРС	7,4	20,9	6,0	9,0			1,5		49,2		6,0	
	лошадь		94,6	4,2								1,2	
Тугайно-земледельческий	КРС	3,0	54,6	25,8	0,1		4,1		0,1	0,1	0,2	0,1	11,4
	МРС	18,2	18,9	37,1	*		16,7					8,3	
	лошадь	5,6	76,1	12,7			2,8						2,4
	верблюд	100											

Примечание: *Единичные экземпляры.

МРС повсеместно относительно мало заражен клещами (таблица 4.2). Обилие на них клещей отмечалось лишь в некоторых населенных пунктах, расположенных в пустынном ландшафте. При повышении численности клещей растет активность циркуляции ВККГЛ.

Общий индекс обилия иксодовых клещей, паразитирующих на сельскохозяйственных животных, колеблется по годам. Наибольшая зараженность скота клещами (14,5%) наблюдалась в 2012 г., характеризовавшемся аномально холодной зимой. В остальные годы индекс обилия колебался от 3,5 до 4,5. Анализ представленных в таблице 4.3 данных показывает значительную вариабельность численности иксодовых клещей в зависимости от природно-ландшафтных условий.

Таблица 4.3.

Показатель обилия иксодовых клещей на сельскохозяйственных животных в различных ландшафтных зонах

Тип ландшафта	Исследовано объектов		Собрано клещей	Индекс обилия
	всего сельскохозяйственных животных	в том числе с клещами в %		
Пустынный	4129	31,5	12 050	2,9
Полупустынный	3487	31,1	25 418	7,3
Низкогорный степной	4281	27,8	5909	1,4
Тугайно-земледельческий	34675	35,3	57 110	16,5

Максимальный индекс обилия (16,5) отмечен в тугайно-земледельческом ландшафте, что связано с благоприятными условиями для развития клещей: повышенной влажностью, густой растительностью и наличием множества

укрытий. Полупустынный ландшафт показывает средний уровень зараженности (индекс 7,3), что может быть обусловлено наличием участков с растительностью, создающих микроклимат, благоприятный для клещей. В пустынном ландшафте индекс обилия значительно ниже (2,9), что объясняется экстремальными условиями (высокие температуры, низкая влажность), неблагоприятными для размножения клещей. Минимальный индекс (1,4) зарегистрирован в низкогорном степном ландшафте, где сухие условия и умеренная растительность ограничивают численность клещей.

Как видно из таблицы 4.4, анализ индекса обилия иксодовых клещей на различных сельскохозяйственных животных в разных ландшафтных зонах показал значительную вариабельность зараженности, обусловленную как природными условиями, так и биологическими особенностями самих животных.

Максимальный индекс обилия клещей наблюдается в тугайно-земледельческом ландшафте, особенно у верблюдов (42,3), КРС (16) и лошадей (16,3). Это свидетельствует о высокой численности клещей в данной экосистеме, вероятно, из-за благоприятных условий для их развития (влажность, растительность, наличие хозяев). Полупустынный и низкогорный степной ландшафты демонстрируют умеренные показатели зараженности с наибольшим индексом обилия у КРС (10,0 и 9,9 соответственно) и лошадей (14,1 и 7,8). В пустынном ландшафте уровень зараженности в целом ниже, за исключением верблюдов (13,5) и лошадей (15,8), что связано с их большей подвижностью и частыми переходами между разными биотопами.

Наибольшая зараженность клещами характерна для верблюдов (максимальный индекс обилия 42,3) и лошадей (до 16,3), что связано с их поведенческими особенностями и предпочтениями в выборе пастбищ. КРС также подвержен высокой инфекации, особенно в тугайных районах (индекс 16,0). МРС имеет самый низкий индекс обилия клещей (0,1–1,5), что может быть связано с особенностями шерстного покрова, более сухими местами обитания и активным уходом за шерстью.

Показатель обилия иксодовых клещей у разных видов сельскохозяйственных животных

Тип ландшафта	Вид животного	Всего исследовано	В том числе с клещами, %	Собрано клещей	Индекс обилия
Пустынный	КРС	1465	27,9	5582	3,8
	МРС	2450	26,2	3554	1,4
	Лошади	95	31,5	1503	15,8
	Верблюды	119	42	1611	13,5
Полупустынный	КРС	2156	47,4	23714	10,0
	МРС	1268	12,6	904	0,7
	Лошади	63	33,3	800	14,1
Низкогорный степной	КРС	2407	43,4	2391	9,9
	МРС	1777	11	2730	1,5
	Лошади	96	29,1	753	7,8
	Верблюды	1		35	35
Тугайно-земледельческий	КРС	3313	50,6	53178	16
	МРС	2015	9,6	861	0,1
	Лошади	100	37	1633	16,3
	Верблюды	34	44,1	1438	42,3
Итого		17319		122307	

В целом, количество клещей и их активность возрастает в зонах с повышенной влажностью и развитой растительностью (тугайные леса, поймы рек). Животные, обладающие высокой мобильностью и часто пересекающие разные биотопы (лошади, верблюды), демонстрируют более высокий уровень зараженности. В экстремально засушливых условиях (пустыня) общий

уровень зараженности ниже, но определенные виды (лошади и верблюды) остаются уязвимыми.

Таким образом, наибольшее количество клещей зарегистрировано в тугайно-земледельческом ландшафте (57 110 клещей, индекс обилия 16,5), что совпадает с самым высоким процентом зараженных животных (35,3%). Этот факт свидетельствует о благоприятных условиях для размножения клещей в данной зоне, что увеличивает риск их передачи человеку. В полупустынном ландшафте индекс обилия (7,3) остается значительно выше, чем в пустынном (2,9) и низкогорном степном (1,4), что также отражается на потенциальных рисках заражения.

Сопоставляя данные обилия клещей в ландшафтах с факторами риска инфицирования людей, нами были установлены следующие ключевые корреляционные закономерности:

- наибольшее количество случаев заражения отмечается среди лиц, имеющих контакт с КРС и МРС (87 и 80% подтвержденных случаев соответственно). Это подтверждает, что животные являются важным звеном в передаче инфекции, что особенно актуально для регионов с высоким индексом обилия клещей (тугайные леса и полупустыни);
- присасывание клеща как фактор риска выявлено у 79% предположительных случаев и только у 47% подтвержденных. Это говорит о том, что основной путь заражения, вероятно, связан не только с прямым контактом с клещами, но и с косвенными путями передачи инфекции через животных;
- уход за животными (КРС, МРС, собаками) значительно увеличивает риск инфицирования. Особенно ярко это выражено в тугайно-земледельческом ландшафте, где клещи наиболее многочисленны.

Также статистический анализ данных показывает, что чем выше индекс обилия клещей в данной местности, тем выше риск заражения людей,

контактирующих с животными. Наличие КРС ($OR=6,5$; $p=0,0007$) и МРС ($OR=6,7$; $p=0,00001$) достоверно связано с повышенным риском заражения. Эти виды животных могут служить природными резервуарами клещей, особенно в районах с высоким индексом обилия. Уход за животными (особенно КРС и МРС) имеет высокий риск заражения ($OR=5,0$; $p=0,001$ и $3,8$; $p=0,001$ соответственно), что подтверждает важность контроля за переносчиками инфекции среди скота. Присасывание клеща как самостоятельный фактор имеет меньшую значимость в подтвержденных случаях (47%), что указывает на необходимость учета других факторов передачи инфекции (уход за сельскохозяйственными животными, собаками, полевые работы).

Исходя из данных о факторах риска заболевания КГЛ в ТО на примере 2016 г., представленных в таблице 3.3, и результатов моновариабельного анализа риска заболеваемости КГЛ (таблица 3.4), с учетом подтвержденных случаев инфекции, индекса обилия клещей и процента зараженности сельскохозяйственных животных на основе статистических данных была вычислена вероятность заражения человека в различных ландшафтных зонах региона (таблица 4.5).

В таблице 4.5 показано, что чем выше индекс обилия клещей в ландшафте, тем выше риск заражения человека, особенно при наличии сельскохозяйственных животных.

Вероятность заражения была установлена по следующим критериям:

- высокая (61% и выше) — если индекс обилия клещей выше 10, процент зараженных животных более 30%, а ведущие факторы риска (уход за КРС/МРС, контакт с клещами) связаны с заражением ($p<0,01$);
- средняя (49–60%) — если индекс обилия от 5 до 10, процент зараженных животных 30–35%, а ведущие факторы риска также значимы ($p<0,05$);

- низкая (до 48% включительно) — если индекс обилия менее 5, зараженность животных до 30%, а ведущие факторы риска менее выражены.

Таблица 4.5.

Связь между ландшафтами, индексом обилия клещей, зараженностью животных и факторами риска для людей

Ландшафт	Индекс обилия клещей	Доля зараженных животных, %	Основные факторы риска для человека	Вероятность заражения, %
Тугайно-земледельческий	16,5	35,3	Уход за КРС, МРС, контакт с собаками, присасывание клещей	Высокая (до 87%)
Полупустынный	7,3	31,1	Уход за КРС, контакт с клещами	Средняя (49–60%)
Пустынный	2,9	31,5	Уход за КРС и лошадьми, низкий контакт с клещами	Низкая (30–47%)
Низкогорный степной	1,4	27,8	Уход за МРС, контакт с клещами	Низкая (15–38%)

Основную роль в передаче инфекции людям принадлежит иксодовым клещам *H. asiaticum* (21,86%) и *H. anatolicum* (21,4%). Именно они чаще всего нападают на людей, присасываясь к кожным покровам. Остальные виды

иксодовых клещей в большей мере в качестве прокормителя предпочитают КРС и МРС. Среди инфицированных особей также преобладают клещи рода *Hyalomma*: *H. anatolicum* — 22,63% и *H. asiaticum* — 12,1%. Обращает на себя внимание, что основное количество клещей (78,2%), как и подавляющее количество инфицированных клещей (94,74%), было собрано именно с сельскохозяйственных животных, что демонстрирует их важность в поддержании природных очагов инфекции, а также высокие факторы риска, обусловленные наличием в домашнем хозяйстве КРС и МРС, а также уходом за этими животными в подсобном хозяйстве или на сельскохозяйственном предприятии.

Увеличение активности клещей, что отражается и на количестве собранных проб, влечет за собой рост заболеваемости КГЛ. Между этими параметрами установлена умеренная зависимость ($r_s=0,663$; $p<0,05$). Рост удельного веса положительных проб имеет сильную прямую связь с увеличением числа случаев КГЛ ($r_s=0,870$; $p<0,05$). Эти данные предоставляют основополагающую информацию для более глубокого понимания распределения и видового разнообразия иксодовых клещей в ТО, а также прямой зависимости между количеством клещей и их инфицированностью и случаев заболевания КГЛ у людей.

4.2. Современный видовой состав иксодовых клещей в различных ландшафтных зонах Казахстана

Выявление клещей в населенных пунктах и их распределение в местах проживания человека указывают на потенциальный риск контакта с этими векторами трансмиссии инфекции в урбанизированных областях. В 2019 г. в ходе исследования была выполнена комплексная оценка распространения иксодовых клещей в ТО и г. Шымкент на основе анализа различных видов клещей — векторов трансмиссии ВККГЛ и точек их сбора: в населенных пунктах, на животных, на сельскохозяйственных угодьях, в очагах инфекции (в местах проживания выявленных больных КГЛ). Всего собрано 4902 клеща

в 14 районах ТО. Анализ количества клещей, обнаруженных на животных, подчеркивает тесную взаимосвязь с домашними и дикими животными, что имеет важное значение при изучении возможной трансмиссии вирусов между клещами, животными и, возможно, человеком. Процентное соотношение клещей, присутствующих на сельскохозяйственных угодьях, определяет их роль в поддержании активности иксодовых клещей, представляя интерес для оценки риска передачи заболеваний населению на близлежащих территориях. Кроме того, количество клещей на определенных участках, особенно их очагах, указывает на концентрацию переносчиков и резервуаров КГЛ, что имеет важное значение для анализа факторов риска и разработки эффективных мер по предотвращению эпидемических вспышек (рисунок 4.2).

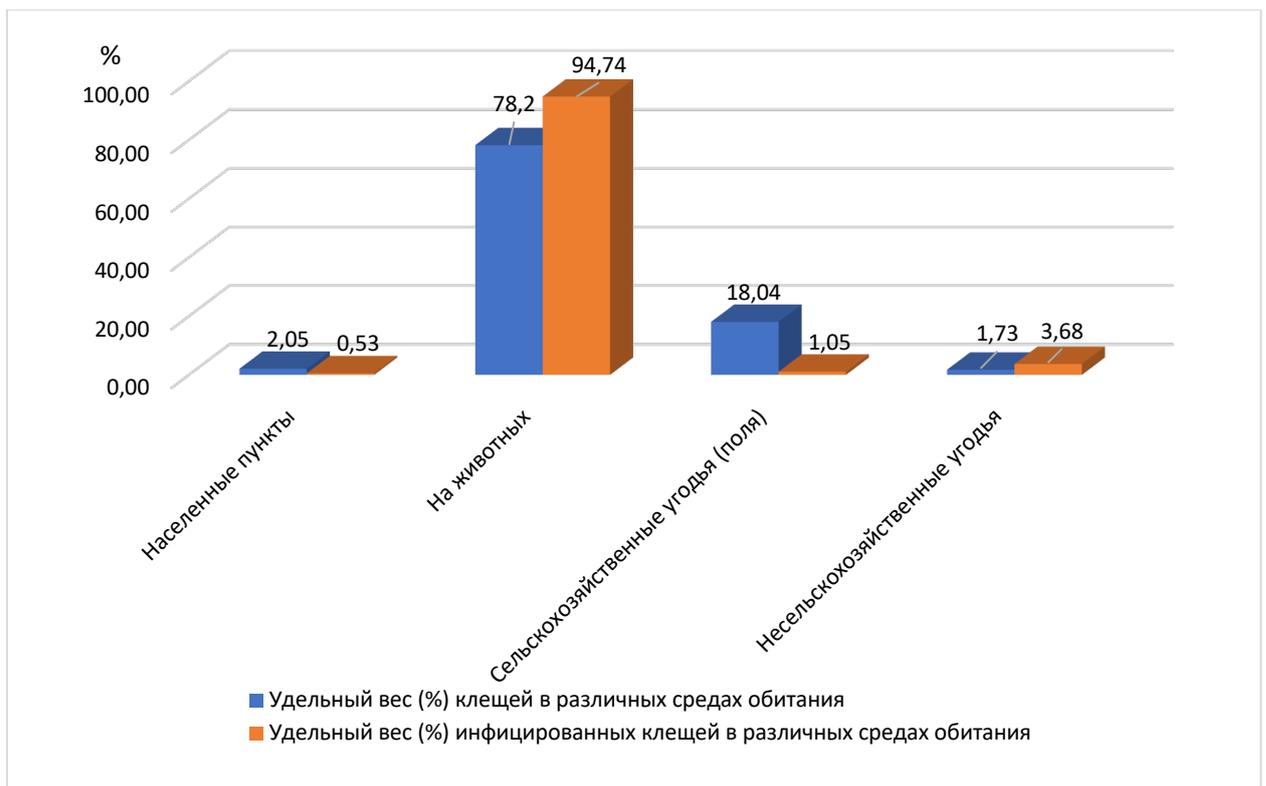


Рисунок 4.2. Удельный вес распределения иксодовых клещей в различных средах обитания

Анализируя видовой состав иксодовых клещей, присасывающихся к человеку, выяснили, что основную долю занимают иксодовые клещи

H. asiaticum — 21,86%, на втором месте стоят *H. anatolicum* (21,4%), которые являются переносчиками КГЛ. Третье и 4-е место в структуре занимают *D. daghestanicus* — 3,34%, *D. marginatus* — 0,51%. На остальные виды иксодовых клещей приходилось 52,89% от общего числа (рисунок 4.3).

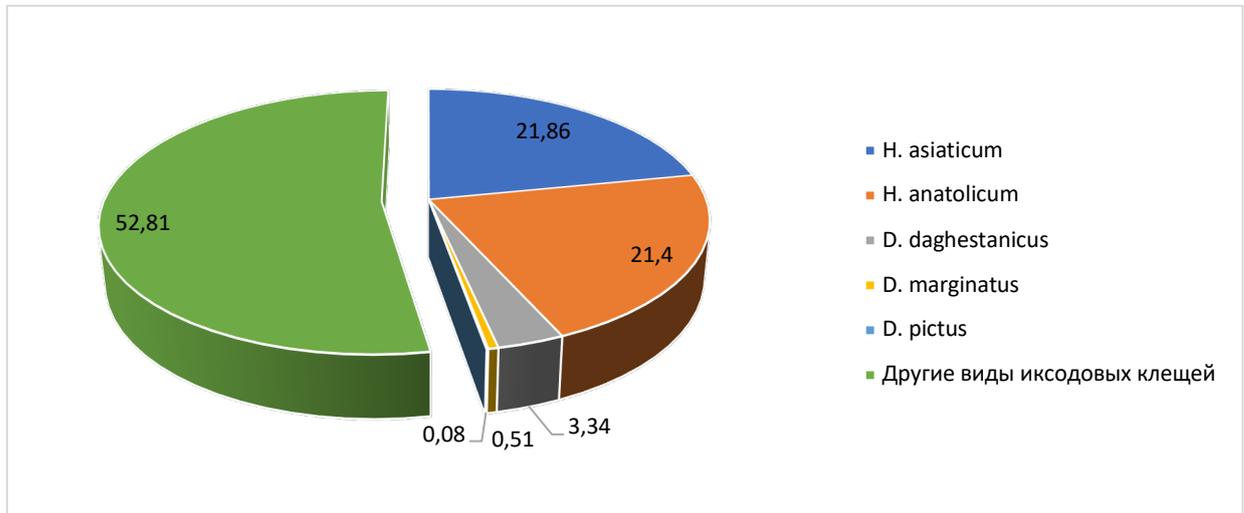


Рисунок 4.3. Удельный вес (%) видовой принадлежности иксодовых клещей в ТО и г. Шымкент.

Анализ распределения инфицированных клещей ВККГЛ в зависимости от видовой принадлежности показывает преобладание клещей рода *Hyalomma*. Так, на первом месте *H. anatolicum* (22,63%), на 2-м — *H. asiaticum* (12,1%), на 3-м — *D. daghestanicus* (1,57%; рисунок 4.4). Это свидетельствует о том, что основным переносчиком ВККГЛ среди клещей является *H. anatolicum*.

Количество положительных анализов/образцов составило 3,88% от общего числа исследованных клещей. При анализе результатов исследования пулов клещей на отдельных административных территориях ТО на наличие ВККГЛ в 2011–2023 г. установлен самый высокий индекс инфицированности клещей в Шардаре 5,03%, низкий индекс инфицированности в Тулькубасе (рисунок 4.5).

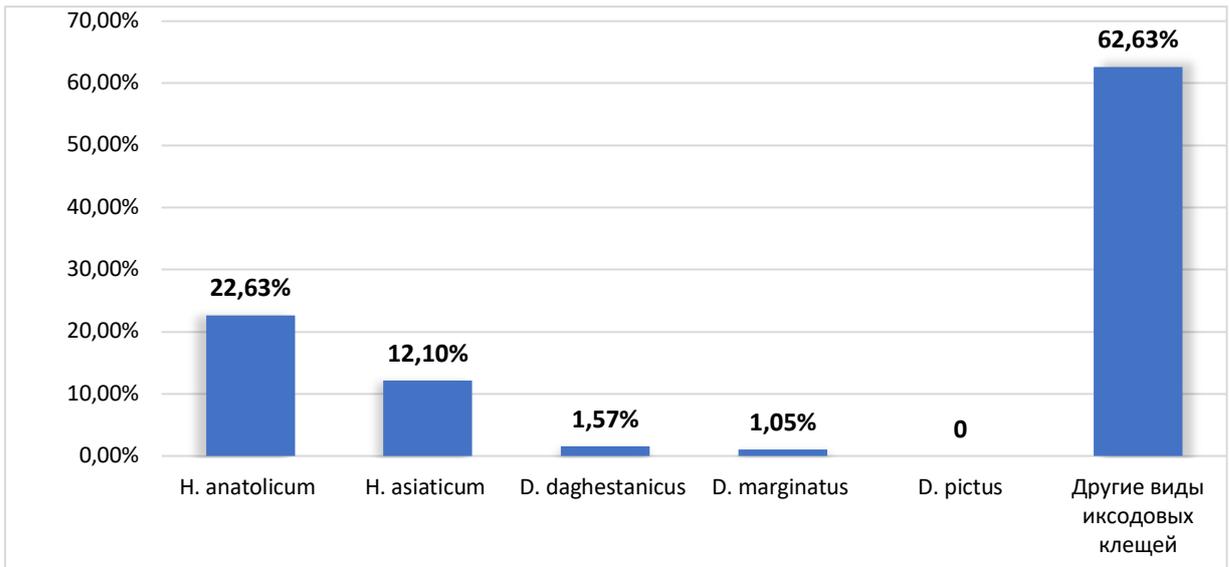


Рисунок 4.4. Удельный вес положительных образцов исследованных клещей в зависимости от их видовой принадлежности

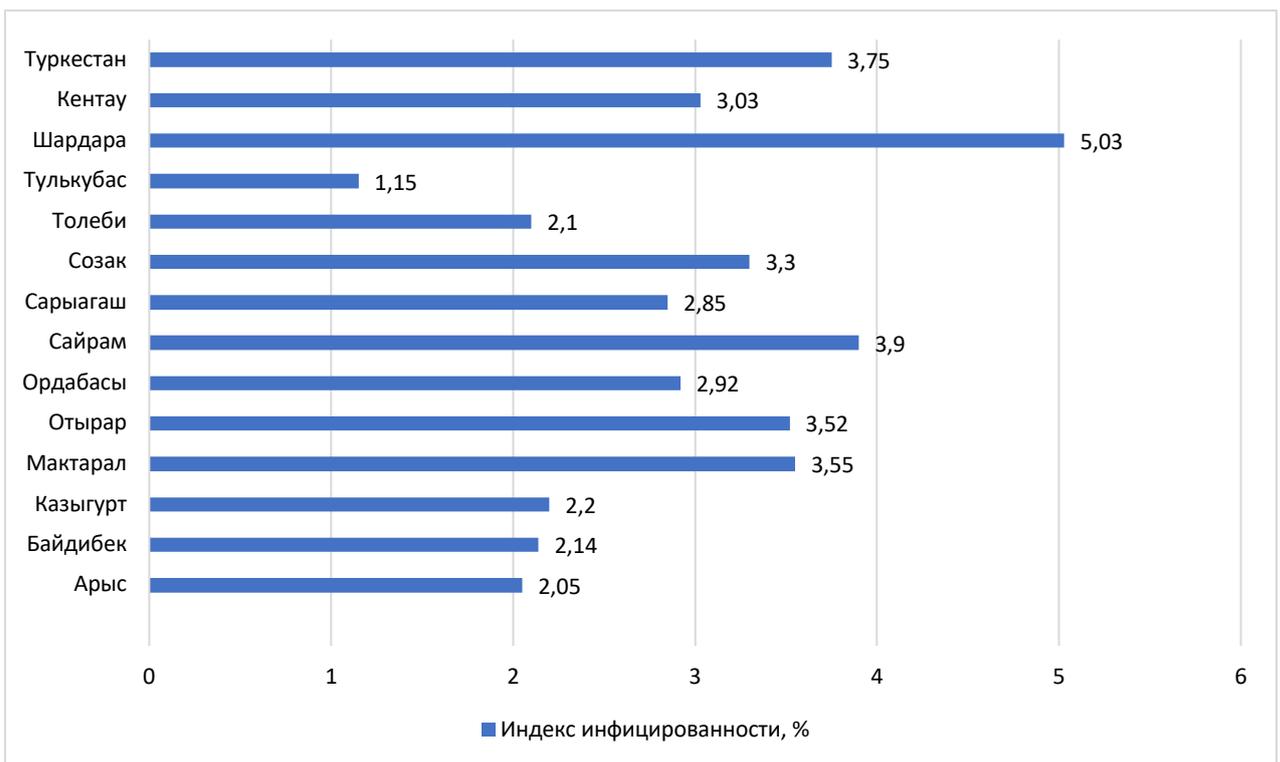


Рисунок 4.5. Результаты исследования пулов клещей на административных территориях ТО на наличие ВККГЛ в 2011–2019 гг.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи числа случаев присасывания клещей с общим количеством проб (собранных клещей),

положительных проб клещей с числом случаев заболевания КГЛ, долей положительных проб на вирус ККГЛ (% от числа всех собранных проб клещей) с заболеваемостью КГЛ в ТО (на 100 тыс. населения) за 2009–2021 гг. Оказалось, что корреляционная связь случаев КГЛ с количеством присасываний клещей слабая и статистически незначима. А вот при оценке связи случаев КГЛ и количества исследованных проб, которые косвенно отражают активность клещей, была установлена средней силы прямая связь (таблица 4.6).

Наблюдаемая зависимость заболеваемости от процента положительных проб на вирусоформность описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{заболеваемость \%}} = 0,191 \times X_{\text{\% положительных проб}} - 0,215.$$

Таблица 4.6.

Мониторинг КГЛ и активности клещей по ТО: данные за 2009–2021 гг) и корреляционный анализ между уровнем заболеваемости КГЛ/случаями КГЛ и различными факторами: присасывание клеща, результатами исследованных проб, положительными пробами, % положительных проб

Год	Присасывание клеща	Общее количество исследованных	Положительные пробы	% положительных	% инфицированно	Случай КГЛ	Заболеваемость КГЛ (на 100 тыс. ТО)
2009	4876	6438	256	4,9	6,3	22	0,88
2010	4567	5598	208	4,4	3,46	17	0,66
2011	3498	4410	97	2,1	4,81	6	0,36
2012	4290	4124	85	1,9	5,9	3	0,11
2013	4997	3765	105	2,4	1,7	5	0,18
2014	3606	4876	142	3	1,6	7	0,29
2015	4072	4521	131	2,9	2,3	7	0,21

2016	5812	4773	204	4,3	3,6	17	0,54
2017	4434	3841	108	2,8	2,3	8	0,42
2018	4664	3841	108	2,8	7,2	5	0,26
2019	3948	5607	210	4,1	4,2	9	0,47
2020	1314	6238	108	2,8	1,79	6	0,25
2021	1876	4212	91	2,1	1,7	6	0,3
Показатель	Характеристика корреляционной связи						
	r_s/r	теснота связи по шкале Чеддока		р			
присасывание клеща–случаи КГЛ	$r_s=0,226$	Слабая		0,379			
Общее количество исследованных проб (собранных клещей)–случаи КГЛ	$r_s=0,663$	Умеренная		0,014*			
положительные пробы–случаи КГЛ	$r_s=0,870$	Высокая		<0,001*			
положительные пробы в %–заболеваемость (на 100 тыс.)	$r=0,875$	Высокая		<0,001*			

При оценке заболеваемости КГЛ и количества положительных проб была установлена высокой зависимости прямая связь (таблица 4.6; рисунок 4.6).

Наблюдаемая зависимость случаев КГЛ от количества положительных проб на вирусоформность описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{случаи КГЛ}} = 0,093 \times X_{\text{положительные пробы}} - 4,117.$$

При увеличении количества положительных проб на вирусоформность на 1 следует ожидать увеличение случаев КГЛ на 0,093. Полученная модель объясняет 82,6% наблюдаемой дисперсии случаев КГЛ.

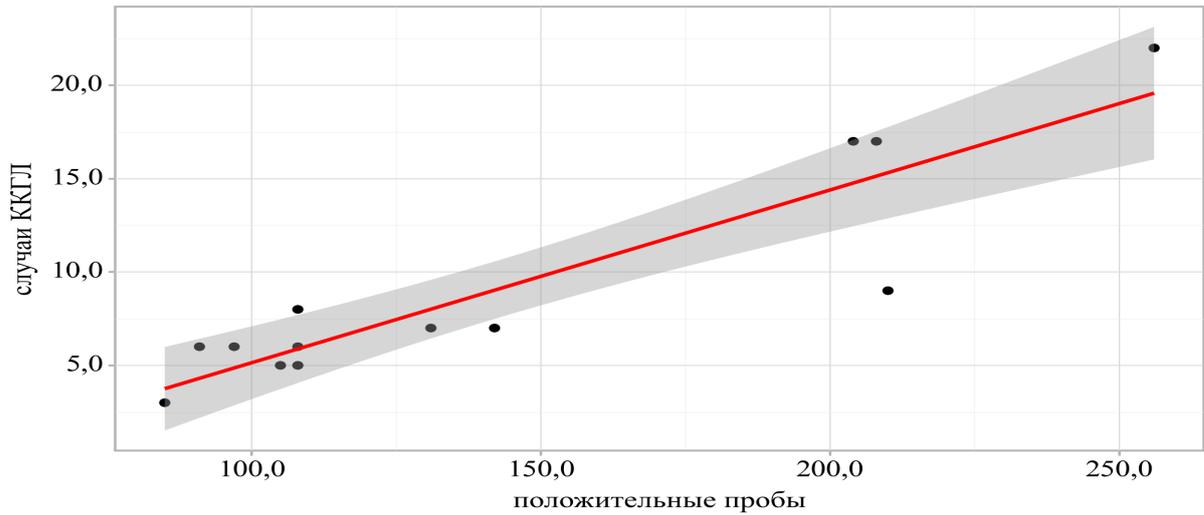


Рисунок 4.6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость случаев КГЛ от количества положительных проб на вирусоформность

При оценке связи заболеваемости (на 100 тыс. населения) и удельного веса положительных проб клещей на вирусоформность (в %) была установлена сильная прямая связь.

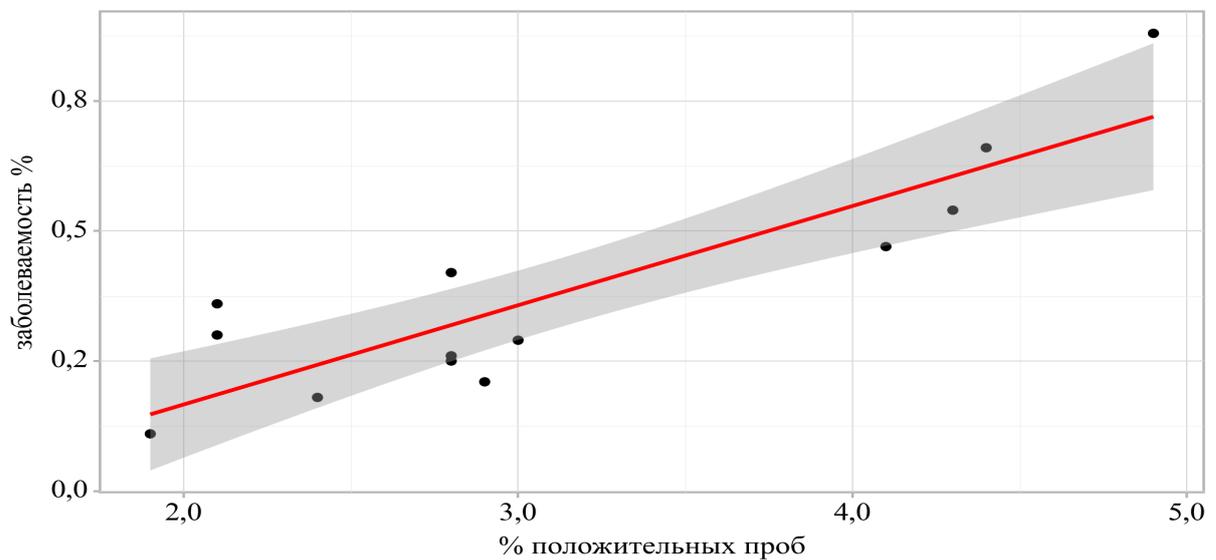


Рисунок 4.7. График регрессионной функции, характеризующий зависимость заболеваемости (на 100 тыс. населения) от количества положительных проб на вирусоформность в %

При увеличении положительных проб на вирусоформность на 1% следует ожидать увеличение заболеваемости на 0,191. Полученная модель объясняет 76,6% наблюдаемой дисперсии заболеваемости (рисунок 4.7).

Эти данные предоставляют основополагающую информацию для более глубокого понимания распределения и видового разнообразия иксодовых клещей в ТО, а также прямой зависимостью между количеством клещей и их инфицированностью и случаев заболевания КГЛ у людей. Установлено, что на территории ТО переносчиком ВККГЛ среди клещей приходится *H. anatolicum*.

Таким образом, учитывая обнаружение в большей степени клещей, в том числе инфицированных ВККГЛ, необходимо усиление мер ветеринарного контроля над регулярными (плановыми) акарицидными обработками сельскохозяйственных животных и мест их содержания, а также сельскохозяйственных угодий, детских образовательных и оздоровительных учреждений, мест отдыха, жилищ и прилегающих территорий подворий. Требуется внимания санитарно-просветительная работа среди населения о необходимости применения средств защиты от клещей у сельскохозяйственных животных на личных подворьях и домашних питомцев. Нуждается в усилении контроля со стороны работодателей использование индивидуальных акарицидных средств защиты работниками при выполнении сельскохозяйственных работ. Учитывая большую обращаемость по поводу присасывания клещей в г. Туркестане, Ордабасы и Сайраме, проводить борьбу, направленную на уничтожение клещей, с акцентом на эти населенные пункты. С учетом выявленных корреляционных взаимосвязей увеличения инфицированности клещей и роста заболеваемости КГЛ целесообразно введение автоматизированного мониторинга присасывания клещей у населения, позволяющего обеспечить максимальный охват пострадавших от присасывания клещей в режиме ежедневного 2-кратного (утро–вечер) мониторинга температуры тела и симптомов. Целесообразно расширение информационных кампаний среди населения о мерах предосторожности при

нахождении в природных условиях, использовании средств защиты от клещей и раннем обнаружении симптомов,стораживающих в отношении КГЛ.

Современный видовой состав иксодовых клещей в различных ландшафтных зонах юга Казахстана играет ключевую роль в эпидемиологии КГЛ. Изучение видового состава клещей позволяет определить, какие виды наиболее распространены в конкретном эндемичном регионе, в данном случае в ТО и Шымкенте, и как это влияет на риск заражения населения. Понимание видового состава клещей в каждой зоне позволяет оценить потенциал распространения ВККГЛ, так как различные виды клещей имеют разную степень способности переносить вирус и различную степень агрессивности по отношению к человеку.

Полученные в результате анализа распределения иксодовых клещей данные в регионе представляют собой важный вклад в понимание эпидемиологической ситуации. Необходимы дальнейшие научные исследования, направленные на изучение биологии и поведения иксодовых клещей, а также на разработку новых методов контроля над их численностью.

Климатические факторы, такие как температура, влажность, количество осадков и сезонные колебания климата, играют ключевую роль в динамике популяций клещей и их активности. Теплые и влажные условия, как правило, способствуют увеличению численности клещей и удлинению их активного сезона. Например, мягкие зимы могут привести к более раннему началу активности клещей весной, что увеличивает период, в течение которого люди могут подвергаться присасыванию инфицированных клещей. В то же время экстремально высокие температуры или засухи могут уменьшать численность клещей за счет снижения их выживаемости и доступности хозяев для питания. На юге Казахстана, где климатические условия могут значительно варьировать, эти факторы приобретают особое значение. Например, в горных районах более прохладный и влажный климат может способствовать высокой активности клещей весной и летом, тогда как в степных и пустынных районах

активность клещей может быть более выражена в начале и конце сезона, когда условия более благоприятны.

В связи с этим следующий раздел диссертационного исследования был посвящен оценке связи климатических факторов с распространением КГЛ в Казахстане.

4.3. Связь климатических факторов с распространением Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана

Нами были изучены взаимосвязи климатических факторов (многолетние показатели среднегодовой температуры, среднегодовой летней температуры, среднегодовой зимней температуры, среднегодового количества выпавших осадков) с лабораторно подтвержденными случаями КГЛ с 1999 по 2021 г. в эндемичных районах Казахстана (ТО, Кызылординская и Джамбулская области).

В результате проведенного анализа динамики климатических факторов и случаев КГЛ в ТО были получены следующие данные. Среднегодовая температура в ТО варьировала за период наблюдений от 11,84°C (в 2014 г.) до 13,60°C (в 2021 г.) Среднегодовая летняя температура находилась в диапазоне от 18,20°C (в 2003 г.) до 20,05°C (в 2021 г.) Среднегодовая зимняя температура варьировала от 5,45°C (в 2014 г.) до 7,25°C (в 2019). Максимальное значение среднегодового количества выпавших осадков отмечалось в 2003 г. и составило 441,94 мм. Минимальное значение среднегодового количества выпавших осадков отмечалось в 2000 г. и составило 226,55 мм. Максимальное значение случаев КГЛ отмечалось в 2009 г. и составило 22. В 2003 г. случаи КГЛ не регистрировались (рисунок 4.8; таблица 4.7).

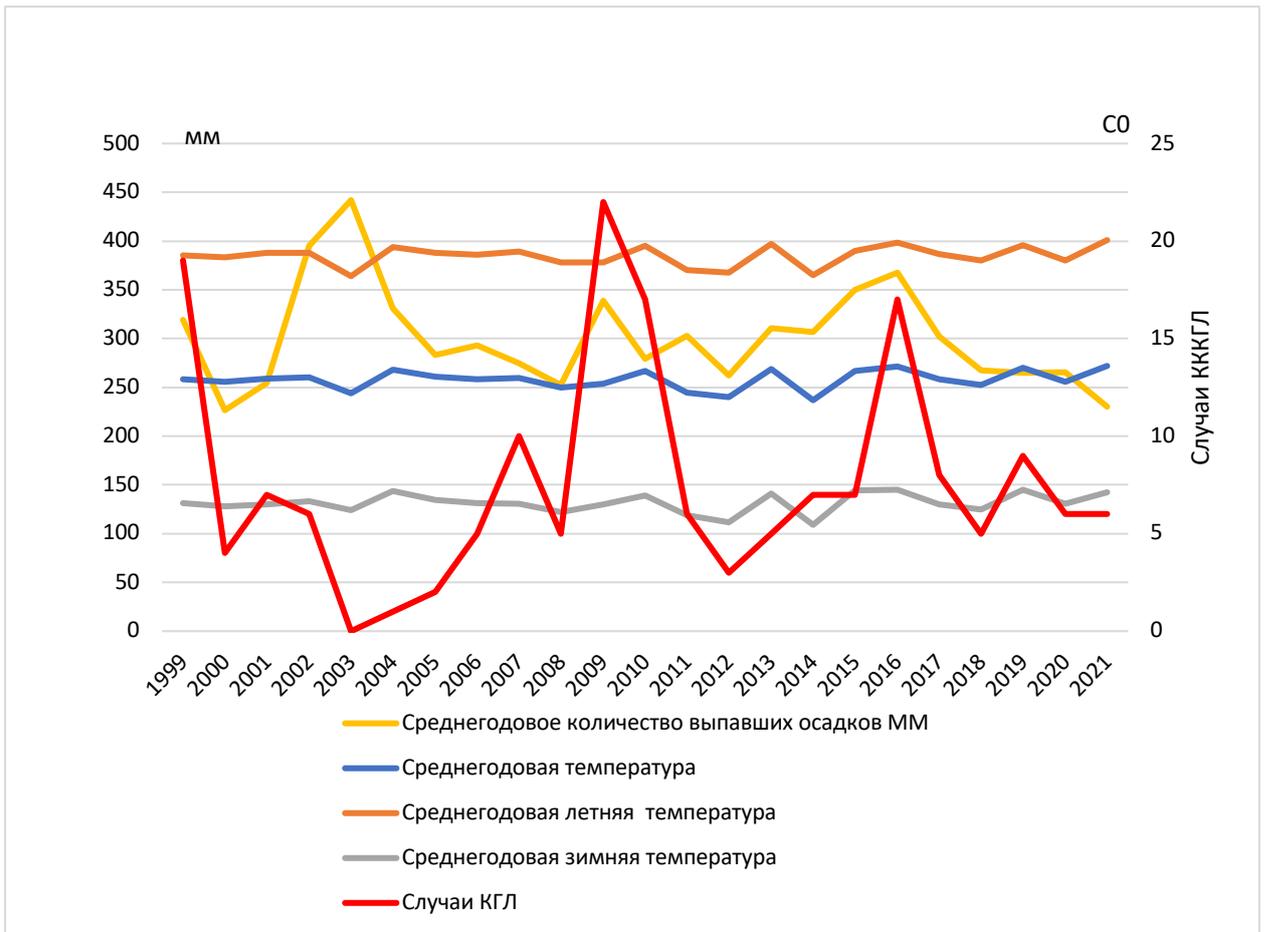


Рисунок 4.8. Климатические факторы и случаи КГЛ в ТО с 1999 по 2021 г.

В результате проведенного анализа динамики климатических факторов и случаев КГЛ в Жамбылской области были получены следующие данные. Среднегодовая температура в Жамбылской области варьировала за период наблюдений от 9,58°C (в 2014 г.) до 11,28°C (в 2013 г.) Среднегодовая летняя температура находилась в диапазоне от 15,43°C (в 2003 г.) до 17,41°C (в 2013 г.) Среднегодовая зимняя температура варьировала от 3,46°C (в 2014 г.) до 5,36°C (в 2015 г.).

Максимальное значение среднегодового количества выпавших осадков отмечалось в 2003 г. и составило 332,19 мм. Минимальное значение среднегодового количества выпавших осадков отмечалось в 2021 г. и составило 187,66 мм. Максимальное количество случаев КГЛ отмечалось в 2000 г. и составило 33. С 2007 по 2010, в 2014, 2019 гг. случаи КГЛ не регистрировались (таблица 4.8; рисунок 4.9).

Климатические параметры и случаи КГЛ по ТО с 1999 по 2021 г.

Год	Средне- годовая температура	Среднегодовая летняя температура	Средне- годовая зимняя температура	Средне- годовое количество выпавших осадков, мм	Случа и КГЛ
2021	13,6	20,05	7,13	230,04	6
2020	12,77	18,99	6,54	265,48	6
2019	13,5	19,8	7,25	264,78	9
2018	12,63	19,02	6,25	267,52	5
2017	12,9	19,33	6,51	301,99	8
2016	13,58	19,91	7,24	367,88	17
2015	13,34	19,48	7,23	350,12	7
2014	11,84	18,26	5,45	306,64	7
2013	13,44	19,84	7,07	310,93	5
2012	12	18,39	5,58	262,53	3
2011	12,22	18,52	5,94	302,5	6
2010	13,34	19,76	6,96	279,45	17
2009	12,68	18,91	6,49	339,02	22
2008	12,5	18,91	6,12	252,29	5
2007	12,98	19,46	6,54	274,9	10
2006	12,92	19,3	6,57	292,68	5
2005	13,04	19,4	6,72	283,02	2
2004	13,42	19,68	7,19	330,7	1
2003	12,19	18,2	6,22	441,94	0
2002	13	19,39	6,66	395,15	6
2001	12,94	19,41	6,49	254,57	7
2000	12,78	19,17	6,41	226,55	4
1999	12,9	19,27	6,57	319,39	19

Климатические параметры и случаи КГЛ по Жамбылской области с 1999 по 2021 г.

Год	Средне- годовая температура	Средне- годовая летняя температура	Средне- годовая зимняя температура	Средне- годовое количество выпавших осадков, мм	Случа и КГЛ
2021	11,13	17,37	4,91	187,66	1
2020	10,67	16,71	4,66	213,89	2
2019	11,11	17,17	5,08	203,46	0
2018	10,14	16,24	4,07	232,74	9
2017	10,63	16,77	4,51	258,43	8
2016	11,16	17,21	5,13	326,66	16
2015	11,21	17,09	5,36	265,74	7
2014	9,58	15,72	3,46	235,38	
2013	11,28	17,41	5,19	242,72	1
2012	9,6	15,71	3,5	193,21	2
2011	10	16	4,03	268,11	1
2010	10,74	16,77	4,74	271,7	0
2009	10,28	16,2	4,38	252,54	0
2008	10,63	16,63	4,65	209,72	0
2007	10,88	16,97	4,83	221,11	0
2006	10,84	16,87	4,83	244,67	1
2005	10,75	16,77	4,75	229,41	1
2004	11,02	16,91	5,16	259,99	1
2003	9,67	15,43	3,94	332,19	6
2002	10,87	16,85	4,91	329,23	4
2001	10,54	16,65	4,46	224,13	22
2000	10,36	16,39	4,36	213,33	33
1999	10,51	16,56	4,49	267,18	27

В результате проведенного анализа динамики климатических факторов и случаев КГЛ в Кызылординской области были получены следующие данные.

Среднегодовая температура в Кызылординской области варьировала за период наблюдений от 9,81°C (в 2014 г.) до 11,89°C (в 2013 г.). Среднегодовая летняя температура находилась в диапазоне от 15,83°C (в 2014 г.) до 17,85°C (в 2021 г.) Среднегодовая зимняя температура варьировала от 3,81°C (в 2014 г.) до 6,10°C (в 2016 г.).

Минимальное значение среднегодового количества выпавших осадков отмечалось в 2021 г. и составило 97,04 мм. Максимальное значение случаев КГЛ отмечалось в 2019, 2020 гг. и составило 9 случаев соответственно. Случаи КГЛ не регистрировались в 2002 и 2014 гг. (рисунок 4.10; таблица 4.9).

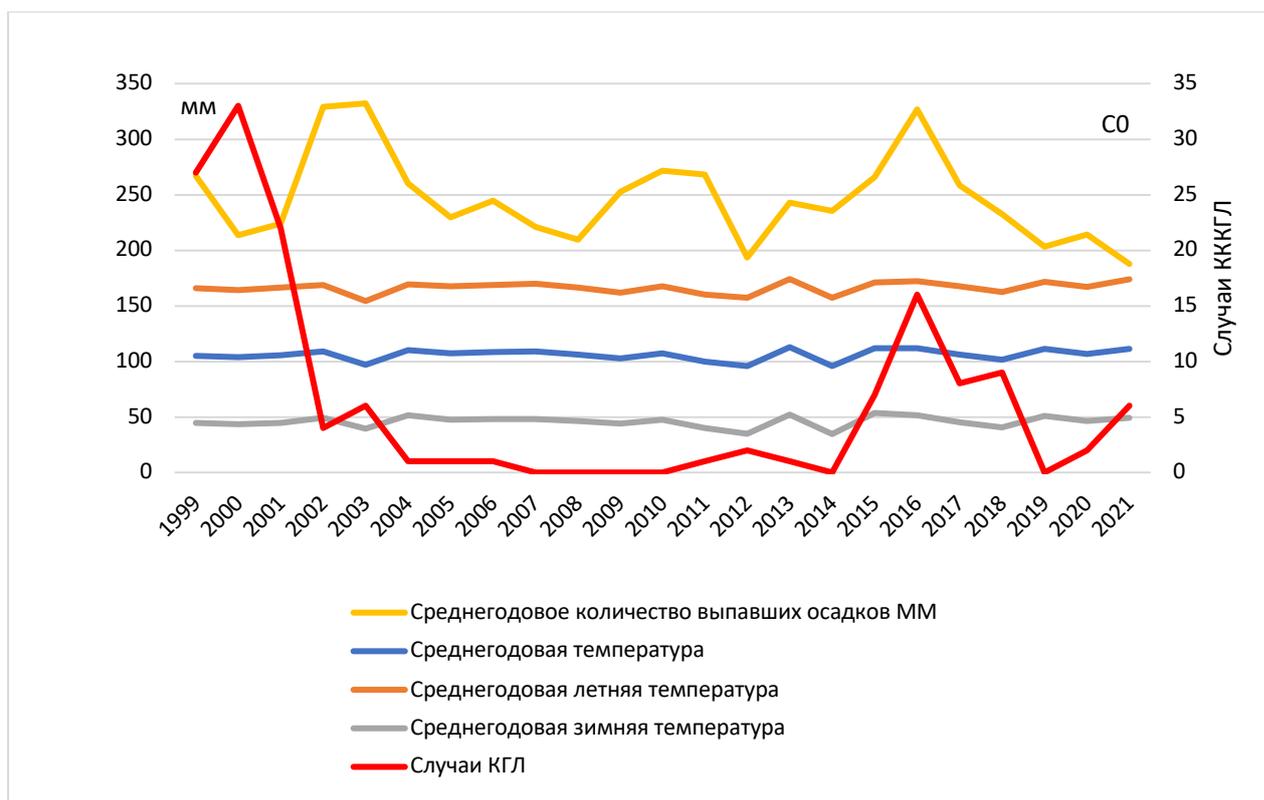


Рисунок 4.9. Жамбылская область: климатические факторы и случаи КГЛ с 1999 по 2021 г.



Рисунок 4.10. Кызылординская область: климатические факторы и случаи КГЛ с 1999 по 2021 г. в эндемичных регионах Республики Казахстан

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи среднегодовой температуры в эндемичных областях Республики Казахстан (данные из таблиц 4.2–4.4) и случаев КГЛ (таблица 4.10).

При оценке связи случаев КГЛ и среднегодовой температуры была установлена слабая прямая связь.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи среднегодовой летней температуры (данные из таблиц 4.2–4.4) и случаев КГЛ в эндемичных областях Казахстана (таблица 4.11).

При оценке связи случаев КГЛ и среднегодовой летней температуры также была установлена значимая слабая прямая корреляционная связь.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи среднегодовой зимней температуры (данные из таблиц 4.2–4.4) и случаев КГЛ на эндемичных территориях Республики Казахстан (таблица 4.12).

При оценке связи случаев КГЛ и среднегодовой зимней температурой была установлена значимая очень слабая прямая связь.

Климатические параметры и случаи КГЛ по Кызылординской области с 1999 по 2021 г.

Год	Средне- годовая температура	Средне- годовая летняя температура	Средне- годовая зимняя температура	Среднегодовое количество выпавших осадков, мм	Случаи КГЛ
2021	11,76	17,85	5,7	97,04	12
2020	11,34	17,37	5,33	112,06	9
2019	11,63	17,58	5,7	132,1	9
2018	10,33	16,39	4,29	122,21	4
2017	11,03	17,03	5,05	141,06	2
2016	11,8	17,54	6,1	196,75	5
2015	11,46	17,15	5,79	192,54	1
2014	9,81	15,83	3,81	121,32	2
2013	11,89	17,76	5,98	167,46	1
2012	10,28	16,3	4,29	122,71	8
2011	9,87	15,88	3,89	122,99	4
2010	11,55	17,7	5,41	107,57	2
2009	10,7	16,59	4,84	145,96	4
2008	10,67	16,79	4,58	120,57	2
2007	11,04	17,06	5,04	118,38	7
2006	10,91	16,97	4,89	115,11	5
2005	11,34	17,32	5,39	109,05	6
2004	11,7	17,65	5,77	159,76	2
2003	10,24	15,9	4,61	202,64	1
2002	11,15	17,02	5,3	158,78	0
2001	11	17,11	4,92	121,32	2
2000	10,97	17,03	4,94	102,8	3
1999	11,13	17,23	5,05	140,14	2

Таблица 4.10.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи среднегодовой температуры в целом в эндемичных областях Республики Казахстан и случаев КГЛ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_s	сила связи по шкале Чеддока	p
Среднегодовая температура–случаи КГЛ	0,313	Слабая	0,009*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 4.11.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи среднегодовой летней температуры и случаев КГЛ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_s	сила связи по шкале Чеддока	p
Самая высокая среднегодовая температура–случаи КГЛ	0,331	Слабая	0,005*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 4.12.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи самой низкой среднегодовой температуры и случаев КГЛ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_s	сила связи по шкале Чеддока	p
Самая низкая среднегодовая температура–случаи КГЛ	0,285	Очень слабая	0,018*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи среднегодового количества выпавших осадков и случаев КГЛ. Значимой статистической связи между этими показателями не установлено ($r_s=0,219$; $p=0,070$).

Предположение, сделанное в нашем исследовании, о возможном воздействии климатических факторов на заболеваемость КГЛ в эндемичных регионах Республики Казахстан, таких как ТО, Жамбылская и Кызылординская области, отчасти нашло свое подтверждение.

Ряд природно-климатических факторов действительно оказывает влияние на заболеваемость КГЛ в Южном Казахстане. Среди них можно выделить среднегодовую температуру, среднюю летнюю температуру и среднюю зимнюю температуру, которые имеют значимую слабую положительную связь с ростом заболеваемости КГЛ ($r_s=0,313$; $p=0,009$, $r_s=0,331$; $p=0,005$ и $r_s=0,285$; $p=0,018$ соответственно).

Важно отметить, что среднегодовое количество выпавших осадков в течение всего периода наблюдения (2011–2022 гг.) не показало значимой связи с заболеваемостью КГЛ, что подчеркивает необходимость учета комплекса факторов для полного понимания динамики эпидемического процесса КГЛ в эндемичных регионах.

Тем не менее прогнозирование заболеваемости КГЛ в условиях природных очагов должно учитывать климатические факторы для эффективного управления рисками и подготовки медицинских организаций к приему пациентов. Интеграция данных о видовом составе иксодовых клещей и климатических факторах позволяет получить более полное представление о рисках распространения КГЛ в Республике Казахстан. Этот комплексный подход позволяет не только прогнозировать возможные вспышки заболевания, но и разрабатывать целенаправленные меры по их предупреждению.

Изученные климатические факторы составляют лишь небольшую часть всех причин, влияющих на заболеваемость КГЛ в эндемичных районах. Необходимо также изучать другие факторы, которые могут оказывать

воздействие на рост или, наоборот, снижение числа ежегодно регистрируемых случаев КГЛ: географические и почвенные, состояние серопревалентности населения, количество клещей и их инфицированность, уклад жизни населения, характер труда и деятельности.

Понимание видового состава клещей, их биологии и экологии дает возможность выявить ключевые моменты в цепочке передачи вируса. Исследование роли клещей-резервуаров вируса в распространении КГЛ среди людей в ТО и г. Шымкенте в условиях меняющегося климата является важным элементом эпидемиологического анализа. В то же время характеристика возбудителя КГЛ на основе молекулярно-биологических методов позволяет более детально понять природу вируса и механизмы его передачи.

Молекулярно-биологические методы исследования, такие как ПЦР, секвенирование геномов и анализ фило- и популяционной генетики, предоставляют важную информацию о характеристиках возбудителя КГЛ. Эти методы позволяют идентифицировать штаммы вирусов, изучать их генетическое разнообразие и следить за эволюцией вируса. На основе этих данных можно определить, какие штаммы вируса циркулируют в конкретных регионах, включая ТО и Шымкент, а также выявить возможные пути их распространения.

Вопросу молекулярно-генетической характеристики вируса посвящена следующая глава научной работы.

ГЛАВА V. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами **впервые** были установлены генотипы вируса ККГЛ, циркулирующих в Южном Казахстане, — ТО и городе Шымкенте. В этих целях было исследовано 12 сывороток крови от больных КГЛ, диагноз у которых был подтвержден обнаружением специфических IgM к вирусу.

Изоляция вирусной РНК проводилась с использованием набора МАГНО-сорб (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия) из 300–500 мкл сыворотки, детекция РНК ССНФV — с набором «Амплиценс ССНФV-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия) методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene Q (Qiagen, Германия), реакция обратной транскрипции — с набором Reverta-L (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия) по инструкциям производителей. Ампликоны для секвенирования были получены с праймерами, указанными в таблице 5.1. Секвенирование сегментов S и M РНК вируса проведено на приборе ABI PRISM[®] 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием набора реагентов BigDye V3.1.

Филогенетический анализ последовательностей РНК проводился в программе MEGA X. РНК вируса ККГЛ была выявлена в 10 образцах сыворотки из 12 исследованных. Нуклеотидные последовательности, полученные с применением прямого и обратного праймеров, были проанализированы и объединены в общую последовательность с помощью программного обеспечения Seq Scape 2.6.0 (Applied Biosystems). В качестве матрицы использовали последовательности референтного штамма соответствующего вируса, депонированные в международной базе NCBI. Построение дендрограмм проводили с использованием программного обеспечения Mega 5.0, выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили, используя алгоритм Muscle [201, 134], построение

филогенетических деревьев проводили с использованием метода ближайших соседей (neighbor-joining).

Таблица 5.1.

Праймеры, использованные для секвенирования к ДНК ССНФV

Название праймера	5'—3' последовательность	Сегмент
CCHFV-S-F23	TACGCCACAGTGTTCTCTTGAGT	S
CCHFV-S-R756	cctgttgcaacaagtgtattcct	
CCHFV-S-F645	CGAGGCCAGTGAGCCGTGAACA	
CCHFV-S-R1234	tccaaagcagacacctctcact	
CCHFV-S-F1094	GCACTCTTGAGCACCCCAATGAA	
CCHFV-S-R1660	cgcacagcccttaagtgttt	
CCHFV-M-F1256	ATGTCACTCGACATTCAACTAGAATAG	
CCHFV-M-R1927	taggcaataaccctgcctgca	
CCHFV-M-F1862	AGTGCCACAGGGAAGAGCTGTGA	
CCHFV-M-R2446	agggcaatgagttacatgcctagca	
CCHFV-M-F2368	CTGCAGTTACAACATATGTCCCTA	
CCHFV-M-R3099	tccatctctactgctgaagtgtct	
CCHFV-M-F2920	TCATCAAYTGCACTTGAGCATCTGC	
CCHFV-M-R3613	tgggcagtcacctgtacaggtt	
CCHFV-M-F3564	TGTCTTCGAGTACTTGTCAGGTGA	
CCHFV-M-R4332	tgtggtgtgtctccatgtgcag	

Концентрации вирусной РНК находились в диапазоне от 30 до 10^7 копий/мл. Для образцов с концентрацией вирусной РНК выше 10^4 коп/мл (таких было 5) были секвенированы участки сегментов S и M вируса длиной 1530 и 2920 нуклеотидов соответственно. Сравнительный анализ полученных последовательностей с геномами вируса ККГЛ из базы данных GenBank,

проведенный в программе MEGA X с использованием метода ближайших соседей и модели Tamura 3-parameter+G, показал, что изоляты из Казахстана принадлежат к генетическим группам Азия-1 (образец 20) и Азия-2 (образцы 5, 8, 10, 18) (рисунки 5.1–5.3).

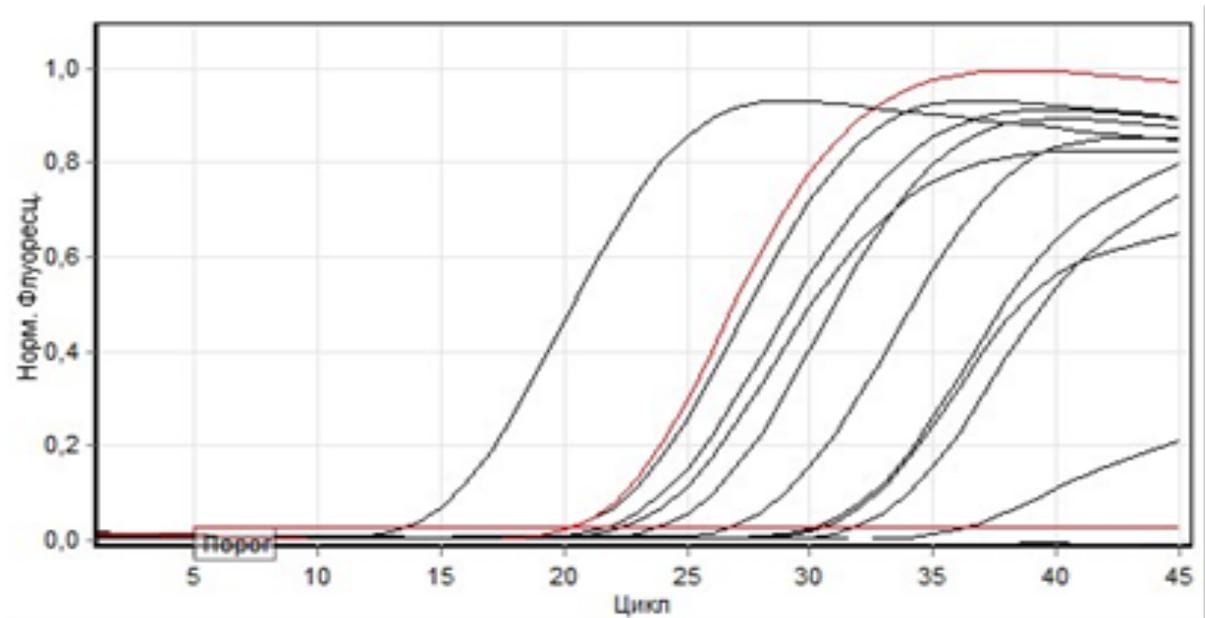


Рисунок 5.1. Результат детекции РНК вируса ККГЛ в сыворотках крови больных 1–12.

Таким образом, в ТО циркулируют вирусы ККГЛ, соответствующие таковым в эндемичной (Кызылординская) и неэндемичной (Алматинская) областях Казахстана, где выявлены генотип КГЛ Азия-2 и реассортант между генотипами Азия-1 и Азия-2. Кроме этого, генотип Азия-2 показывает свое доминирующее положение в ТО (рисунок 5.4), как и в Китае, Таджикистане, Узбекистане и Туркменистане.

Что касается изолятов, относящихся к генотипу Азия-1, то с учетом самой южной в стране локации региона можно предполагать, что происходит возможная миграция этого генотипа вируса из стран Ближнего Востока, в частности Ирана, где в основном регистрируется генотип Азия-1, принадлежащий линии IV, а также Пакистана, Омана, Афганистана, где также преобладает генотип вируса Азия-1.

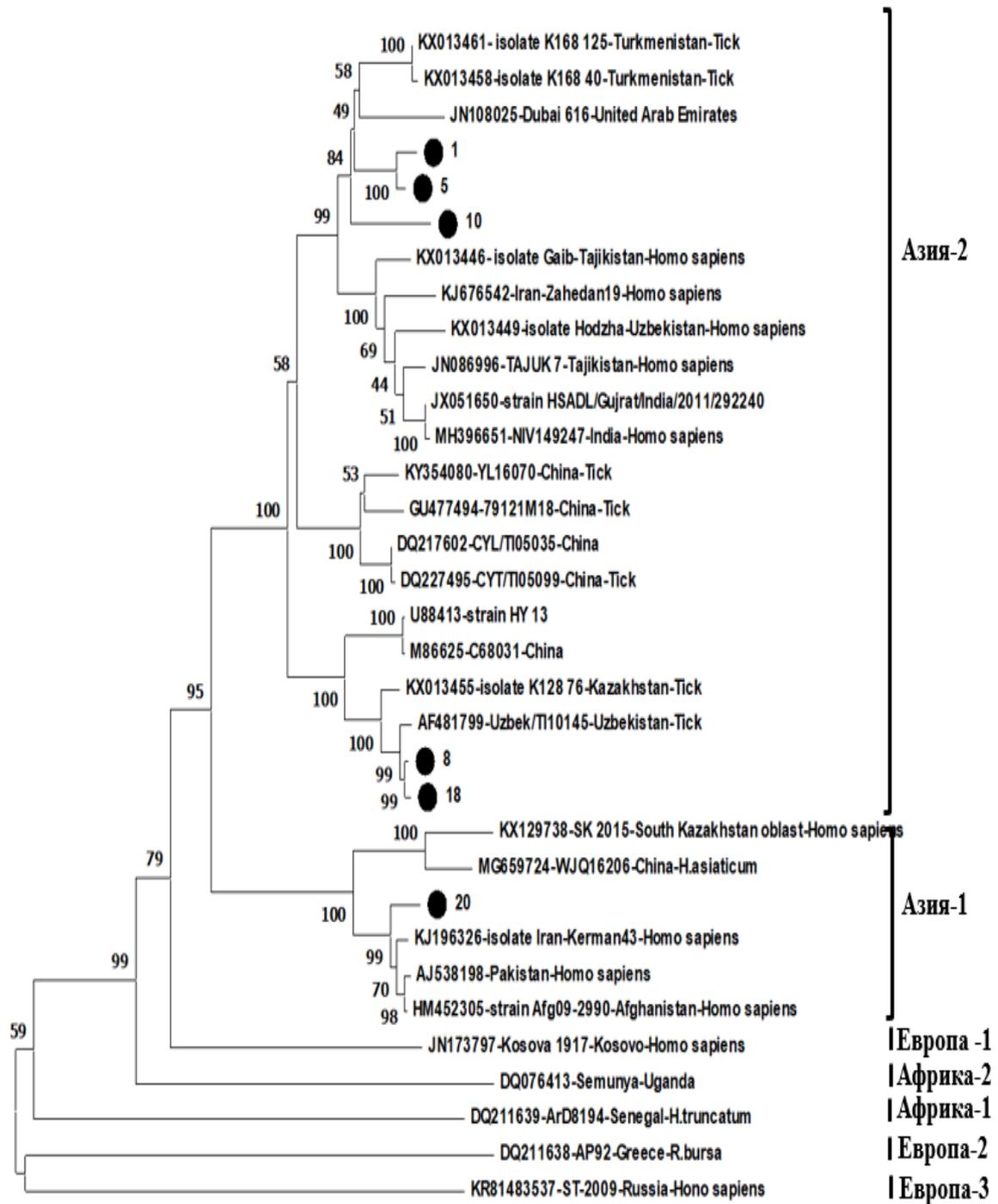


Рисунок 5.2. Филогенетический анализ фрагментов S-сегмента вируса ККГЛ длиной 1530 н.п. для исследованных в данной работе образцов, а также для последовательностей из GenBank, NCBI. Анализ проведен с использованием метода neighbor-joining и модели Tamura 3-parameter+G с bootstrap-поддержкой 500.

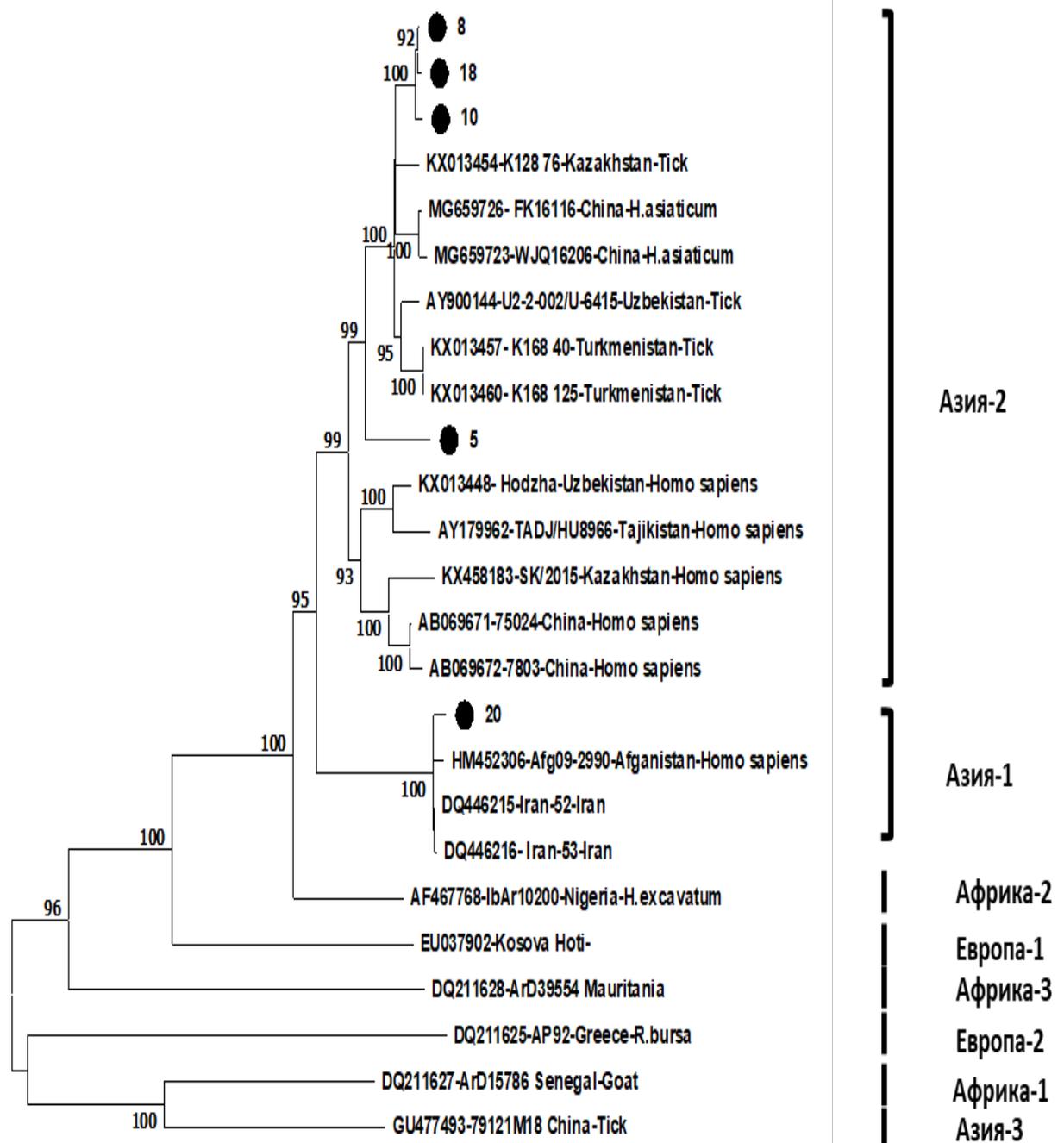


Рисунок 5.3. Филогенетический анализ фрагментов М сегмента вируса ККГЛ длиной 2920 п.о. для исследованных в данной работе образцов, а также для фрагментов длиной 2920 п.о. для последовательностей из GenBank, NCBI. Анализ проведен с использованием метода neighbor-joining и модели Tamura 3-parameter+G с bootstrap-поддержкой 500.

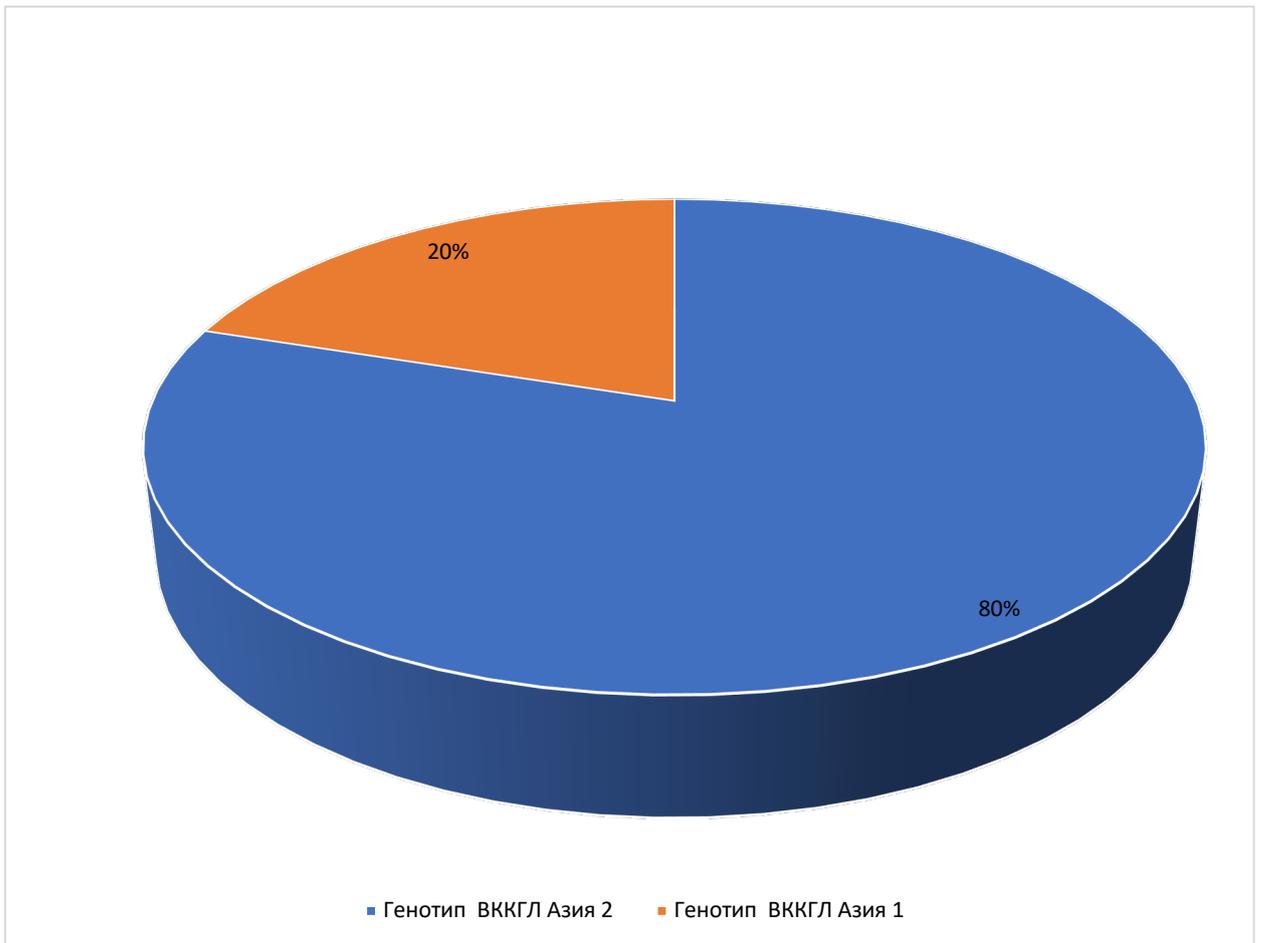


Рисунок 5.4. Соотношение удельного веса генотипов вируса ККГЛ, принадлежащих к линиям Азия-1 и Азия-2, выделенных из крови у пациентов с КГЛ.

Ранее полученные данные в результате определения нуклеотидных последовательностей участков сегментов S, L и M генома ВККГЛ от клещей, собранных в эндемичных регионах Казахстана (ТО, Кызылординская и Жамбылская области), также показали генетическое разнообразие вирусов КГЛ, циркулирующих на эндемичных территориях страны.

Полученные нами результаты позволили определить циркулирующие генотипы ВККГЛ на территории Казахстана и установить доминирующую генетическую линию вируса — Азия-2, которая была выделена из 80% исследуемых образцов. Следует отметить, что данные, представленные в нашей работе, являются оригинальными, так как исследование генома вирусов

КГЛ, выделенных от больных этой инфекцией, на территории ТО ранее не проводилось.

В исследовании Т.К. Султанкуловой и соавт. (2022) [191] все клещи были собраны в 2021 г. в полевых условиях на флаг. Всего из 694 клещей 667 (96,1%) являлись представителями рода *Hyalomma*, 27 (3,9%) относились к *I. ricinus*. РНК ВККГЛ была обнаружена у 4 (0,57%) из 694 протестированных взрослых клещей. Одна особь *H. asiaticum* (4,5% положительных проб) была выявлена в Жамбылской области, 2 (8,0%) особи *H. asiaticum* — в ТО и одна особь *I. ricinus* — в Кызылординской области.

Вирус Казахстан/Рыскулов/87/2021 (ON783805), выделенный в Жамбылской области, и вирус Казахстан/Туркестан 154/2021 (ON783804), выделенный в ТО, были сходны по нуклеотидной последовательности с вирусами, выделенными в Казахстане (КХ096701, КХ096705, КХ096703, КХ096700), Иране (КР075671, КJ676542), Таджикистане (AY297692), Узбекистане (AF481799) и Китае (AJ010648), и были отнесены к линии Азия-2. Вирус Казахстан/Жалагаш/68/2021 (ON783803), выделенный из клещей в Кызылординской области, был идентичен вирусам из Казахстана (КХ096702, КХ096704), Афганистана (JX908640), Ирака (AJ538196) и Ирана (КР075667) и принадлежал к линии Азия-1 [191].

В исследовании Т.И. Нурмаханова и соавт. (2018), сообщалось, что генотипирование вируса ККГЛ, обнаруженного в пуле из клещей, собранных в полевых условиях и снятых с сельскохозяйственных животных в ТО, на основе анализа и последующего сравнения последовательностей выделенных участков генома вирусов с данными последовательностей, размещенными в базе данных GenBank, позволили определить генетические варианты вируса генотипов Азия-1 и Азия-2 [30].

В более поздней публикации Т.И. Нурмаханова и соавт. (2024) все клещи были собраны в полевых условиях или сняты с сельскохозяйственных и диких животных в течение 2 сезонов весной и осенью 2021–2022 гг. Весенний и осенний сбор клещей планировался в зависимости от погодных условий.

Выбирались дни с наиболее оптимальной температурой окружающей среды, когда наблюдалось наибольшее количество голодных клещей. Из 3527 собранных особей (583 пула) только в одном пуле из Кызылординской области удалось определить методом ПЦР вирус ККГЛ, который после генотипирования был отнесен к генотипу Азия-1 [155].

Таким образом, результаты генотипирования вируса ККГЛ демонстрируют целесообразность проведения молекулярно-генетического мониторинга за ВККГЛ в Республике Казахстан, позволяющего детально изучить структуру и геном вируса ККГЛ и контролировать динамику распространения генотипов вируса ККГЛ на территории. Секвенирование генома вируса ККГЛ позволяет выявить генетическую вариабельность и мутации, которые могут влиять на вирулентность и иммуногенность вируса. Методы ПЦР и секвенирование нового поколения широко используются для идентификации вирусных штаммов и изучения их филогенетических связей.

Молекулярно-биологические характеристики вируса ККГЛ имеют прямое влияние на клинические проявления заболевания. Генетические вариации в вирусных гликопротеинах могут изменять его тропизм к различным типам клеток и тканей, что определяет тяжесть и распространенность геморрагических проявлений. Например, мутации в сегменте М могут влиять на способность вируса связываться с клеточными рецепторами и проникать в клетки, что определяет тяжесть заболевания. Нуклеокапсидный белок, кодируемый сегментом S, играет ключевую роль в индукции иммунного ответа. Вариабельность в этом белке может влиять на эффективность иммунной системы в борьбе с вирусом и на развитие иммунопатологических реакций, таких как цитокиновый шторм, что также отражается на клинической картине КГЛ. Использование молекулярно-биологических методов для изучения патогенеза КГЛ позволяет идентифицировать ключевые молекулы и пути, которые могут служить мишенями для новых терапевтических подходов. Это особенно важно для разработки специфических противовирусных препаратов и вакцин, направленных

на предотвращение тяжелых форм заболевания. Связь между молекулярно-биологическими характеристиками вируса ККГЛ и его клинической картиной подчеркивает важность комплексного подхода к изучению и лечению данного заболевания.

Молекулярные исследования позволяют глубже понять механизмы патогенеза и разрабатывать новые методы диагностики и терапии, что в конечном итоге способствует улучшению исходов заболевания. Интеграция данных молекулярно-биологических исследований и клинических наблюдений является ключевым элементом в борьбе с КГЛ. Молекулярно-генетические особенности циркулирующих генотипов ВККГЛ на территории Республики Казахстан оказывают свое влияние и на клинические проявления заболевания, в сравнении с описанными на территории Российской Федерации [39], где циркулируют другие генотипы вируса. О клинической характеристике КГЛ на территории ТО и г. Шымкента в сравнении с клиническими проявлениями заболевания в Российской Федерации пойдет речь в следующей главе.

ГЛАВА VI. КЛИНИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Неспецифические проявления КГЛ в дебюте заболевания, свойственные также целому ряду других заболеваний инфекционного и неинфекционного профиля, нередко приводили к поздней обращаемости пациентов за медицинской помощью. В случае же ранней обращаемости нередко отмечались гиподиагностика КГЛ и лечение пациентов в первые дни болезни от других, клинически сходных заболеваний. Это отражалось и на клинической картине заболевания в целом, приводя к более тяжелым случаям инфекции. Приводим далее анализ форм заболевания, клинических особенностей и исходов инфекции у 94 больных КГЛ, находившихся в 2011–2023 гг. на лечении в медицинских учреждениях г. Шымкента и ТО.

6.1. Общая характеристика пациентов

Исследованные нами больные были распределены по возрасту, полу, степени тяжести, исходам, дням болезни на день обращения за медицинской помощью (таблицы 6.1–6.4).

Таблица 6.1.

Возрастная структура больных КГЛ

Количество наблюдений	Возраст, лет							Итого
	0–14 (1)	15–17 (2)	18–29 (3)	30–39 (4)	40–49 (5)	50–59 (6)	60 и старше (7)	
Абс.	5	2	39	21	12	9	6	94
%	5,3	2,1	41,5	22,3	12,8	9,6	6,4	100
<i>p₁₋₃, p₁₋₄, p₂₋₃, p₂₋₄, p₃₋₄, p₃₋₅, p₃₋₆, p₃₋₇, p₄₋₆, p₄₋₇ < 0,05</i>								

Таблица 6.2.

Распределение больных КГЛ по форме тяжести заболевания при поступлении в стационар

Степень тяжести заболевания	Абсолютное число больных	%	<i>p</i>
Легкая	–	–	
Средняя	33	35,1	<i>p</i> <0,05
Тяжелая	61	64,9	
Общее количество	94	100	

Таблица 6.3.

Распределение больных КГЛ по исходам заболевания

Степень тяжести заболевания	Абсолютное число больных	%
Выздоровление	82	87,2
Перевод в другой стационар	2	2,2
Смерть	10	10,6
Общее количество	94	100

Среди заболевших преобладали пациенты в возрасте 18–29 лет (41,5%) и 30–39 лет (22,3%), дети и подростки составили 7,4%, мужчины составляли большинство (57,4%). Незначимо преобладали лица мужского пола (57,4%, $p > 0,05\%$). Большинство госпитализированных больных переносили инфекцию в тяжелой форме. Летальность составила 10,6%.

Как видно из таблицы 6.4, поздняя госпитализация (позже 3-го дня болезни) была осуществлена у 58 (61,7%) больных, что явилось причиной

тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания с высоким риском летальных исходов.

Таблица 6.4.

Сроки поступления больных КГЛ в стационар

День поступления в стационар	Абсолютное число больных	%
1	6	6,4
2	18	19,1
3	12	12,8
4	16	17,0
5	11	11,7
6	15	16,0
7	8	8,5
8	2	2,1
9	2	2,1
10	3	3,2
Позже 10 дня	1	1,1
Общее количество	94	100

6.2. Анализ форм тяжести Крымской геморрагической лихорадки и сроков госпитализации пациентов в профильное отделение

Анализ форм тяжести КГЛ

Формы тяжести заболевания и исходы у больных с КГЛ зависели от сроков обращения к врачу и сроков госпитализации. Как видно на рисунке 6.1, число госпитализированных больных с тяжелыми формами заболевания

составило 64,9%, а со среднетяжелыми формами — 35,1% ($p < 0,05$). Больные с легкими формами не были зарегистрированы и стационарного лечения не получали.

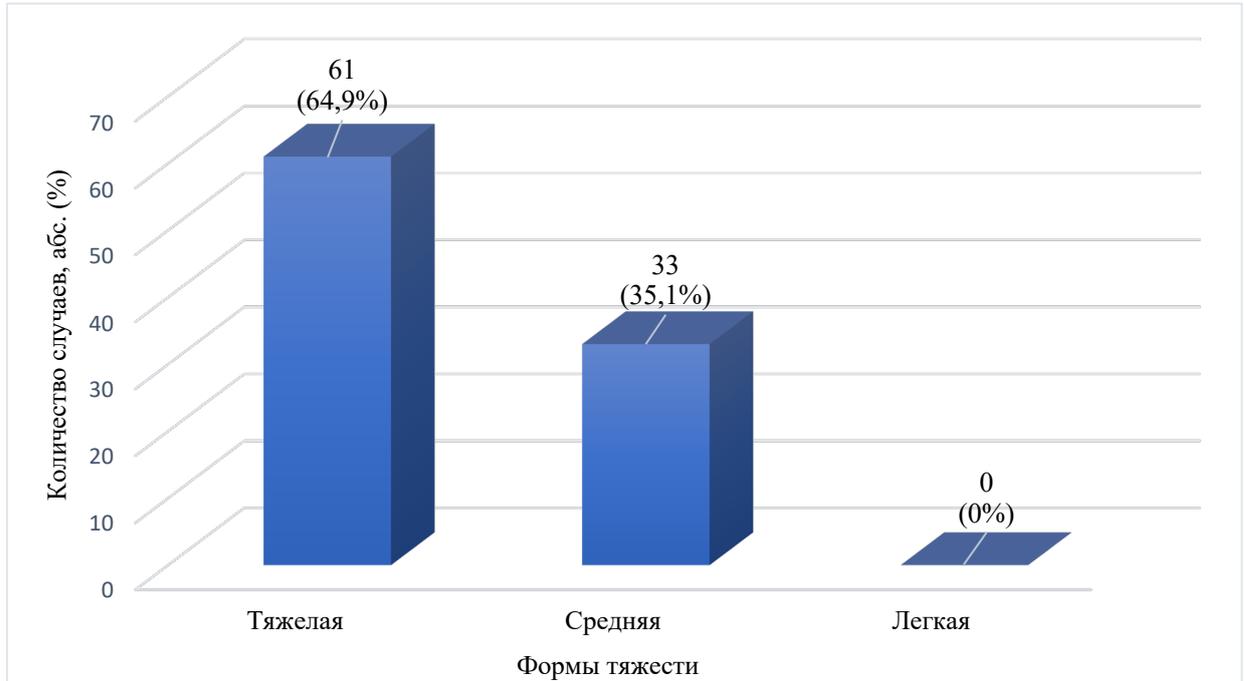


Рисунок 6.1. Распределение больных КГЛ по форме заболевания

Обнаружена связь тяжести течения со сроками поступления в стационар. Все больные с КГЛ, у которых была в последующем диагностирована среднетяжелая форма заболевания, поступали в стационар в первые 3 дня болезни. У подавляющего большинства пациентов с тяжелой формой заболевания (95,1%) наблюдалось поступление в стационар позже 3-го дня болезни ($\chi^2=81,929$; $p < 0.001$; таблица 6.5). Не исключается также связь тяжести течения заболевания с высоковирулентными свойствами вируса.

Следует отметить, что даже у оставшихся 35,1% больных, у кого заболевание имело среднетяжелую форму, отмечались длительные последствия для организма в виде астенизации, обострения сопутствующей патологии. Отсутствие зарегистрированных и госпитализированных случаев легкой формы заболевания указывает на то, что такие случаи выпадают из поля зрения врачей (согласно серопревалентности таких случаев может быть

2–3%), относительно мягкое клиническое течение болезни ведет к тому, что пациенты занимаются самолечением на дому, либо заболевание протекает под маской других диагнозов, что повышает риски заражения окружающих.

Таблица 6.5.

Связь сроков поступления в стационар и формы тяжести КГЛ

Сроки поступления в стационар	Число больных со среднетяжелой формой КГЛ	Число больных с тяжелой формой КГЛ	Критерий χ^2
1–3-й день болезни ($n=36$)	33	3	81,929 ($p<0.001$)
4-й день болезни и позже ($n=58$)	0	58	

82 (87,2%) пациента были выписаны из инфекционного стационара с благоприятным исходом, 2 (2,2%) были переведены в другие лечебные учреждения на долечивание, у 10 (10,6%) наступил летальный исход (рисунок 6.2).

Благоприятный исход в 89,4% случаев указывает на эффективность своевременных лечебных мероприятий и ухода, предоставленных данным пациентам. Он также может свидетельствовать о высокой степени ответа организма на терапию и о том, что большинство инфицированных имеют благоприятные перспективы на выздоровление. Процент летальных исходов, составивший 10,6%, указывает на серьезность и риск потенциально смертельного исхода КГЛ, особенно для тех, у кого развиваются тяжелые формы болезни. Эти данные подчеркивают важность предоставления своевременной медицинской помощи и разработки эффективных стратегий лечения для снижения летальных исходов. Переводы в другие стационары в

2,2% случаев были связаны с необходимостью специализированного лечения и услуг, которые не могут быть предоставлены в текущем медицинском учреждении (например, заместительная почечная терапия).

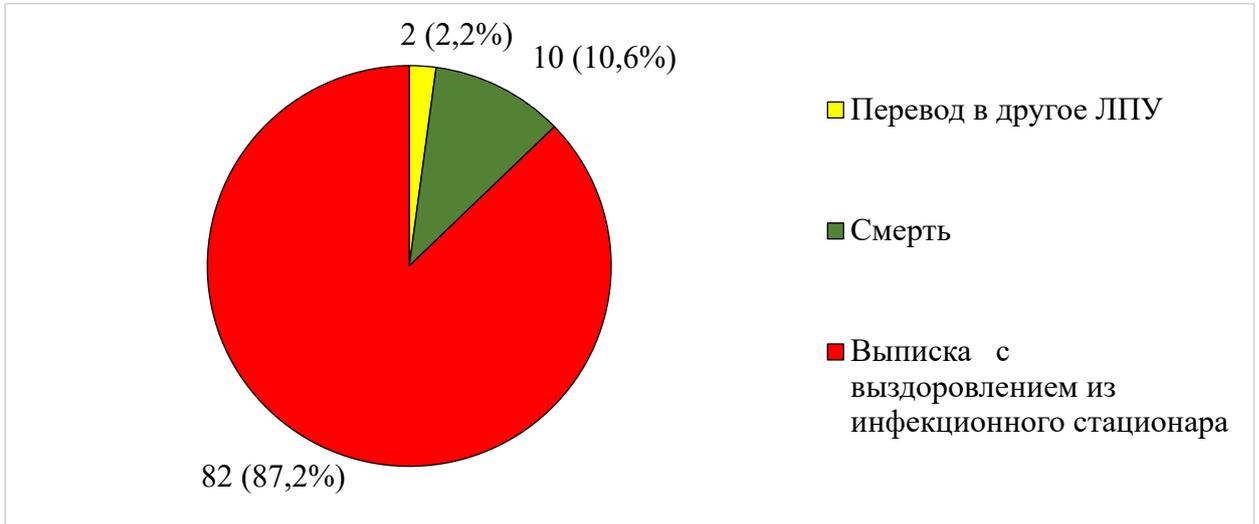


Рисунок 6.2. Распределение больных КГЛ по исходам заболевания

Анализ сроков госпитализации больных с КГЛ в инфекционный стационар

Чаще всего пациенты доставлялись в стационар по линии скорой помощи (29,8%), но также отмечался большой удельный вес переводов из соматических стационаров (26,6%), направление из поликлиники (17%), самообращение (25,5%), что существенно повышало риски заражения окружающих, в том числе внутрибольничные (рисунок 6.3). Ввиду разнообразия клинических проявлений в предгеморрагическом периоде КГЛ пациенты обращались в различные лечебные учреждения с такими симптомами, как головная боль, тошнота, рвота, жидкий стул, ломота в теле, боль в животе, в пояснице и др. на фоне повышенной температуры тела. 17,0% больных обратились и были госпитализированы в инфекционные стационары позднее 7-го дня от начала заболевания. При анализе сроков госпитализации выявлено, что наибольшее число больных (44,7%) было госпитализировано на 4–6-й день от начала болезни (рисунок 6.4). Своевременная госпитализация в

1–3-й дни болезни имела место в 38,3% случаев, что было значимо меньше, чем поступивших после 3-го дня болезни ($p<0,05$) — 61,7 % больных, что может быть расценено как поздняя госпитализация (рисунок 6.5).

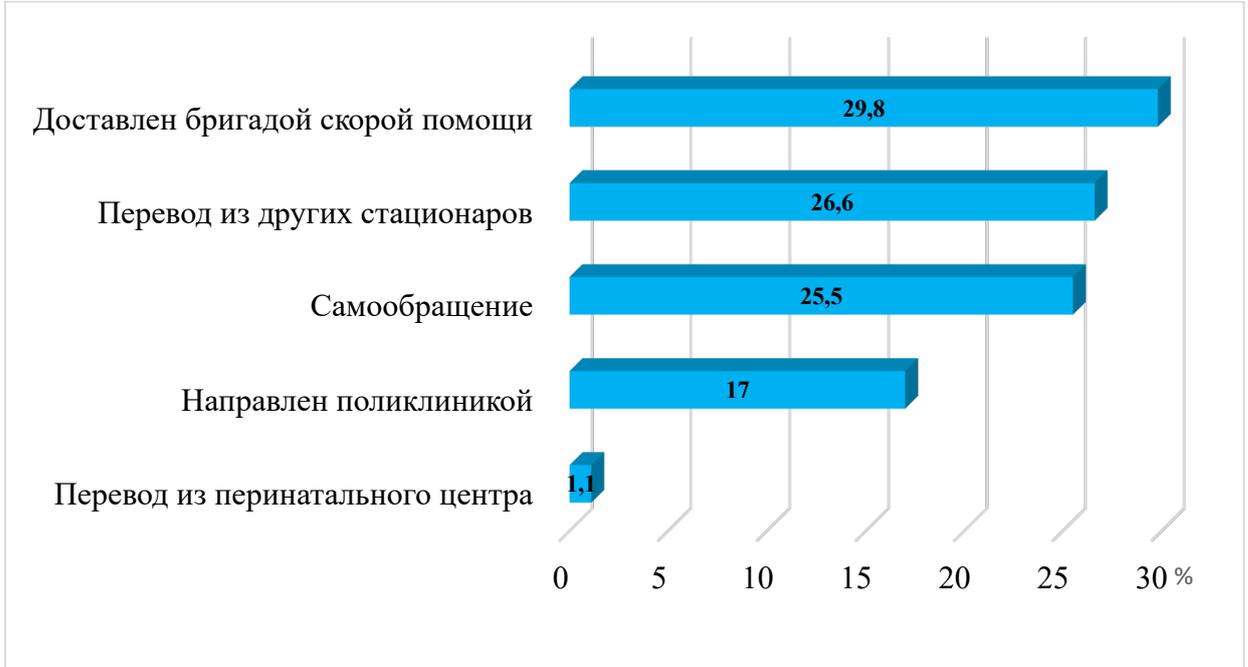


Рисунок 6.3. Варианты направления больных КГЛ в стационар (n=94)

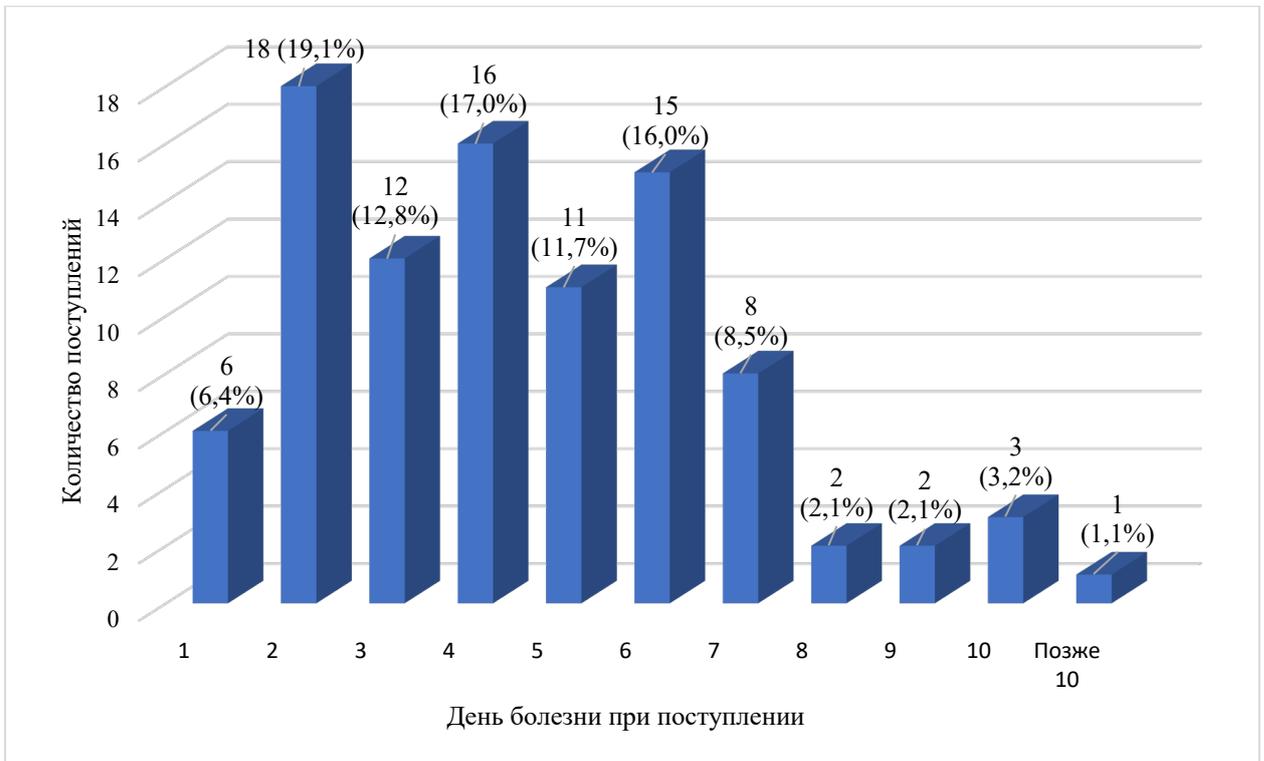


Рисунок 6.4. Сроки поступления больных КГЛ в стационар



Рисунок 6.5. Своевременность госпитализации больных КГЛ в стационар

Поздняя госпитализация больных сопряжена с прогрессированием болезни до более тяжелых стадий, что усложняет лечение и повышает риск фатального исхода, с увеличением смертности из-за потери времени на эффективное лечение. Не госпитализированные вовремя пациенты с КГЛ могут стать источником инфекции для окружающих, что приведет к увеличению числа случаев и распространению заболевания.

В целом, поздняя госпитализация увеличивает сложность лечения, риск осложнений и смертности пациентов с КГЛ. Возникает необходимость более эффективных систем ранней диагностики и доступа к медицинской помощи для сокращения времени от момента начала заболевания до госпитализации и улучшения прогнозов для пациентов.

Анализ тяжести течения КГЛ и сроков госпитализации пациентов в профильное отделение является важным аспектом в понимании эпидемиологии и клинической картины заболевания. Изучение особенностей клинических проявлений КГЛ позволяет более точно диагностировать и эффективно лечить пациентов. Взаимосвязь между этими аспектами помогает улучшить тактику ведения пациентов и снизить летальность и осложнения. Тяжесть течения КГЛ варьирует от легких до тяжелых форм, которые могут включать серьезные геморрагические проявления и мультиорганную

недостаточность. Раннее выявление и своевременная госпитализация играют ключевую роль в предотвращении осложнений и снижении летальности. Анализ сроков госпитализации показывает, что задержка в поступлении в профильное отделение часто приводит к ухудшению состояния пациента и увеличению риска тяжелого течения заболевания. Особенности клинических проявлений КГЛ зависят от стадии заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Связь между тяжестью течения и клиническими проявлениями КГЛ очевидна: тяжелые формы заболевания чаще сопровождаются выраженными геморрагическими симптомами и системными проявлениями, такими как шок и полиорганная недостаточность. Пациенты с тяжелыми формами КГЛ требуют интенсивной терапии и постоянного мониторинга в условиях профильного отделения. Раннее выявление таких пациентов и их быстрая госпитализация могут существенно улучшить прогноз. Для улучшения исходов лечения КГЛ важно разработать стандартизированные протоколы ранней диагностики и госпитализации, которые основываются на анализе клинических проявлений и тяжести течения заболевания. Это включает использование молекулярно-биологических методов для подтверждения диагноза, проведение дифференциальной диагностики с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, а также оценку факторов риска тяжелого течения.

Таким образом, интеграция данных об анализе тяжести течения и сроков госпитализации пациентов с особенностями клинических проявлений КГЛ позволяет разработать более эффективные стратегии ведения пациентов. Этот подход приводит к своевременному оказанию медицинской помощи, снижению риска осложнений и улучшению клинических исходов, что в конечном итоге способствует улучшению эпидемиологической ситуации и снижению заболеваемости и летальности от КГЛ.

6.3. Особенности клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки

Анализ клинических проявлений КГЛ в ТО ($n=94$) показал, что в момент госпитализации в инфекционный стационар слабость отмечалась у 98,94% больных, ломота в теле — у 59,57%, лихорадка — у 54,26%, снижение аппетита — у 45,74%, головная боль — у 32,98%. Частота геморрагических симптомов в момент госпитализации: носовое кровотечение отмечалось у 27,67% больных, геморрагическая сыпь — у 18,09%, желудочно-кишечное кровотечение — у 13,83%, десневое кровотечение — у 13,83%, маточное кровотечение — у 10% (рисунок 6.6).

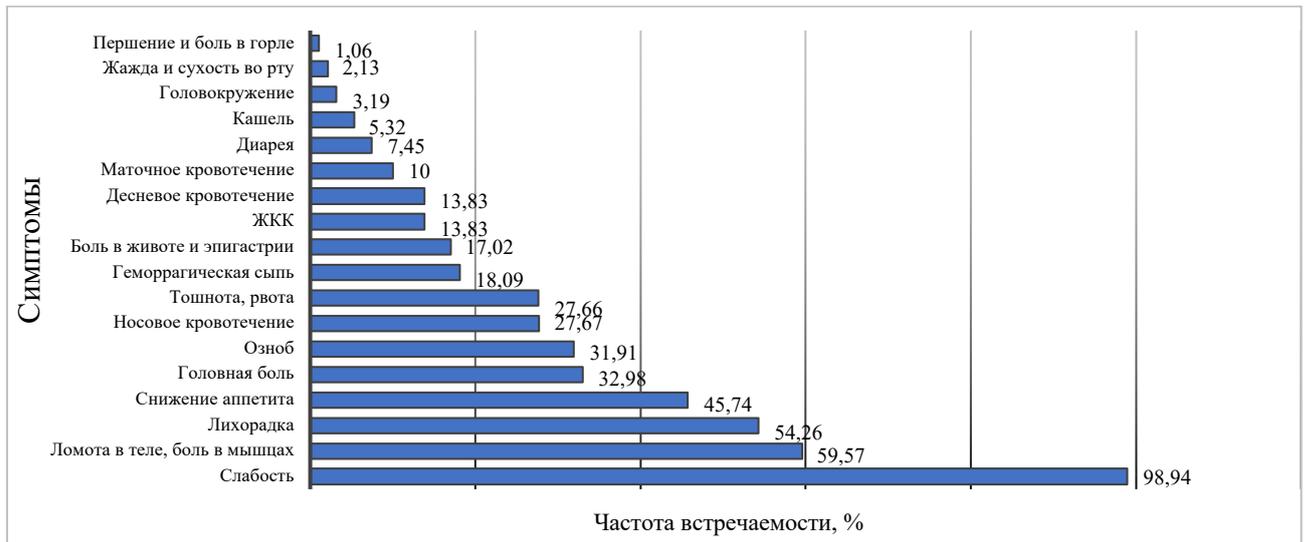


Рисунок 6.6. Симптомы и частота их встречаемости у больных КГЛ при поступлении в стационар

Практически все пациенты (98,94%) чувствовали выраженную слабость на момент госпитализации. Это типичный симптом вирусных инфекций, однако в контексте КГЛ он указывает на тяжелое состояние пациентов и наличие системных воздействий вируса на организм. Ломота в теле и лихорадка свидетельствуют об общем воспалительном процессе и являются индикаторами тяжести заболевания. Снижение аппетита и головная боль, как правило, связаны с нарушением общего состояния здоровья и

неврологическими проявлениями болезни. Наличие геморрагических симптомов, таких как носовое, десневое или желудочно-кишечное кровотечение, а также геморрагическая сыпь и маточное кровотечение, указывает на тяжесть заболевания и нарушения системы свертываемости крови, что является характерной особенностью КГЛ. Полученные данные подчеркивают серьезность и многообразие клинических проявлений КГЛ, затрудняющих проведение дифференциальной диагностики на ранних этапах заболевания. Более редкими симптомами оказались диарея (7,45%), кашель (5,32%), головокружение (3,19%), жажда и сухость во рту (2,13%), першение и боль в горле (1,06%) (рисунок 6.6).

Был выполнен сравнительный анализ частоты имевшихся у пациентов с КГЛ клинических симптомов с встречаемостью клинических проявлений болезни у жителей Ставропольского края Российской Федерации, представленными в докторской диссертации И.В. Санниковой (2009), в предгеморрагический и геморрагический периоды заболевания [38] (рисунки 6.7–6.10; таблицы 6.6, 6.7).

У всех наблюдаемых нами больных в Республике Казахстан впоследствии развивались геморрагические проявления, в Российской Федерации частота их встречаемости была значительно меньше — 83,4% ($p < 0,001$). В предгеморрагический период, по нашим наблюдениям, значительно реже, чем по наблюдениям И.В. Санниковой, встречались лихорадка — 37,2% и 100% ($p < 0,01$), а также проявления общей интоксикации: общая слабость (34,0% и 100%; $p < 0,01$), сниженный аппетит (28,7% и 100%; $p < 0,01$), головная боль (26,6% и 100%; $p < 0,01$), миалгии (11,7% и 100%) (рисунки 6.7, 6.8; таблица 6.6).

Таким образом, предгеморрагические симптомы КГЛ в Республике Казахстан были менее выраженными, что приводило к позднему обращению за медицинской помощью, высокой частоте ошибочных диагнозов и переходу в последующем в геморрагическую стадию заболевания. Разницы во встречаемости симптомов со стороны ЖКТ не было (таблица 6.6).

Сравнительная характеристика клинических проявлений КГЛ в Республике Казахстан и Ставропольском крае Российской Федерации (Санникова И.В., 2009) в предгеморрагический период

Клинические проявления	Абуова, 2024 (<i>n</i> =94) (1)		Санникова, 2009 (<i>n</i> =157) (2)		<i>p</i> ₁₋₂
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	
Лихорадка	35	37,2 ± 4,98	157	100 ± 0,63	< 0,001
Общая слабость	32	34,0 ± 4,88	157	100 ± 0,63	< 0,001
Ломота в теле	28	29,8 ± 4,71	н/д	–	–
Сниженный аппетит	27	28,7 ± 4,66	157	100 ± 0,63	< 0,001
Головная боль	25	26,6 ± 4,55	157	100 ± 0,63	< 0,001
Озноб	21	22,3 ± 4,29	н/д	–	–
Боли в мышцах	11	11,7 ± 3,31	157	100 ± 0,63	< 0,001
Тошнота	11	11,7 ± 3,31	25	15,9 ± 2,92	> 0,05
Боли в животе	10	10,6 ± 3,17	17	10,8 ± 2,47	> 0,05
Рвота	9	9,6 ± 3,03	19	12,1% ± 2,6	> 0,05
Боли в суставах	8	8,5 ± 2,87	н/д	–	–
Диарея	6	6,4 ± 2,52	12	7,6 ± 2,11	> 0,05
Головокружение	5	5,3 ± 2,31	15	9,6 ± 2,35	> 0,05
Першение, боль в горле	3	3,2 ± 1,81	21	13,4 ± 2,72	< 0,002
Жажда, сухость во рту	2	2,1 ± 1,48	н/д	–	
Кашель	2	2,1 ± 1,48	8	5,1 ± 1,75	> 0,05
Боль в эпигастрии	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Вялость	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Гиперемия лица	1	1,06 ± 1,05	112	71,3 ± 3,61	< 0,001
Желтушность кожи	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Увеличение лимфузлов	1	1,1 ± 1,05	12	7,6 ± 2,11	< 0,01
Инъекция сосудов склер	5	5,3 ± 2,31	145	92,4 ± 2,11	< 0,001
Заложенность носа	3	3,2 ± 1,81	8	5,1 ± 1,75	> 0,05
Гиперемия ротоглотки	3	3,2 ± 1,81	142	90,5 ± 2,34	< 0,001
Боль в пояснице	5	5,3 ± 2,31	27	17,2 ± 3,01	< 0,002
Гепатомегалия	9	9,6 ± 3,03	22	14,0 ± 2,77	> 0,05

Примечание. Здесь и далее: н/д — нет данных.

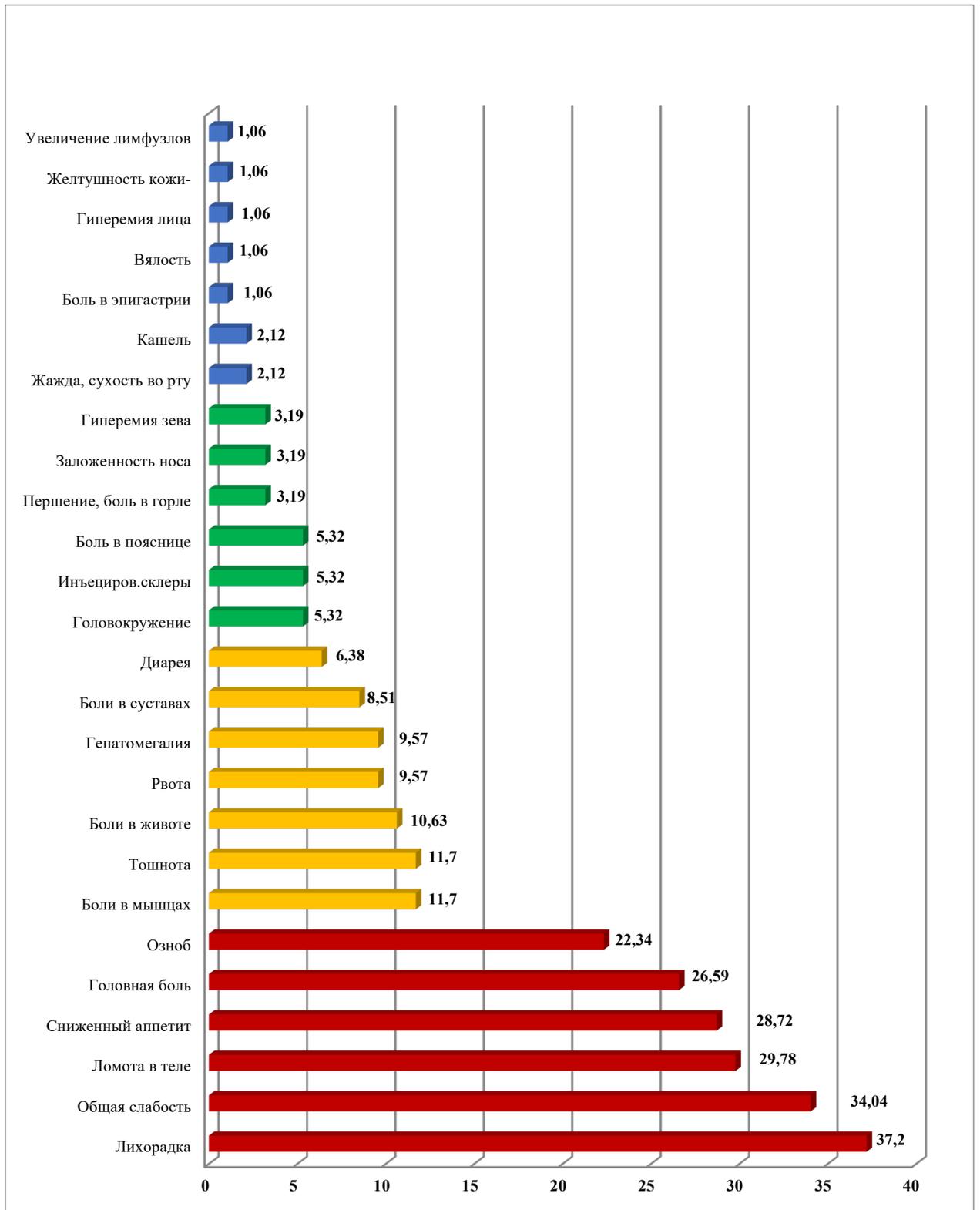


Рисунок 6.7. Основные клинические проявления КГЛ в предгеморрагический период, % ($n=94$)

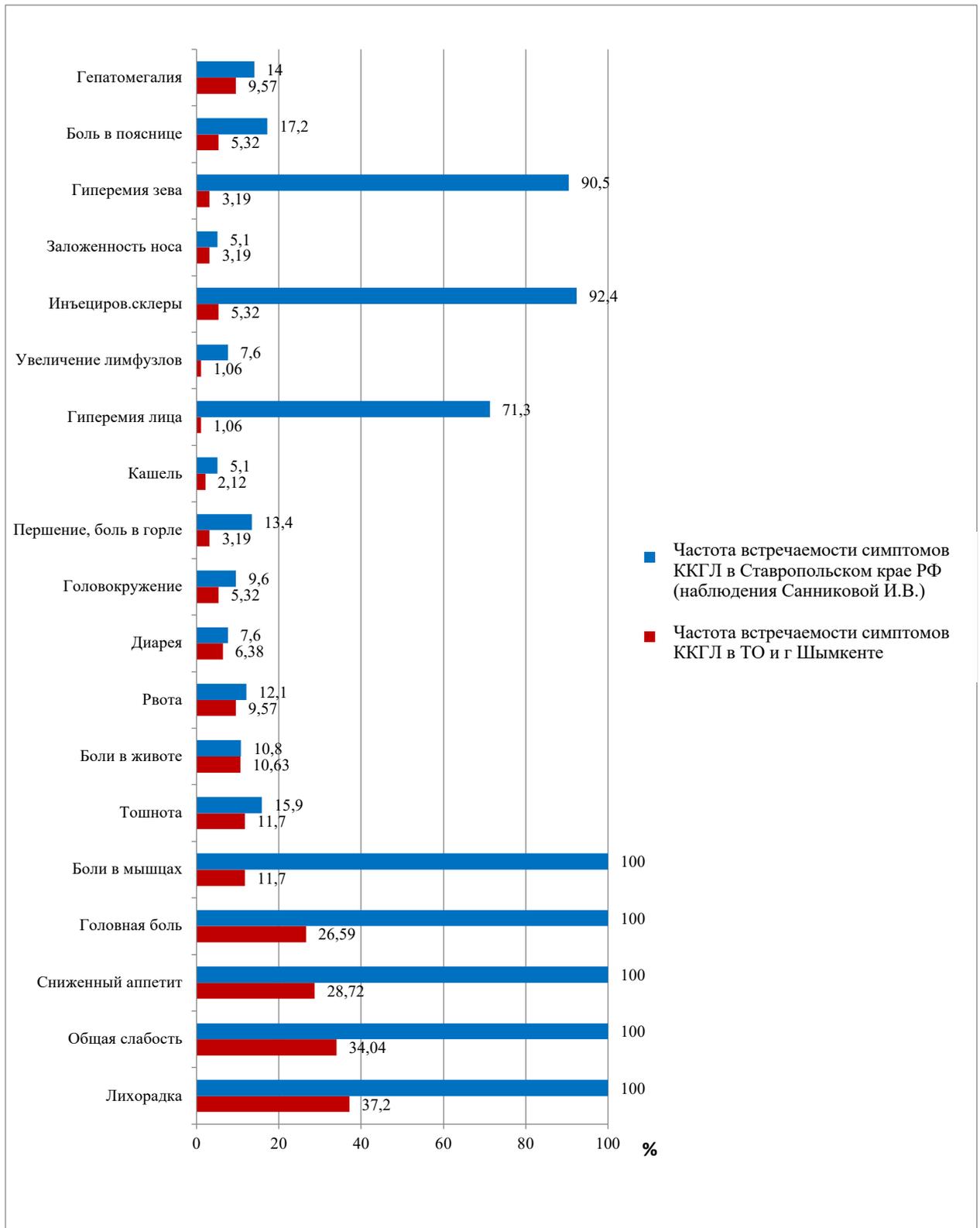


Рисунок 6.8. Сравнительный анализ основных клинических проявлений КГЛ в предгеморрагическом периоде у больных из ТО Республики Казахстан и Ставропольского края Российской Федерации

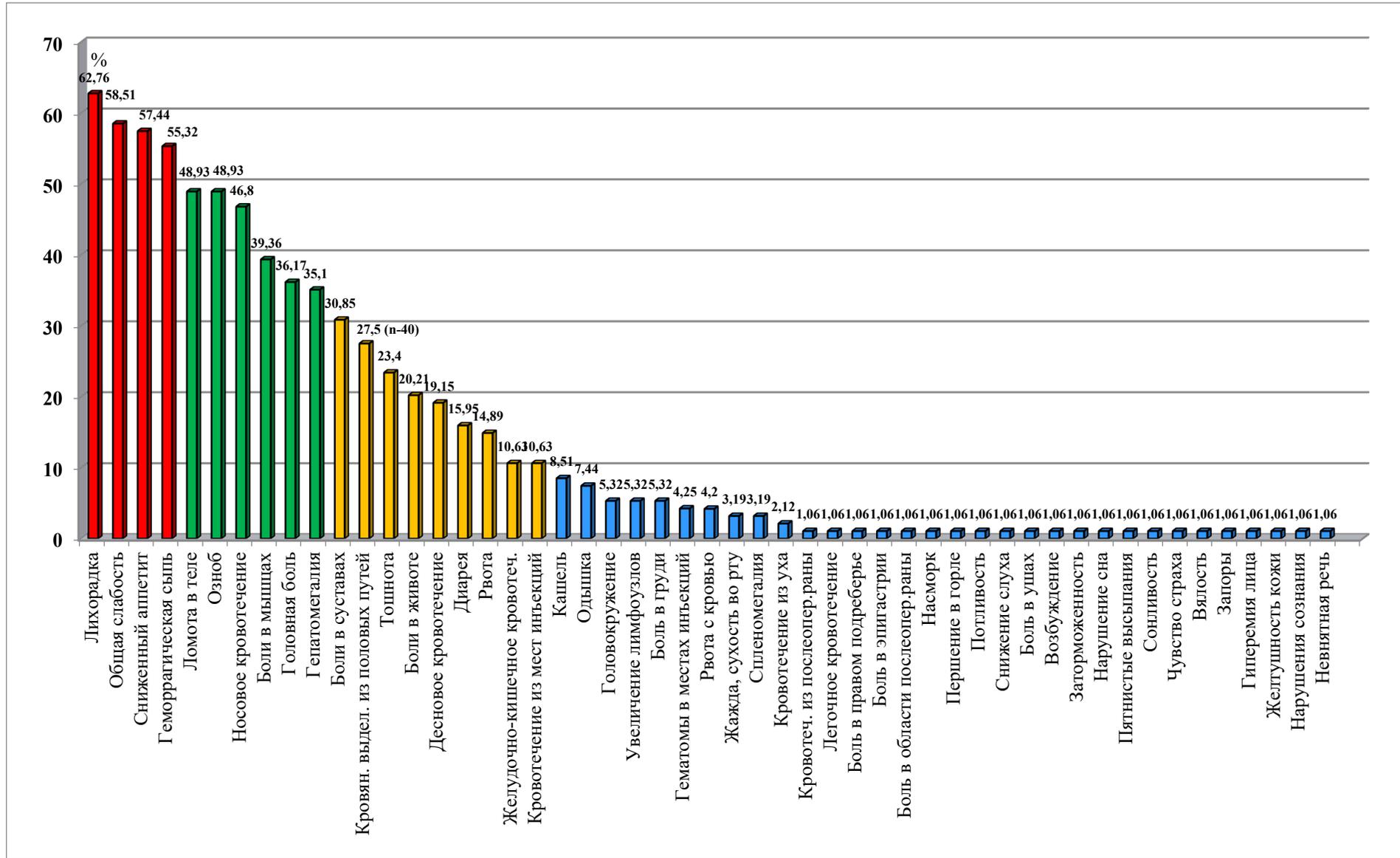


Рисунок 6.9. Основные клинические проявления КГЛ в геморрагический период, %

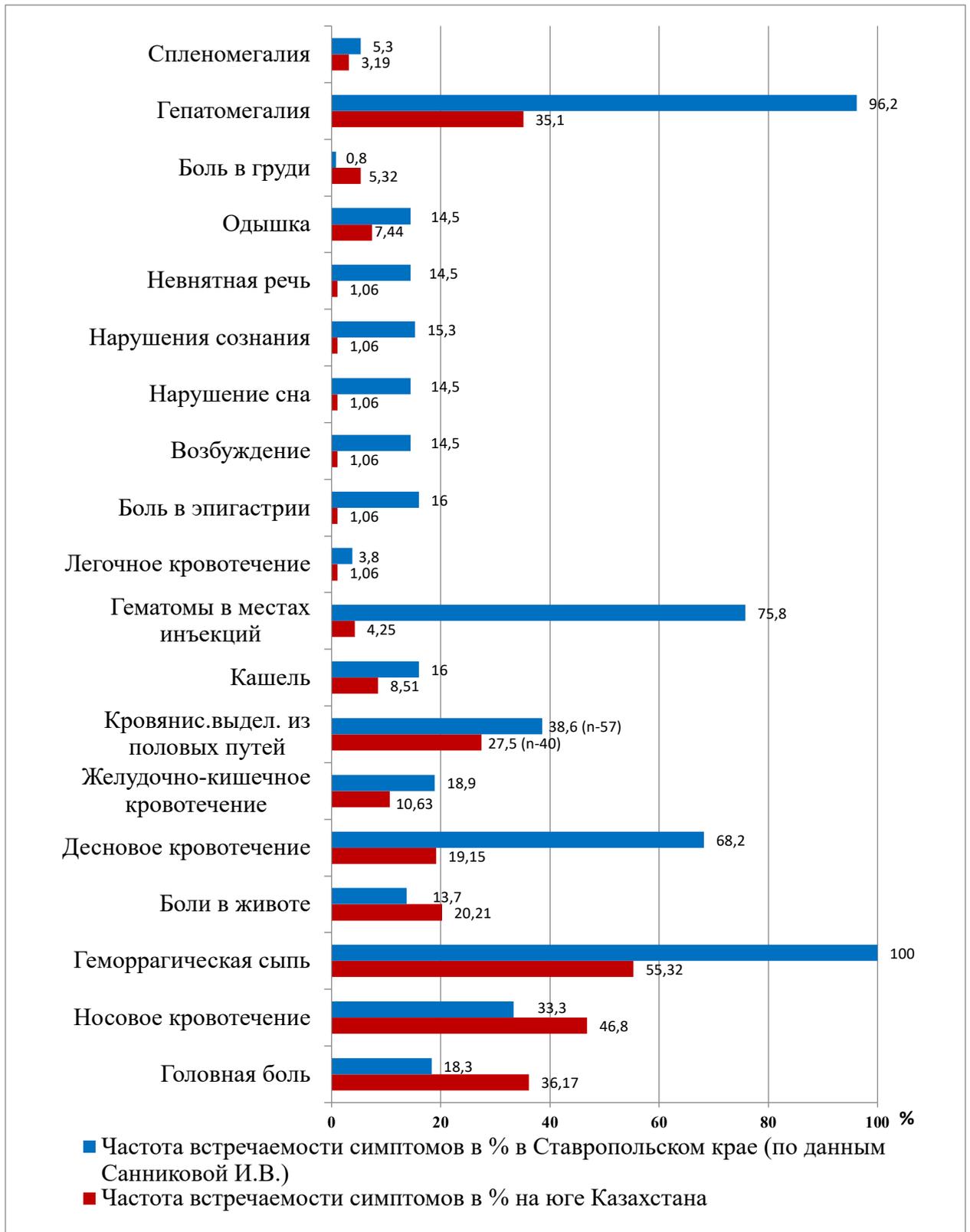


Рисунок 6.10. Сравнительный анализ основных клинических проявлений КГЛ в геморрагическом периоде у больных из ТО Республики Казахстан и Ставропольского края Российской Федерации

Таблица 6.7.

Сравнительная характеристика клинических проявлений КГЛ в Республике Казахстан и в Ставропольском крае Российской Федерации (Санникова И.В., 2009) в геморрагический период

Клинические проявления	Абуова, 2024 (<i>n</i> =94) (1)		Санникова, 2009 (<i>n</i> =157) (2)		<i>p</i> ₁₋₂
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i>		
Развитие геморрагических проявлений	94	100-1,05	131	83,4 ± 2,96	
Лихорадка	59	62,8 ± 4,98	н/д	–	
Общая слабость	55	58,5 ± 5,08	н/д	–	
Сниженный аппетит	54	57,4 ± 5,09	н/д	–	
Ломота в теле	46	48,9 ± 5,15	н/д	–	
Озноб	46	48,9 ± 5,15	н/д	–	
Боли в мышцах	37	39,4 ± 5,03	н/д	–	
Головная боль	34	36,2 ± 4,95	24	18,3 ± 3,08	< 0,005
Носовое кровотечение	44	46,8 ± 5,14		33,3 ± 3,76	< 0,05
Боли в суставах	29	30,8 ± 4,76	н/д	–	
Тошнота	22	23,4 ± 4,36	н/д	–	
Геморрагическая сыпь	52	55,3 ± 5,12	131	100 ± 0,63	< 0,001
Боли в животе	19	20,2 ± 4,14	18	13,7 ± 2,74	>0,05
Десновое кровотечение	18	19,1 ± 4,06	107	68,2 ± 3,71	< 0,001
Диарея	15	15,9 ± 3,77	н/д	–	
Рвота	14	14,9 ± 3,67	н/д	–	
Желудочно-кишечное кровотечение	10	10,6 ± 3,17	30	18,9 ± 3,12	> 0,05

Кровянистые выделения из половых путей у женщин	11	27,5% ± 7,06 (n=40)	22	38,6% ± 6,44 (n=57)	> 0,05
Кашель	8	8,5 ± 2,88	25	16,0 ± 2,92	< 0,001
Головокружение	5	5,3 ± 2,31	н/д	–	
Увеличение лимфоузлов	5	5,3 ± 2,31	н/д	–	
Гематомы в местах инъекций	4	4,2 ± 2,08	119	75,8 ± 3,42	< 0,001
Кровотечение из мест инъекций	10	10,6 ± 3,18	0	0 ± 0,63	< 0,001
Рвота с кровью	4	4,2 ± 2,08	н/д	–	
Жажда, сухость во рту	3	3,2 ± 1,81	н/д	–	
Кровотечение из уха	2	2,1 ± 1,48	н/д	–	
Кровотечение из послеоперационной раны	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Легочное кровотечение	1	1,1 ± 1,05	5	3,8 ± 1,52	> 0,05
Боль в правом подреберье	1	1,1 ± 1,05	н/д		
Боль в эпигастрии	1	1,1 ± 1,05	25	16,0% ± 2,92	< 0,001
Боль в области послеоперационной раны	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Насморк	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Першение в горле	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Потливость	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Снижение слуха	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	

Боль в ушах	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Возбуждение	1	1,1 ± 1,05	19	14,5% ± 2,81	< 0,001
Заторможенность	1	1,1 ± 1,05	н/д		
Нарушение сна	1	1,1 ± 1,05	19	14,5% ± 2,81	< 0,001
Пятнистые высыпания	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Сонливость	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Чувство страха	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Вялость	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Запоры	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Гиперемия лица	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Желтушность кожи	1	1,1 ± 1,05	н/д	–	
Нарушения сознания	1	1,1 ± 1,05	20	15,3 ± 2,87	< 0,001
Невнятная речь	1	1,1 ± 1,05	19	14,5 ± 2,81	< 0,001
Менингеальный симптомокомплекс	–	–	9	6,9 ± 2,02	
Одышка	7	7,4 ± 2,70	19	14,5 ± 3,07	> 0,05
Боль в груди	5	5,3 ± 2,31	1	0,8 ± 0,71	> 0,05
Гепатомегалия	33	35,1 ± 4,92	126	96,2 ± 1,52	< 0,001
Спленомегалия	3	3,2 ± 1,81	7	5,3 ± 1,78	> 0,05

Также значительно реже, по нашим наблюдениям, у пациентов в Республике Казахстан в предгеморрагический период встречались гиперемия лица (1,06% и 71,3%; $p < 0,001$), лимфаденопатия (1,1% и 7,6%; $p < 0,01$), инъекция сосудов склер (5,3% и 92,4%; $p < 0,001$), гиперемия ротоглотки (3,2% и 90,5%; $p < 0,001$) (рисунок 6.8; таблица 6.6). Более яркая манифестация КГЛ в предгеморрагический период в Российской Федерации способствовала более ранней и своевременной постановке диагноза, что, в свою очередь, приводило к раннему началу этиопатогенетической терапии и в некоторых случаях (16,6%) предотвращало развитие геморрагического синдрома.

Клиника геморрагического периода также имела свои особенности. Геморрагическая сыпь, гематомы в местах инъекций, десневые кровотечения, по нашим наблюдениям, встречалась значимо реже — 55,3% и 100% ($p < 0,001$), 4,25% и 75,8% ($p < 0,001$), 19,1% и 68,2% ($p < 0,001$) соответственно. С другой стороны, чаще встречались такие симптомы, как носовое кровотечение (46,8% против 33,3%; $p < 0,01$), кровотечение из мест инъекций (10,63% и 0%; $p < 0,001$). По ряду геморрагических симптомов (желудочно-кишечное, легочное, маточное кровотечение) различий в частоте встречаемости не было (рисунки 6.9–6.10; таблица 6.7).

И.В. Санниковой описаны такие нарушения со стороны ЦНС, как заторможенность, нарушение сна, нарушение сознания, невнятная речь, возбуждение, которые у наших пациентов встречались значительно реже. В 6,9% случаев ею описан менингеальный симптомокомплекс, который не зарегистрирован у наших пациентов (таблица 6.7).

У пациентов в Республике Казахстан чаще регистрировалась в геморрагическом периоде головная боль (36,2% против 18,3%; $p < 0,005$), реже — боли в эпигастрии (1,06% и 16,0%; $p < 0,001$). Также реже у пациентов в Республике Казахстан встречалась гепатомегалия (35,1% и 96,2%; $p < 0,001$) (таблица 6.7).

Таким образом, геморрагический период у анализируемых нами больных также имел свои особенности по сравнению с больными, описанными И.В. Санниковой. Реже встречалась геморрагическая сыпь, чаще регистрировались носовые кровотечения и кровотечения из мест инъекций, реже наблюдались симптомы со стороны ЦНС. По части симптомов сравнение выполнить не удалось в связи с отсутствием данных.

Различия в клинических проявлениях КГЛ в Российской Федерации и Республике Казахстан могут быть связаны с различными генотипами ВККГЛ, циркулирующими в этих странах, различными сроками поступления больных в стационар, сроками постановки диагноза КГЛ и начала этиопатогенетической терапии.

Продолжительность клинических проявлений заболевания в основном составляла 7–9 дней (кровотечения, лихорадка, геморрагическая сыпь), гематологические нарушения в виде тромбоцитопении в 28,8% случаев сохранялись дольше (таблица 6.8; рисунок 6.11).

Таблица 6.8.

Продолжительность основных клинических проявлений КГЛ ($n=94$)

Продолжительность	Кровотечения		Лихорадка		Геморрагическая сыпь		Тромбоцитопения		Общая продолжительность симптомов	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1–3 дня	23	24,5	19	20,2	14	26,9	17	18,1	13	13,8
4–6 дней	20	21,3	26	27,7	30	57,7	14	14,9	20	21,3
7–9 дней	13	13,8	32	34,0	7	13,5	15	16,0	19	20,2
Более 10 дней	5	5,3	10	10,6	1	1,9	12	12,8	42	44,7

У 52% пациентов наблюдалась различной степени выраженности лейкопения, причем у 30,8% больных абсолютное число лейкоцитов опускалось ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 6.9). Также у всех больных отмечалась в различной степени выраженная тромбоцитопения. У 50% больных уровень тромбоцитов снижался ниже $80 \times 10^9/\text{л}$, а у 13,8% — ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 6.9; рисунок 6.12). Это является характерными гематологическими проявлениями КГЛ.

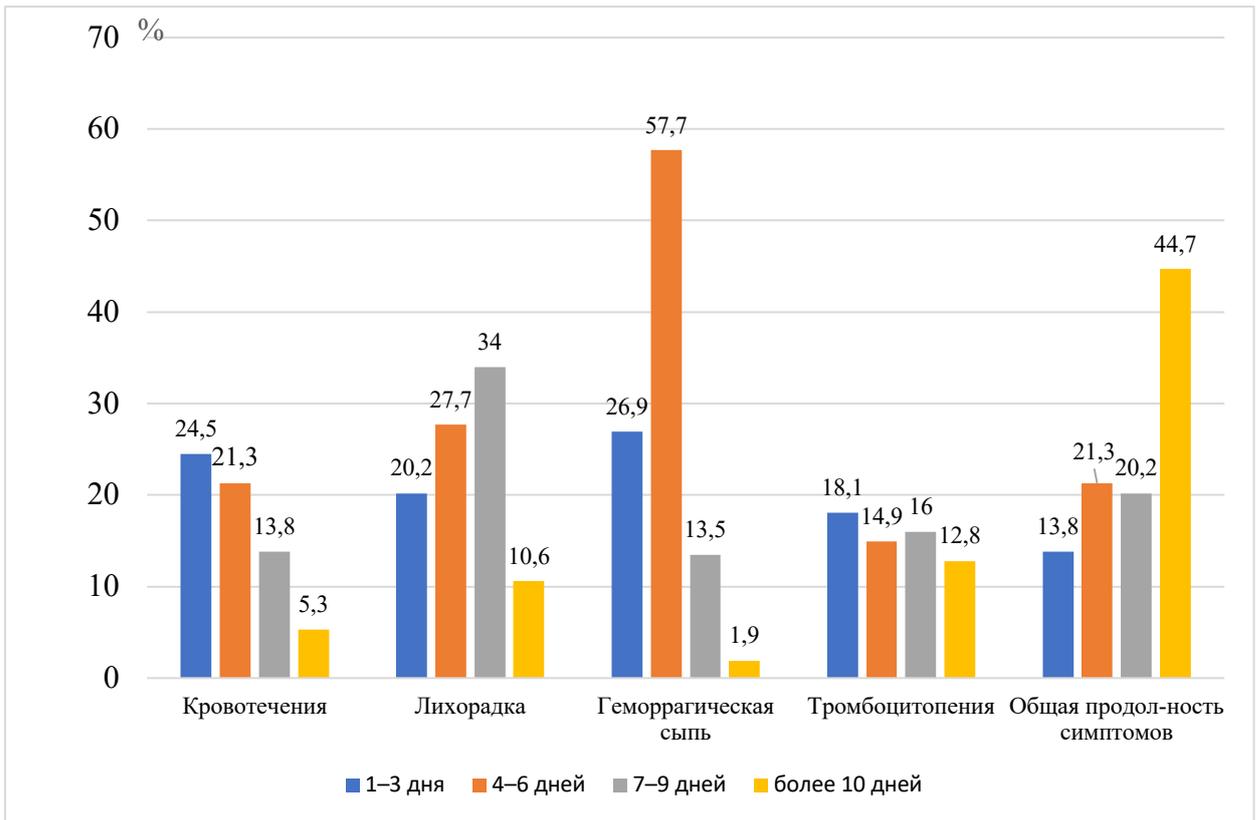


Рисунок 6.11. Частота встречаемости основных клинических проявлений КГЛ в зависимости от длительности заболевания ($n=94$).

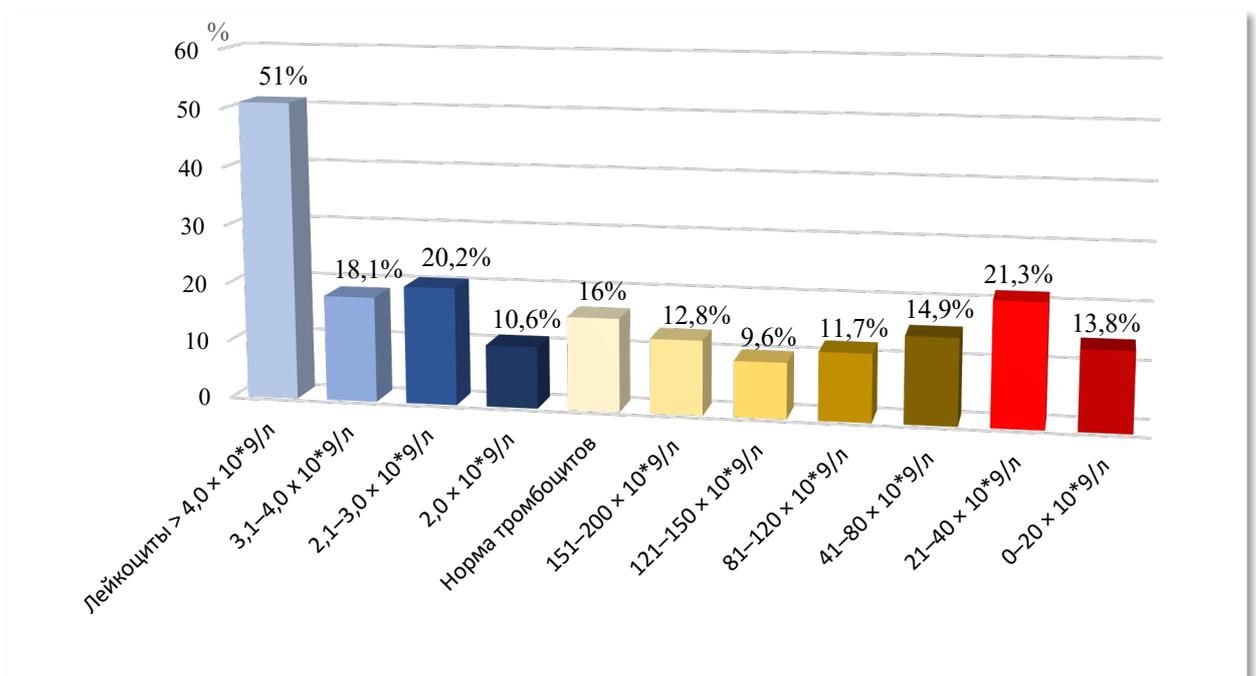
У 36,1% пациентов отмечалось повышение уровня билирубина, у 13,8% он превышал 50 мкмоль/л. У 33% больных наблюдалось повышение содержания АЛТ, выраженное в различной степени. В 9,6% случаев уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормы (ВГН) в 5 раз (таблица 6.10; рисунок 6.13).

Особенности течения КГЛ у беременных

Беременность является фактором риска по тяжелому течению заболевания и летальному исходу. Под наблюдением в период с 2011 по 2023 г. находилось 9 беременных. 4 беременных имели срок гестации 4–20 недель и 5 находились в сроке гестации свыше 20 недель. Общая летальность составила 33,3%. До 20-й недели беременности — 1 (11,1%) беременная, после 20-й недели беременности — 2 (40%) беременных в сроке 33 и 35 недель беременности).

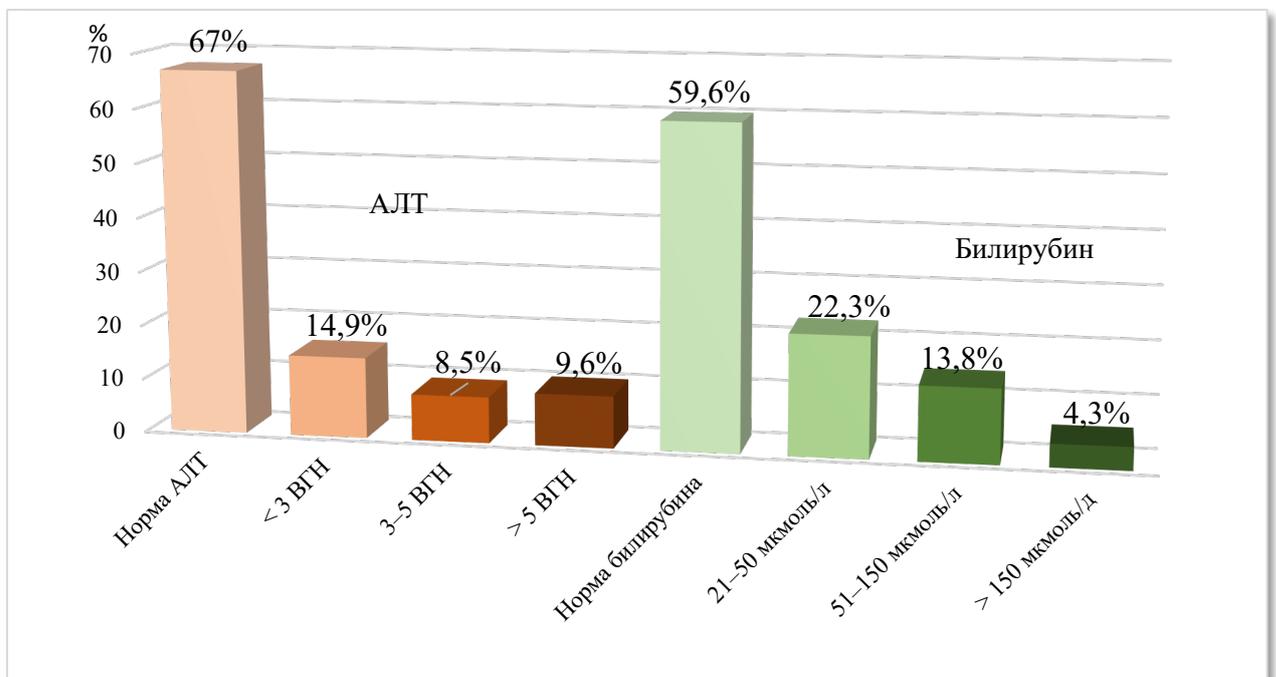
Уровень лейкоцитов и тромбоцитов у больных КГЛ ($n=94$)

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
> 4,0	48	51
3,1–4,0	17	18,1
2,1–3,0	19	20,2
2,0	10	10,6
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
норма	0	0
151–200	20	21,3
121–150	16	17,0
81–120	11	11,7
41–80	14	14,9
21–40	20	21,3
0–20	13	13,8

Рисунок 6.12. Частота встречаемости различных диапазонов значений лейкоцитов, тромбоцитов у больных КГЛ ($n=94$)

Показатели АЛТ, общего билирубина у больных КГЛ ($n=94$)

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Уровень АЛТ		
Норма	63	67,0
< 3 ВГН	14	14,9
3–5 ВГН	8	8,5
> 5 ВГН	9	9,6
Уровень билирубина, мкмоль/л		
норма	56	59,6
21–50	21	22,3
51–150	13	13,8
> 150	4	4,3

Рисунок 6.13. Показатели АЛТ, общего билирубина у больных КГЛ в относительных числах ($n=94$)

В случае заболевания до 20-й недели беременности осложнений со стороны плода не наблюдалось. При развитии КГЛ на сроке беременности свыше 20 недель у 3 выживших женщин в 1 случае беременность закончилась преждевременными родами на 37-й неделе беременности (перенесла КГЛ на 24-й неделе беременности) с рождением живого младенца 7 баллов по шкале Апгар, в 2 других случаях (КГЛ на 30-й и 32-й неделях беременности) — мертворождением в сроке 34 и 36 недель. В 1 случае у выжившей беременной женщины на 32-й неделе беременности было зарегистрировано мертворождение.

Безусловно, количество наблюдений небольшое, но оно согласуется с данными исследователей из других стран, свидетельствуя о том, что поздние сроки гестации являются фактором риска по тяжелому течению заболевания и неблагоприятному исходу [193].

Лабораторное исследование выявленных случаев КГЛ

Лаборатория особо опасных инфекций ТО обладает возможностью постановки 2 видов исследований на КГЛ. Первый образец сыворотки крови в 83% (78 пациентов) случаев был отобран и исследован методом ПЦР и ИФА на определение антител к IgM на 1-й неделе болезни. Из их числа диагноз удалось подтвердить только методом ПЦР у 8 (8,5%) больных при поступлении пациентов в ранние сроки и молниеносном развитии геморрагического синдрома и шока, приведшего к смерти в первые 1–4 дня болезни, у 70 (74,5%) пациентов диагноз был подтвержден методами ПЦР и ИФА (1-й забор биоматериала на 1–4-й день болезни, 2-й забор — на 5–7-й день) и в 11,7 % только ИФА (IgM) (забор биоматериала выполнен после 7-го дня болезни) в случае позднего поступления пациента.

Как видно из полученных данных, клинические проявления КГЛ варьируют в зависимости от стадии заболевания и состояния пациента. На ранних стадиях пациенты могут испытывать неспецифические симптомы, такие как лихорадка, головная боль, миалгии и слабость. По мере прогрессирования заболевания могут развиваться более характерные симптомы:

желудочно-кишечные расстройства, печеночная недостаточность и геморрагические проявления, включающие петехии, экхимозы, кровотечения из носа и десен, а также кровотечения из внутренних органов. Тяжесть клинической картины зависит от ряда факторов, включая возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и своевременность начала лечения.

КГЛ характеризуется высоким уровнем контагиозности, что делает возможным формирование внутрибольничных и внутрисемейных кластеров инфицирования. Внутрибольничные инфекции часто возникают вследствие недостаточного соблюдения протоколов инфекционного контроля, что приводит к передаче вируса от пациента к медицинскому персоналу и другим пациентам. Основные механизмы передачи включают контакт с инфицированной кровью и другими биологическими жидкостями, а также использование контаминированных медицинских инструментов. Внутрисемейные кластеры инфицирования обычно связаны с тесным бытовым контактом с инфицированным членом семьи. Передача вируса может происходить при уходе за больным, особенно при контакте с его кровью и выделениями. Важным аспектом является высокая вероятность инфицирования членов семьи, которые оказывают непосредственную помощь больному, включая обработку ран и утилизацию медицинских отходов. Понимание клинических проявлений КГЛ имеет ключевое значение для своевременной диагностики и лечения заболевания, что, в свою очередь, способствует снижению риска передачи вируса в различных кластерах. Раннее выявление заболевания и быстрое применение мер инфекционного контроля могут существенно уменьшить вероятность внутрибольничного и внутрисемейного инфицирования.

Таким образом, анализ особенностей клинических проявлений КГЛ и изучение механизмов передачи вируса в различных кластерах являются взаимосвязанными аспектами, которые необходимо учитывать для эффективного контроля и предотвращения распространения данного заболевания.

6.4. Внутрибольничные и внутрисемейные кластеры инфицирования: описание случаев

Ввиду того, что КГЛ — это острая вирусная инфекция, передаваемая через контакт с кровью или другими биологическим жидкостями инфицированных людей, существует высокий риск внутрибольничного инфицирования данной особо опасной инфекцией. Развитие внутрибольничного инфицирования КГЛ может быть вызвано различными факторами: недостаточное соблюдение стандартных процедур контроля инфекции в медицинских учреждениях, которое может способствовать распространению вируса среди пациентов и медицинского персонала, недостаточное наличие защитного снаряжения, а также недостаток средств диагностики и лечения, что затрудняет эффективное управление случаями КГЛ в больницах; несоблюдение противоэпидемического режима, нарушения при использовании средств индивидуальной защиты, несвоевременная изоляция инфицированных пациентов из-за поздней постановки диагноза КГЛ, нарушения процедур утилизации инфицированных материалов и их дезинфекции, что также способствует распространению вируса. Риск внутрибольничного инфицирования КГЛ подвержены медицинский персонал, работающий с инфицированными пациентами без должной защиты, а также пациенты, находящиеся в одном отделении с инфицированными. Ниже приводим случай внутрибольничного инфицирования медицинского работника в г. Туркестане в 2011 г.

14 апреля 2011 г. в 16.50 Беременная Н., 21 год, в сроке 33–34 недели поступила в перинатальный центр г. Туркестана с жалобами на лихорадку до 39°C, головокружение, жажду, отсутствие аппетита. Объективно: в сознании, состояние крайне тяжелое, АД 90/70 мм рт. ст, ЧСС 108 уд/мин. Живот увеличен за счет беременной матки. Симптом поколачивания положительный справа. Сердцебиение плода не выслушивается. Выделений из половых путей нет. Предварительный диагноз: беременность 33–34 недели, антенатальная гибель плода. Гипертермический синдром. Хронический пиелонефрит,

обострение. Медбрат Л., 22 года, произвел забор крови, мочи для лабораторного исследования, не используя медицинские перчатки.

14 апреля 2011 г. в 18.30 результат ОАК: гемоглобин — 84 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 24×10^9 /л, лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 24,1 г/л, время свертывания 4'20"—4'50". Выявлены геморрагии в местах инъекций. Заподозрена КГЛ. Выполнен забор крови с соблюдением мер предосторожности для лабораторного исследования на ВККГЛ. Геморрагический синдром появился 14 апреля 2011 г. в 21.00 — кровянистые выделения из половых органов, мелкоточечная геморрагическая сыпь. Быстрая прогрессия заболевания, кома — в 21.30, гибель. 15 апреля 2011 г. РНК ВККГЛ выявлена в сыворотке крови пациентки. Через 2 дня у медбрата, выполнившего забор крови у умершей пациентки, повысилась температура тела до $38,0^\circ\text{C}$, спустя 2 дня от начала заболевания появилась гематома на плече. Больной самостоятельно на 3-й день болезни обратился в инфекционное отделение г. Туркестана. ОАК на 3-й день болезни: гемоглобин — 105 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 78×10^9 /л, лейкоциты $3,6 \times 10^9$ /л, гематокрит 21,0, время свертывания 3'10"—4'20". На этапе приемного отделения была заподозрена КГЛ, которая была подтверждена методом ПЦР (на 3-й день болезни). Пациенту с 1-го дня госпитализации (3-го дня болезни) был назначен рибавирин 2 г однократно и далее с 1-го по 5-й день по 1 г 4 раза в сутки, с 6-го по 10-й — по 0,5 г 4 раза в сутки, патогенетическая терапия (иммунизированная плазма 400 мл, тромбоконцентрат 2 дозы). На 3-й день стационарного лечения температура тела нормализовалась, отметилась положительная тенденция в нормализации показателей ОАК, через 10 дней пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара. Таким образом, пренебрежение средствами индивидуальной защиты во время забора крови у пациентки, у которой на момент выполнения медицинской манипуляции не подозревался диагноз КГЛ, привело к внутрибольничному инфицированию медработника. Ранее, в 2009 г., в этом же перинатальном центре произошло инфицирование от родильницы, больной КГЛ,

5 медицинских работников в связи с нарушениями в использовании средств индивидуальной защиты (у 3 из них заболевание закончилось летальным исходом) и новорожденного этой женщины (заболевание также закончилось летальным исходом).

Случаи внутрисемейного инфицирования также встречаются в нашей практике, демонстрируя «пинг-понг эффект» воздействия возбудителя. Так, *больная К.*, 22.05.1986 г.р., проживавшая в одном из сел ТО, 24.07.2017 г. в 12.45 была доставлена машиной скорой помощи и госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ. На момент поступления в стационар предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,0°C, слабость, вялость, тошноту, снижение аппетита. Из анамнеза: болеет в течение 18 ч. Заболевание началось остро, с повышения температуры тела, слабости, тошноты. Обратилась в сельскую поликлинику, откуда была доставлена в ЦРБ. Из эпидемиологического анамнеза: у пациентки был контакт в семье с подтвержденным случаем КГЛ — родственница, за которой больная ухаживала (стирала полотенца и ветоши с остатками крови и рвотных масс), неделю назад была госпитализирована и получает лечение с диагнозом: КГЛ. Также семья содержит в хозяйстве домашних животных, К. доит коров.

Общее состояние больной при поступлении было расценено как тяжелое за счет интоксикации. Температура 37,1°C, АД 110/70 мм рт. ст., частота дыхания 18 в минуту, ЧСС 88 уд/мин. Сознание ясное, но больная вялая, гиподинамичная. Кожные покровы бледной окраски, инъекции сосудов склер, характерные для предгеморрагического периода КГЛ. Врачом был установлен диагноз: КГЛ, вероятный случай, тяжелое течение. Были сделаны рекомендации по алгоритму обследования и лечения.

24.07.2017 г. 16.45: больная была осмотрена врачами по линии санитарной авиации. Температура 38,9°C. В анализах: гемоглобин 106 г/л, эритроциты $4,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 20×10^9 /л, лейкоциты $14,9 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч, время свертывания крови 0,5–6,00, общий белок 63 г/л, мочевины 6,9 ммоль/л, креатинин 82,4 ммоль/л, АЛТ 14 ЕД/л, АСТ 11 ЕД/л, общий

билирубин 10,10 мкмоль/л. Сделано заключение: КГЛ, вероятный случай, тяжелое течение. Была расписана лечебная тактика согласно клиническому протоколу диагностики и лечения КГЛ, используемому в Республике Казахстан [22].

25.07.2017 г. у больной на фоне проводимой интенсивной терапии появились кровянистые выделения из половых путей, положительный симптом «жгута». Температура 37,7°C, АД 130/80 мм рт. ст., частота дыхания 20 в минуту, ЧСС 92 уд/мин. Обоснован клинический диагноз: КГЛ, вероятный случай, тяжелая форма. ДВС-синдром.

26.07.2017 г. появилась сыпь геморрагического характера, склонная к слиянию на верхних и нижних конечностях. В анализах: гемоглобин 77 г/л, эритроциты $3,48 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 15×10^9 /л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л; общий белок 63 г/л, мочевины 6,9 ммоль/л, креатинин 85,4 ммоль/л, АЛТ 23 ЕД/л, АСТ 36 ЕД/л, общий билирубин 10,10 мкмоль/л. Лечение продолжено.

26.07.2017 г. женщина осмотрена кардиологом, сделано заключение: Вторичная миокардиодистрофия.

27.07.2017 г. 00.30: Жалобы на слабость, боль по всему животу, недомогание, тошноту, рвоту. В анализах: гемоглобин 79 г/л, тромбоциты 90×10^9 /л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л, общий белок 62 г/л, общий билирубин 22,23 мкмоль/л. Начата неинвазивная ИВЛ по 30–40 мин каждые 3–4 ч.

28–29.07.2017 г. больная неоднократно повторно осматривалась консультантами по линии санитарной авиации: хирургом, пульмонологом, инфекционистом. Состояние больной, несмотря на проводимую интенсивную терапию, оставалось тяжелым, без видимой положительной динамики. Геморрагический синдром не прогрессировал, но в анализах крови сохранялись тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

31.07.2017 г. по результатам дополнительных обследований диагноз был скорректирован: КГЛ, вероятный случай, тяжелое течение. ДВС-синдром. Цирроз печени. Асцит.

01.08.2017 г. в анализах: гемоглобин 76 г/л, эритроциты $2,85 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $18 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$; общий белок 59 г/л, мочевины 6,0 ммоль/л, креатинин 119,0 ммоль/л, АЛТ 24 ЕД/л, АСТ 25 ЕД/л, общий билирубин 22,22 мкмоль/л.

02.08.2017 г. 01.10: состояние больной резко ухудшилось на фоне внезапного угнетения сознания и дыхательной деятельности, отмечался выраженный цианоз верхней половины туловища, акроцианоз с переходом в остановку сердечной и дыхательной деятельности. В экстренном порядке были оказаны реанимационные пособия: непрямой массаж сердца, подключена к аппарату ИВЛ. При санации трахеобронхиального дерева — обильное розовое пенистое отделяемое. Внутривенно введены адреналин, преднизолон, проведена дефибриляция 150–200 Дж. Сердечная деятельность была восстановлена через 15 мин.

02.08.2017 г. 02.30: в диагнозе констатировано осложнение: тромбоэмболия легочной артерии, молниеносная форма. Состояние после клинической смерти. Постреанимационная болезнь 1-е сутки. Постгипоксическая энцефалопатия. Отек головного мозга. Кома 1–2 степени. Полиорганная недостаточность.

03.08.2017 г. 20.15: несмотря на проводимую интенсивную, респираторную терапию, произошла смерть больной. Общая продолжительность заболевания составила 10 суток.

Как видно из вышеизложенного, заболевание К. с проявлениями лихорадки, острого начала, ознобов, ломоты в теле, головной боли, тошноты, боли в животе, геморрагической сыпи на конечностях, гематом в местах инъекций, положительного симптома «жгута», маточного кровотечения, тромбоцитопении, лейкопении полностью соответствует клинике КГЛ. Имеется четкая причинно-следственная связь с контактом в семье с подтвержденным случаем КГЛ, укладывающаяся в сроки инкубационного периода. Данный клинический случай с летальным исходом является примером вторичного заражения от человека к человеку, крайне тяжелого

течения с неблагоприятным прогнозом, демонстрируя «пинг-понг эффект» воздействия возбудителя.

Ниже приводим случай внутрисемейного инфицирования со смертельным исходом, который имел место в Кызылординской области. В сельской семье была проведена прирезка больного барана, в которой участвовали женщина в возрасте 51 год и мужчина 47 лет, женщина также обрабатывала шкуру и мясо животного (рисунок 6.14).

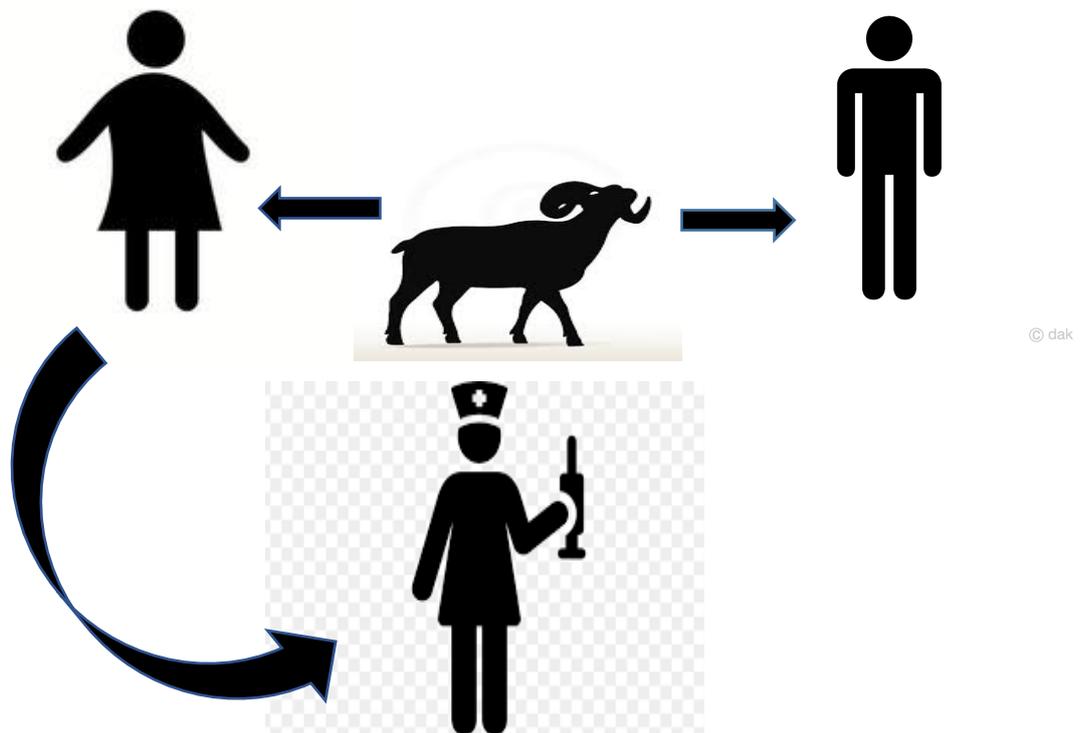


Рисунок 6.14. Схема внутрисемейного заражения КГЛ

У женщины на 6-й день появились жалобы на повышение температуры тела до 39°C, озноб, слабость, головную боль, ломоту в теле, двукратную рвоту, трехкратный жидкий стул и носовое кровотечение. К врачу она не обращалась. Ее дочь, медсестра по профессии, в течение 10 дней самостоятельно лечила мать в домашних условиях жаропонижающими препаратами, внутривенными инфузиями раствора «Дисоль». В динамике сохранялась фебрильная лихорадка, носовые кровотечения участились, удлинились по времени, стали трудно купируемыми, появились экхимозы на

коже, гематомы в местах инъекций. Только на 11-й день болезни женщину госпитализировали в многопрофильную больницу, первоначально в гематологическое отделение с диагнозом: Идиопатическая тромбоцитопения. В последующем, учитывая эпиданамнез: проживание в эндемическом очаге КГЛ и участие в забое больного барана, был установлен диагноз: Вероятный случай КГЛ. В ходе лабораторного обследования выявлены признаки анемии (гемоглобин 100 г/л), тромбоцитопении (тромбоциты 138 тыс.), гиперферментемии (АСТ 260 ЕД/л, АЛТ 314 ЕД/л), повышение СОЭ до 50 мм/ч, в коагулограмме — картина гипокоагуляции. При тестировании крови на КГЛ были получены положительные результаты.

Клинический диагноз: КГЛ, тяжелая форма с геморрагическим синдромом без полостных кровотечений. На 12-й день стационарного лечения женщина была выписана домой с выздоровлением.

У мужчины, принимавшего участие в забое барана, на 9-й день появились жалобы на повышение температуры тела до 39°C, озноб, слабость, головную боль, ломоту в теле. В последующие дни присоединились десневое и носовое кровотечения. К врачу не обращался, дома лечение не получал. Выявлен он был в ходе эпидрасследования как контактный по подтвержденному случаю КГЛ. С диагнозом «вероятный случай КГЛ» был госпитализирован в инфекционный стационар. В результатах обследования: умеренная тромбоцитопения (тромбоциты 151 тыс.), повышение СОЭ до 39 мм/ч, в коагулограмме — умеренная гипокоагуляция. Был установлен клинический диагноз: КГЛ, среднетяжелая форма с геморрагическим синдромом без полостных кровотечений. Мужчина был выписан с выздоровлением на 13-й день стационарного лечения.

У 31-летней дочери пациентки № 1, медсестры, на 10-й день после контакта с больной КГЛ матерью появились жалобы на повышение температуры тела до 39°C, озноб, кашель, слабость, носовое кровотечение, головную боль, ломоту в теле. Будучи медицинским работником, к врачу она не обращалась, занималась самолечением. Только через неделю после

появления первых симптомов с усугубившейся клиникой, нарастающей слабостью и геморрагическим синдромом женщина была госпитализирована в инфекционный стационар. При сборе анамнеза женщина указывала на тесный контакт с подтвержденным случаем КГЛ у матери, которой она производила внутривенные и внутримышечные инъекции, ухаживала при ее носовых кровотечениях: меняла тампоны, умывала. При обследовании выявлены тромбоцитопения — снижение уровня тромбоцитов до 45 тыс., анемия I степени (гемоглобин 90 г/л), гиперферментемия (АСТ 376 ЕД/л, АЛТ 172 ЕД/л), повышение СОЭ до 43 мм/ч, СРБ до 55,30 мг/л, в коагулограмме — гипокоагуляция (протромбиновый индекс 48%, фибриноген 1,2 г/л; МНО 2,15). Несмотря на проведенную интенсивную терапию, на 4-й день лечения наступил летальный исход.

Внутрисемейные кластеры инфицирования КГЛ возникают в результате тесного контакта с инфицированным членом семьи. А в условиях пандемии COVID-19, когда многие страны ввели карантинные меры и ограничили передвижение, количество внутрисемейных контактов значительно возросло. Это могло способствовать более быстрому распространению КГЛ в домашних условиях, особенно если инфицированные члены семьи не получали своевременную медицинскую помощь. Меры по контролю COVID-19, такие как социальное дистанцирование, самоизоляция и карантин, могли затруднять доступ пациентов с КГЛ к медицинской помощи, что, в свою очередь, влияло на их клиническое состояние и исходы лечения. В некоторых случаях ограниченные ресурсы здравоохранения, направленные на борьбу с пандемией, могли приводить к задержкам в диагностике и недостаточному лечению пациентов с КГЛ. Взаимосвязь между внутрибольничными и внутрисемейными кластерами инфицирования КГЛ и особенностями течения заболевания в условиях пандемии COVID-19 подчеркивает необходимость комплексного подхода к инфекционному контролю и клиническому менеджменту. Эффективные меры профилактики и лечения должны учитывать как риск внутрибольничного и внутрисемейного распространения,

так и влияние сопутствующих инфекций на клиническую картину заболевания. Таким образом, пандемия COVID-19 значительно изменила условия, в которых происходит распространение КГЛ, и потребовала адаптации существующих мер инфекционного контроля и клинических протоколов для обеспечения адекватного ответа на вызовы, связанные с обеими инфекциями. Особенности течения КГЛ в период пандемии COVID-19 представлены в следующем разделе работы.

6.5. Особенности течения Крымской геморрагической лихорадки в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

На территории природно-очаговых инфекций в периоде пандемии были актуальными вопросы дифференциальной диагностики, тактики ведения больных с COVID-19 с нетипичным течением, в некоторых случаях — с сочетанием симптомов КГЛ. Маркерами негативной динамики с неблагоприятным исходом КГЛ могут быть раннее развитие выраженной лихорадки, геморрагических проявлений, внутренние кровотечения, определение высокой вирусной нагрузки, равной или более 1×10^9 копий РНК/мл, цитопения, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, высокие значения СРБ, прокальцитонина, уровней АЛТ, АСТ; снижение протромбинового индекса менее 67% и количества тромбоцитов менее 55×10^9 /л; удлинение АЧТВ более 113,5 с. Значения фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-10 и γ -интерферона при летальных случаях КГЛ были достоверно выше, чем у выздоровевших больных.

Предикторами тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст, наличие коморбидного состояния, высокий процент поражения площади легких ($> 50\%$), длительная высокая лихорадка, сатурация периферических тканей менее 90%; в анализах нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 2,1; уровень лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9$ /л; уровень тромбоцитов менее 130×10^9 /л, уровень СРБ более 16 мг/л; повышение значений прокальцитонина, ферритина, D-димера, провоспалительных цитокинов, летальность

ассоциируются с постоянным повышением уровней интерлейкина-6 и интерлейкина-10 и др. [189].

Вспышка КГЛ является дополнительной угрозой во время пандемии COVID-19 в эндемичных странах. Так, летний период 2020, 2021 гг. как наиболее активный сезон заболеваемости КГЛ в г. Шымкенте и ТО совпал с пиками волн пандемии COVID-19, а схожесть симптомов заболеваний вызывала сложности постановки диагноза. Пандемия COVID-19 привела к тому, что неспецифические ранние проявления КГЛ расценивались как симптомы COVID-19, что приводило к поздней госпитализации пациентов КГЛ уже с геморрагическими симптомами, так как практически только при появлении геморрагий у специалистов возникало подозрение на КГЛ. Несвоевременная госпитализация пациентов привела к росту летальности больных с КГЛ в период пандемии COVID-19. Данные, представленные в таблице 6.11, четко демонстрируют увеличение летальности от КГЛ в период пандемии COVID-19 с 5,3% до 23,8% (в 4,5 раза; $p < 0,05$), связанное с отсутствием своевременной госпитализации.

Таблица 6.11.

Сравнение сроков госпитализации и летальности от КГЛ в периоды до и во время пандемии COVID-19

Период	Своевременная госпитализация (1–3-й день)	Поздняя госпитализация (> 3 дня)	Летальность, %	Критерий χ^2
Доковидный и постковидный периоды (2011–2019 и 2023 гг.): заболевших — 73, умерших — 6	38,4%	61,6%	5,3	4,935 ($p=0,027$)
Период пандемии (2020–2022 гг.): заболевших — 21, умерших — 4	0%	100%	23,8	

Механизмы передачи SARS-CoV-2 и ВККГЛ, принадлежащего к роду *Nairovirus* семейства *Bunyaviridae*, сложные и многообразные, возможно коинфицирование. Проведенный нами систематический обзор показал, что случаи коинфекции COVID-19 и КГЛ редки, хотя в современной литературе имеется несколько описаний клинических случаев коинфекции COVID-19 и КГЛ.

Представляем из нашей практики клинический случай больного В., 43 года, с развитием тяжелой формы КГЛ на фоне развернутой клинической картины COVID-19-ассоциированной пневмонии, с благоприятным исходом, наблюдавшегося в городской инфекционной больнице г. Шымкента [3].

Пациент, проживающий в сельской местности, пасечник по профессии, отметил факт присасывания клеща 04.07.2021 г., после чего самостоятельно удалил клеща. С 06.07.2021 г. он был в контакте с заболевшей COVID-19 матерью, которая впоследствии была госпитализирована в стационар в среднетяжелом состоянии. Через 3 дня после контакта с матерью, 08.07.2021 г., у больного В. наблюдались повышение температуры тела до 38,0°C, слабость, потливость, ломота в теле, позже присоединились боли в грудной клетке, чувство нехватки воздуха. Учитывая стремительное развитие симптомов заболевания, нарастание дыхательной недостаточности на фоне поражения 70% ткани легких, В. был госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелой степени тяжести. Подтвержденный случай (ПЦР назофарингеального мазка — положительный от 10.07.2021 г.), острое течение. COVID-19-ассоциированная пневмония. КТ-3. Осложнение: Дыхательная недостаточность II. Пациенту было назначено этиотропное лечение ремдесевиром, патогенетическое лечение (антикоагулянты, стероиды), оксигенотерапия. На фоне проводимого лечения на 5-й день госпитализации наблюдалось повторное повышение температуры тела до 38,0°C, а на 7-й день пациент В. пожаловался на появление кровоизлияний на слизистой оболочке ротовой полости — в области нижней губы и внутренней поверхности щек, а также на необычное

кровотечение из места пореза кожи при утреннем бритье. Позднее наблюдалось усугубление геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений, кровоизлияний на слизистых и появления гематом на конечностях. При экстренном лабораторном обследовании была выявлена глубокая тромбоцитопения — $7,0 \times 10^9/\text{л}$.

С учетом летнего сезона, факта присасывания клеща 14 дней назад, развития геморрагического синдрома, В. был изолирован в боксе 19.07.2021 г. с диагнозом: КГЛ, вероятный случай; COVID-19, подтвержденный случай. При врачебном осмотре определялись бледные и сухие кожные покровы, геморрагическая петехиальная сыпь на грудной клетке, положительный симптом «жгута», «щипка», подкожные гематомы в местах инъекций на ягодицах и в локтевых ямках; гиперемированное, одутловатое лицо; инъецированные склеры, кровоизлияние в конъюнктиву левого глаза; передняя тампонада правой половины носа. Проведена коррекция лечебных мероприятий: отменена антикоагулянтная терапия, назначены этиотропная терапия рибавирином согласно рекомендаций ВОЗ и Национального клинического протокола (2000 мг однократно, затем 1000 мг каждые 6 ч в течение 4 дней, затем 500 мг каждые 6 ч в течение 6 дней), иммунизированная плазма, заместительная терапия тромбоконцентратом (1 доза/10 кг массы пациента со скоростью 10 мл/кг/ч), криопреципитат, эритроцитарная масса, альбумин; гемостатическая терапия (этамзилат натрия, викасол, аминокaproновая кислота), восполнение объема циркулирующей крови, антипротеазная терапия, ранняя инотропная поддержка, оксигенотерапия, симптоматическое лечение.

Динамика состояния больного на фоне проводимого лечения: носовое кровотечение остановлено, сохраняются геморрагическая сыпь, кровоизлияния в конъюнктивы, гематомы в местах инъекций, присоединилась и нарастала макрогематурия, полостные кровотечения не развились, дыхательная недостаточность была купирована. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в таблице 6.12.

Динамика лабораторных показателей пациента

Показатель	12.07	18.07	20.07	21.07	22.07	24.07	26.07
Гемоглобин, г/л	152	151	141	137	121	109	109
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,0	4,96	4,98	4,83	4,31	3,8	3,6
Тромбоциты,×10 ⁹ /л	153	7	1	30	21	11	121
Лейкоциты,×10 ⁹ /л	3,2	–	12,3	8,7	6,2	6,8	6,0
СОЭ, мм/ч	2	16	22	24	52	56	40
Общий белок, г/л	70	–	67	66	65		70
Альбумин	45	–	37	36	35		36,
АЛТ, МЕ/л	51,4	56	–	68	83		69
АСТ, МЕ/л	33,3	26,5	–	59	86		31
СРБ, мг/л	5,1	22,8	0,054	–	–		–
Ферритин, мкг/л	–	279	–	–	–		–
АЧТВ, с	36,1	34,1	34	27	26	26	21
Протромбиновое время, с	13,3	12,3	14	13	12	13,3	11
МНО	1,0	0,96	1,24	1,16	1,08	0,95	0,97

21.07.2021 г.: КТ органов грудной клетки — картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии (с высокой вероятностью вирусного генеза, объем поражения до 70%).

19.07.2021 г.: белок 0,33 г/л, лейкоциты в поле зрения, эритроциты 150 в поле зрения, то есть имело место нарастание гематурии, протеинурии.

Диагноз был верифицирован методом ПЦР — обнаружена РНК ВККГЛ, а также тестом ИФА получены положительные IgM и IgG в сыворотке крови больного.

В результате успешно проведенного лечения пациент В. был выписан на 19-й день стационарного лечения в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, данный клинический пример наглядно демонстрирует возможность и тяжесть микст-инфекции COVID-19 и КГЛ в природных очагах. Своевременная постановка диагноза с назначением этиотропной терапии рибавирином, заместительное лечение препаратами крови и применение иммунизированной плазмы реконвалесцентов позволили добиться благоприятного исхода у больного с двумя одновременно развившимися особо опасными инфекциями.

Пандемия COVID-19 внесла существенные изменения в медицинскую практику и систему здравоохранения в целом, что не могло не сказаться на течении других инфекционных заболеваний, включая КГЛ. В условиях пандемии COVID-19 наблюдались изменения в доступности медицинской помощи, задержки в диагностике и лечении, а также изменения в поведении пациентов, обусловленные страхом заражения коронавирусом и соблюдением карантинных мер. Одной из ключевых особенностей течения КГЛ в период пандемии COVID-19 стало увеличение времени до обращения за медицинской помощью. Пациенты, опасаясь заразиться коронавирусом, откладывали визит к врачу, что приводило к запоздалой диагностике и, как следствие, к более тяжелому течению заболевания. Кроме того, перегруженность медицинских учреждений и перепрофилирование ресурсов на борьбу с COVID-19 также способствовали ухудшению качества и своевременности медицинской помощи.

Анализ летальных случаев КГЛ в период пандемии COVID-19 показал увеличение летальности по сравнению с допандемическим периодом. Это может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, позднее обращение за медицинской помощью привело к тому, что заболевание часто диагностировалось на поздних стадиях, когда терапия менее эффективна. Во-вторых, перегруженность системы здравоохранения и дефицит ресурсов также могли негативно сказаться на исходах лечения. Сравнительный анализ

летальных случаев КГЛ до и во время пандемии COVID-19 выявил важные различия в характеристиках пациентов и обстоятельствах их лечения. Так, в период пандемии увеличилось число случаев с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, которые утяжеляли течение КГЛ и увеличивали риск летального исхода. Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на течение и исходы КГЛ. Увеличение времени до обращения за медицинской помощью, перегруженность системы здравоохранения и изменения в доступности медицинских ресурсов стали ключевыми факторами, повлиявшими на ухудшение течения заболевания и увеличение числа летальных исходов. Эти результаты подчеркивают необходимость улучшения системы здравоохранения и разработки стратегий, направленных на эффективное управление медицинскими ресурсами в условиях пандемий и других чрезвычайных ситуаций.

6.6. Анализ летальных случаев Крымской геморрагической лихорадки

За период с 2011 по 2023 г. было проанализировано 10 летальных исходов: 6 (60%) умерших от КГЛ мужчин и 4 (40%) женщины. Медиана возраста составила 42 (24–57) года. У 3 умерших было присасывание клеща в анамнезе, у 2 контакт с клещом незащищенными руками, у всех имелся контакт с домашними животными (КРС). У всех умерших пациентов диагноз КГЛ был заподозрен позже 3-го дня болезни в сроки с 4-го по 11-й день болезни (таблица 6.13) и верифицирован позже 4-го дня болезни (в сроки с 5-го по 13-й день болезни), что было связано с постановкой первоначально ошибочного диагноза (ОРВИ — 2 пациента, COVID-19 — 3 пациента, острый тонзиллит — 1 пациент, маточное кровотечение — 1 пациентка, желудочно-кишечное кровотечение — 1 пациент) либо с обращаемостью пациентов спустя 3 и более дня с момента начала болезни (2 пациента).

Срок предварительного установления (первичного подозрения) на КГЛ у умерших впоследствии пациентов

№ пациента	День болезни							
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	11-й
1					+			
2						+		
3			+					
4					+			
5							+	
6			+ ВБИ					
7							+	
8				+				
9								+
10			+					
Итого			3	1	2	1	2	1

Диарея наблюдалась менее чем в половине случаев (42,9%). У пациентов были рвота, геморрагическая сыпь и кровоизлияния в 70,0% случаев, кровотечения — в 90,0% случаев (таблица 6.14).

Среднее значение тромбоцитов у женщин было $97,3 \times 10^9/\text{л}$, у мужчин — $112,1 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 6.15).

Согласно данным литературы, наибольшая эффективность лечения случаев КГЛ рибавирином достигалась, если он был назначен в первые 3 дня от начала заболевания. Ниже приведен анализ обращения, госпитализации и лечения рибавирином летальных случаев в зависимости от начала заболевания (таблицы 6.16–6.18).

Таблица 6.14.

Клинические симптомы летальных случаев КГЛ ($n=10$)

Симптомы	Летальные случаи ($n=7$)	
	абс.	%
Головная боль	8	80,0
Мышечная боль	7	70,0
Рвота с примесью крови	10	100,0
Диарея	6	60,0
Геморрагическая сыпь	7	70,0
Кровоизлияния	9	90,0
Кровотечение	9	90,0

Таблица 6.15.

Средние значения показателя тромбоцитов у умерших на момент госпитализации в стационар

Пол	n	Мин.	Макс.	Среднее	Медиана
Мужчины	6	20,0	155,0	97,3	117,0
Женщины	4	36,0	210,0	112,0	90,0

Таблица 6.16.

Интервал между первичным обращением умерших от КГЛ за медицинской помощью и госпитализацией

День госпитализации после первичного обращения за медицинской помощью	Всего	
	абс.	%
1-й	2	20,0
2-й	2	20,0
3-й	3	30,0
4-й	1	10,0
6-й	2	20,0
Итого	10	100

Два (20%) умерших от КГЛ пациента были госпитализированы в день первичного обращения за медицинской помощью, 80% поступили на стационарное лечение на 2–6-е сутки от первичного обращения в лечебную организацию. Все они получали лечение амбулаторно по поводу ОРВИ, ОКИ, энтеровирусной инфекции.

Все умершие от КГЛ больные рибавирин получили поздно, только после поступления в стационар: 2 (20%) — на 4–5-й день от начала заболевания, 8 (80,0%) — на 6–8-й день. В 1-й день госпитализации рибавирин получили только 3 (30,0%) пациента. Остальным 7 (70,0%) умершим больным рибавирин был назначен на 2–3-и сутки пребывания в стационаре (таблица 6.17).

Таблица 6.17.

Интервал между началом заболевания, датой госпитализации и началом лечения рибавирином у умерших от КГЛ

День болезни на момент начала терапии рибавирином	Все го, абс.	%	День начала лечения рибавирином от даты госпитализации.	Всего, абс.	%
4-й	1	10,0	В 1-й день	3	30,0
5-й	1	10,0	На 2-й день	5	50,0
6-й и более	8	80,0	На 3-й день	2	20,0
Итого	10	100,0	Итого	10	100,0

Длительность лечения рибавирином умерших от КГЛ больных в 2 (20%) случаях составила 1 день, в 3 (30%) — 3 дня, в 2 (20%) — 4 дня, в 3 (30%) — 5 дней и более (таблица 6.18). Больные, умершие от КГЛ, находились на стационарном лечении от 1 до 7 дней (таблица 6.19).

Диагноз лабораторно подтвержден методом ПЦР у 9 (90%) больных, в 1 случае позднего обращения (на 7-й день болезни) методом ИФА (IgM).

Таблица 6.18.

Длительность лечения рибавирином умерших от КГЛ

Длительность лечения рибавирином, дни	Всего	
	абс.	%
1	2	20,0
3	3	30,0
4	2	20,0
5 и более	3	30,0
Итого	10	100

Таблица 6.19.

Длительность пребывания умерших от КГЛ в стационаре ($n=10$)

Длительность пребывания в стационаре, дни	Всего	
	абс.	%
1	1	10,0
2	1	10,0
3	3	30,0
4	2	20,0
7	3	30,0
Итого	10	100

У всех умерших от КГЛ заболевание началось с лихорадки выше $38,5^{\circ}\text{C}$, присутствовали общетоксические признаки (головная боль, тошнота/рвота, миалгия, диарея) и геморрагический синдром, тромбоцитопения. Все умершие от КГЛ — жители сельской местности, которые вначале обращались за медицинской помощью в свои территориальные медицинские организации (60% случаев умерших от КГЛ обратились в первые 3 дня от начала заболевания; 40% — на 4-й день и более). Только одному из обратившихся в территориальные медицинские организации был сразу поставлен диагноз:

КГЛ, вероятный случай. Остальным ставился диагноз ОРВИ, ОКИ, энтеровирусная инфекция, по поводу чего они получали амбулаторное лечение.

Только 2 (20%) умерших пациента были госпитализированы в день обращения, остальные 8 (80%) — на 2–6-й день от первичного обращения. Соответственно, диагноз КГЛ им ставился поздно и поздно назначалось лечение рибавирином: 2 (20%) — на 4–5-й день от начала заболевания, 8 (80,0%) — на 6–8-й день. При этом не все пациенты получили рибавирин в 1-й день поступления в стационар, 70% госпитализированных получили рибавирин на 2–3-й день пребывания в стационаре. Умершие от КГЛ больные получали рибавирин в течение всего пребывания на стационарном лечении в среднем от 1 до 7 дней. Ключевыми факторами, способствующими летальному исходу, явилось позднее подозрение на диагноз КГЛ (позже 4-го дня болезни) у всех умерших пациентов и, соответственно, поздняя верификация диагноза. В связи с этим у 80% умерших пациентов лечение рибавирином начато на 6–8-й день заболевания, когда его назначение практически неэффективно. Только 30% пациентов получили рибавирин в день госпитализации, а 70% — на 2–3-й день пребывания в стационаре.

Сравнительный анализ с данными по Ставропольскому краю Российской Федерации (Санникова И.В., 2009) показал различия в частоте предгеморрагических симптомов: лихорадки (37,2% и 100%; $p < 0,01$), общей слабости (34,0% и 100%; $p < 0,01$), сниженного аппетита (28,7% и 100%; $p < 0,01$), головной боли (26,6% и 100%; $p < 0,01$), миалгий (11,7% и 100%; $p < 0,001$). В Республике Казахстан они были менее выражены, что приводило к позднему обращению за медицинской помощью и более высокой вероятности перехода болезни в геморрагическую стадию. Геморрагический период также имел отличия: в Республике Казахстан реже встречались геморрагическая сыпь (55,3% против 100%; $p < 0,001$) и гематомы в местах инъекций (4,25% против 75,8%; $p < 0,001$), но чаще регистрировались носовые кровотечения (46,8% против 33,3%; $p < 0,01$) и кровотечения из мест инъекций

(10,63% против 0%; $p < 0,001$). Симптомы со стороны центральной нервной системы (заторможенность, нарушение сна, возбуждение) в Казахстане встречались значительно реже.

Среди основных причин летальных исходов от КГЛ можно выделить: позднее обращение за медицинской помощью, позднюю госпитализацию как в связи с несвоевременным обращением за медицинской помощью, так и в связи с гиподиагностикой КГЛ на амбулаторном этапе и, как следствие, позднее начало терапии рибавирином, а также патогенетической терапии компонентами крови. Важным фактором является наличие сопутствующих заболеваний, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и хронические заболевания легких, которые утяжеляют течение КГЛ и повышают риск летального исхода.

Установлено, что неспецифические проявления КГЛ на ранних этапах болезни приводят к диагностическим затруднениям, что, в свою очередь, способствует позднему обращению за медицинской помощью. Поздняя госпитализация (после 3-го дня болезни) отмечена у 61,7% пациентов, что ассоциировано с высоким уровнем тяжелых форм заболевания (64,9%; $p < 0,05$) и, соответственно, летальностью (10,6%). Данные факты подтверждают критическую важность своевременной диагностики и раннего начала специфической терапии.

Отсутствие зарегистрированных случаев легкой формы КГЛ среди госпитализированных пациентов может свидетельствовать о недоучете таких больных, самолечении и возможном течении болезни под маской других диагнозов. Это подчеркивает необходимость более активного эпидемиологического надзора и улучшения методов ранней диагностики. Для снижения летальности и улучшения клинических исходов при КГЛ необходимы усиление мер по ранней диагностике, обучению медицинского персонала и населения распознаванию первых симптомов заболевания, а также оптимизация алгоритмов госпитализации. Разработка и внедрение стандартизированных протоколов диагностики и лечения КГЛ позволят

повысить эффективность медицинской помощи и снизить распространение инфекции.

Улучшение системы раннего выявления заболевания, повышение осведомленности медицинского персонала и оперативное назначение рибавирина в первые 3 дня болезни могут способствовать снижению летальности при КГЛ.

Таким образом, нами был проведен всесторонний анализ клинических проявлений КГЛ на основании данных 94 пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях г. Шымкент и ТО в период с 2011 по 2023 г. Особое внимание уделено связи клинической картины с сроками госпитализации, формами тяжести заболевания, частотой летальных исходов. Основная масса пациентов (63,8%) обратилась за медицинской помощью после 3-го дня от начала заболевания, что приводило к развитию тяжелых форм КГЛ и обусловило летальность на уровне 10,6%. Все пациенты, госпитализированные в первые 3 дня болезни, имели среднетяжелую форму заболевания и выздоровели. Установлена достоверная связь между сроками госпитализации и тяжестью заболевания ($\chi^2=81,929$; $p<0,001$), подчеркивающая критическую важность раннего поступления в специализированный стационар.

Клинический спектр КГЛ был представлен широким разнообразием симптомов. Наиболее частыми в момент госпитализации являлись проявления общеинтоксикационного характера: общая слабость (98,9%), лихорадка (54,3%), головная боль (33,0%), снижение аппетита (45,7%) и ломота в теле (59,6%). Геморрагические проявления варьировали от носовых кровотечений (27,7%) до желудочно-кишечных и десневых кровотечений, а также маточных кровотечений у женщин. У 13,8% пациентов тромбоциты снижались до критических значений ($< 20 \times 10^9/\text{л}$), что подтверждает высокую частоту нарушений гемостаза при тяжелых формах заболевания.

Сравнительный анализ с данными, представленными в докторской диссертации И.В. Санниковой (2009), показал, что в ТО предгеморрагические

симптомы КГЛ проявлялись менее выражено, чем в Ставропольском крае, что, вероятно, обусловлено региональными различиями в генотипах вируса и сроках госпитализации. В частности, лихорадка, общая слабость и миалгии регистрировались статистически значимо реже, что способствовало поздней диагностике и увеличению частоты тяжелых форм. В геморрагическом периоде, напротив, чаще отмечались носовые кровотечения и кровотечения из мест инъекций, при этом реже наблюдались гематомы и десневые кровотечения.

У беременных ($n=9$) регистрировалось более тяжелое течение КГЛ с летальностью 33,3%, особенно в сроке гестации после 20-й недели. Указанный факт подчеркивает необходимость особо внимательного мониторинга и ранней госпитализации данной группы риска.

Отдельный интерес представляют описания внутрибольничных и внутрисемейных кластеров инфицирования. Приведенные клинические случаи указывают на возможность передачи вируса от человека к человеку при несоблюдении мер индивидуальной защиты. Установлена четкая связь между контактами с кровью инфицированных лиц и последующим развитием заболевания у ухаживавших родственников и медицинских работников.

Дополнительно проанализировано влияние пандемии COVID-19 на течение и диагностику КГЛ. Совпадение клинических симптомов на ранних стадиях (лихорадка, слабость, боли в мышцах) привело к ошибочной первичной диагностике COVID-19, что задерживало госпитализацию пациентов с КГЛ. В ковидный период летальность от КГЛ увеличилась в 4,5 раза — с 5,3% до 23,8% ($p<0,05$).

Таким образом, результаты анализа подчеркивают важность своевременного распознавания начальных симптомов КГЛ и необходимость совершенствования системы ранней диагностики и маршрутизации пациентов. Интеграция эпидемиологических, клинических и лабораторных данных является ключом к снижению летальности и ограничению распространения инфекции в эндемичных регионах.

ГЛАВА VII. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ

7.1. Спектр и причины диагностических ошибок в практике ведения больных с Крымской геморрагической лихорадкой

Диагностика КГЛ может быть сложной, и возможны диагностические ошибки по разным причинам. Некоторые из причин диагностических ошибок при КГЛ — это неспецифичность симптомов заболевания в начальном периоде, недостаточный сбор анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, недостаток информации о заболевании у медицинских работников в тех регионах, где эта инфекция встречается редко или ранее не встречалась, отсутствие в отдаленных районах специализированных лабораторий, оборудованных для проведения тестов на КГЛ, недостаточное использование специализированных тестов, таких как ПЦР и ИФА, а также задержка в проведении лабораторных тестов. Наиболее частой причиной диагностических ошибок при КГЛ является отсутствие настороженности медицинских работников в плане данной инфекции, незнание стандартного определения случая КГЛ и недооценка состояния больного.

При анализе 51 историй болезни подтвержденных случаев КГЛ за 2011–2016 гг. нами был выявлен 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) случай ошибочно установленных диагнозов, которые в последующем, с развитием различной степени выраженности геморрагического синдрома, изменялись на КГЛ. Так, в 4 (7,8%) случаях в начальном периоде заболевания был выставлен диагноз ОРВИ, по 3 случая (7,8%) пришлось на «ОКИ. Острый гастроэнтерит», «Желудочно-кишечное кровотечение», аномальное маточное кровотечение, по 3,9% (2 случая) пришлось на такие диагнозы, как «острая хирургическая патология (острый панкреатит, острый холецистит), менингококковая инфекция (менингококкцемия), HELLP-синдром. В 1 (2,0%) случае был ошибочно поставлен диагноз ГЛПС и носового кровотечения.

В свою очередь, поздняя постановка диагноза, поздно начатое специфическое лечение являются важными факторами риска неблагоприятного исхода КГЛ и причиной внутрибольничных, внутрисемейных вторичных случаев заражения контактных лиц. «Маски» КГЛ, то есть ошибочно установленные диагнозы, мы условно объединили в инфекционные, хирургические, терапевтические и гинекологические группы.

В дальнейшем случаи гиподиагностики КГЛ были проанализированы и легли в основу дифференциально-диагностических алгоритмов этого заболевания.

7.2. Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки с группой инфекционных заболеваний

КГЛ может проявляться общими неспецифичными симптомами, такими как высокая температура, озноб, головная боль, мышечная слабость и др. Эти признаки могут быть характерными для многих других заболеваний, что затрудняет дифференциальную диагностику. Одним из наиболее частых ошибочных диагнозов является ОРВИ, так как в начальный период болезни, помимо лихорадки, пациентов могут беспокоить першение в ротоглотке, сухой кашель, инъекция сосудов склер, что расценивается как проявления ОРВИ. И только спустя 1–3 дня, после появления геморрагических симптомов, возникает подозрение на КГЛ. Причем в этом случае эпидемиологический анамнез, даже при наличии такового (пребывание в сельской местности, контакт с клещами, уход за скотом и т. д.), вообще не учитывается. Также отмечены случаи постановки более редких ошибочных диагнозов, таких как ОКИ, при наличии диспептических симптомов. Приводим клинический пример.

Пример. Пациент Г., 15.07.2013 г. р. (3 года).

17.06.2016 г. 10.10: впервые обратился за медицинской помощью, врач был вызван на дом. Пациент предъявлял жалобы на 2–3-кратную рвоту,

жидкий обильный стул, повышение температуры тела до 37,5–38,5°C, общую слабость, снижение аппетита.

Из анамнеза со слов матери: ребенок болеет в течение суток. Началось остро, с вышеуказанных жалоб. *16.06.2016 г.* вызывали бригаду скорой помощи, была сделана инъекция противорвотного препарата (какого, мать не знает). Мама самостоятельно давала ребенку парацетамол, после чего температура тела ребенка снижалась. При сборе эпидемиологического анамнеза мать присасывание клеща отрицала. Общее состояние ребенка было расценено как средней степени тяжести, связано было с интоксикацией, синдромом обезвоживания I степени. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Ротоглотка гиперемирована. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Стул жидкий с примесью крови и слизи. Диурез адекватный, мочеиспускание свободное. Врачом был установлен диагноз: ОКИ средней тяжести.

Была сделана рекомендация о необходимости госпитализировать ребенка в инфекционное отделение районной больницы, но мать отказалась, в связи с чем были даны назначения. Имели место некачественный сбор эпидемиологического анамнеза, недооценка состояния больного. Наличие у пациента Г. острого начала заболевания, лихорадки, тошноты, рвоты, обильного жидкого стула с примесью слизи и крови, слабости, а также ряд эпидемиологических факторов: наличие животных в домашнем хозяйстве, уход за животными — должны были быть расценены как предположительный случай КГЛ с последующей экстренной госпитализацией в инфекционный стационар. В связи с ухудшением состояния *утром 19.06.2016 г.* у ребенка появились обильное носовое кровотечение, неадекватность в поведении, мать заметила мелкие высыпания на шее и кровоизлияния в местах инъекций, была вызвана бригада скорой помощи, ребенок *в 10.30* был доставлен в приемный покой ЦРБ с диагнозом «Острый холецистит?», с жалобами на общую слабость, боль в животе, недомогание, рвоту, горечь во рту, жидкий стул, снижение аппетита. Общее состояние больного было расценено как тяжелое за счет интоксикационного, катарального, геморрагического синдромов

(петехии, экхимозы). Температура тела 36,6°C. Кожные покровы бледной окраски, в области шеи определяются петехии, на руках, ногах, спине — экхимозы, синячки в местах инъекций. АД 90/60 мм рт. ст. ЧСС 98 уд/мин. Печень выступает на +1,0 см из-под края реберной дуги. В приемном покое был установлен диагноз: ОРВИ тяжелой степени.

19.06.2016 г. 10.54: получены результаты лабораторных показателей: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,68 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $23 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $6,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч, ВСК 2,52–4,18.

19.06.2016 г. 11.30: консилиумом врачей сделано заключение: ОРВИ тяжелой степени. Вторичная симптоматическая тромбоцитопения.

19.06.2016 г. 14.00: общее состояние тяжелое за счет интоксикации, катарального, геморрагического (петехии и экхимозы) синдромов. Лечение продолжено. Лабораторные показатели: ↓ гемоглобин (119 г/л), ↓ эритроциты ($4,57 \times 10^{12}/\text{л}$), ↓ тромбоциты ($19 \times 10^9/\text{л}$), ↓ лейкоциты ($6,6 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ (5 мм/ч).

Коагулограмма: этаноловый тест отрицательный, фибриноген 1,84 г/л, тромбиновое время 21,2 с, АЧТВ 39 с, МНО 1,28.

Как видно, вследствие отсутствия настороженности врачей на предмет КГЛ, недооценки состояния больного, при наличии острого начала, лихорадки, геморрагического синдрома, тромбоцитопении был установлен ошибочный диагноз.

20.06.2016 г. 8.00: у ребенка присоединились кровотечения из носа при кашле. Сделано заключение: КГЛ, предположительный случай (через 21,5 ч после поступления в стационар). Лабораторные показатели: ↓ гемоглобин (92 г/л), ↓ эритроциты ($3,4 \times 10^{12}/\text{л}$), ↓ тромбоциты ($18 \times 10^9/\text{л}$), ↓ лейкоциты ($6,76 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ (18 мм/ч). Время свертывания крови по Сухареву 4,31–9,45. Коагулограмма: этаноловый тест отрицательный, фибриноген 1,9 г/л, тромбиновое время 25 с, АЧТВ 43 с, МНО 1,71. Назначен рибавирин по схеме через 22,5 ч после поступления, в развернутом геморрагическом периоде.

20.06.2016 г. 15.30 мин: общее состояние крайне тяжелое. Сознание — глубокий сопор. Из назогастрального зонда обильно свежая алая кровь.

Температура 37,1°C, АД 99/58 мм рт. ст., частота дыхательных движений 22 в минуту, ЧСС 81 уд/мин, SpO₂ 98%. Лабораторные показатели: ↓ гемоглобин 62 г/л, гематокрит 18%, лейкоциты 8,9×10⁹/л, ↓ тромбоциты 74×10⁹/л, ВСК 4,17–5,15.

20.06.2016 г. 19.00: общее состояние крайне тяжелое. Сознание кома I. Из назогастрального зонда обильная свежая алая кровь. Кожные покровы выражено бледные, мраморность, мелкие петехиальные высыпания на коже верхней половины туловища, шеи. В местах проведенных инъекций гематомы: в подключичной области справа, в локтевых сгибах, на запястье, темно-багрового цвета от 1,0×0,5 см до 4,0×5,0 см. На нижних конечностях имеются гематомы. Симптом «жгута» положительный. Конечности на ощупь холодные, отмечаются мышечные подергивания в икроножных мышцах нижних конечностей. Видимые слизистые рта кровоточивы. Выраженная отечность и кровоточивость десен.

Температура тела 37,3°C, ЧД — ИВЛ, ЧСС 140 уд/мин, SpO₂ 68–78%.

21.06.2016 г. 01.00: сознание кома II. Из назогастрального зонда обильная свежая алая кровь. Температура 36,6°C. ЧД — ИВЛ, АД 124/75 мм рт. ст., ЧСС 108 уд/мин, SpO₂ 92–96%. ОАК от *20.06.2017 г. 23.00:* ↓ гемоглобин 64 г/л, гематокрит 18,9%, лейкоциты 9,06×10⁹/л, эритроциты 2,3×10¹²/л, ↓ тромбоциты 58×10⁹/л, СОЭ 31 мм/ч, ВСК 4,50–9,32, общий белок 52 г/л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 120 ммоль/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, АЛТ 0,29, АСТ 0,31, общий билирубин 19,49 мкмоль/л, тимоловая проба 6,9, холестерин 3,8 ммоль/л, триглицериды 0,90. Коагулограмма: АЧТВ 41 с, МНО 1,54, протромбиновое время 89%, фибриноген 1,8 г/л, ТВ 23,7 с. Лечение продолжено.

21.06.2016 г. 07.00: общее состояние крайне тяжелое за счет желудочно-кишечного кровотечения, постгеморрагической анемии.

Получены положительные результаты ПЦР-анализа крови и ИФА на IgM от 20.06.2016 г. Лечение пациента проводилось в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения Крымской геморрагической лихорадки

Республики Казахстан (2014) [184]: этиотропная, гемостатическая, заместительная терапия, компоненты крови, антибактериальная, антипротеазная терапия. Однако 21.06.2016 г. в 08.20 на фоне проводимой ИВЛ, интенсивной терапии произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин эффекта не дали.

Посмертный диагноз: КГЛ, подтвержденный случай. Осложнения: ДВС-синдром. Дыхательная недостаточность III степени.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что у больного Г. наблюдалась типичная клиническая картина КГЛ с геморрагическим синдромом с последовательно развившимися периодами: предгеморрагического (с 16.06 по 18.06.2016 г.), геморрагического периодов (с 19.06. по 21.06.2016 г.), закончившейся смертью.

В предгеморрагическом периоде больного беспокоили повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, обильный жидкий стул. С 19.06.2016 г. в геморрагическом периоде присоединились классические признаки: сыпь геморрагического характера, носовое, десневое, затем желудочно-кишечное кровотечение, осложнившиеся геморрагическим шоком.

Вследствие развившихся множественных массивных, повторных кровотечений, 21.06.2016 г. в 08.50 произошла смерть больного. Общая продолжительность заболевания составила 6 суток.

Таким образом, диагноз КГЛ установлен поздно, только на 5-е сутки заболевания, на 2-е сутки после госпитализации Г. в ЦРБ. Обращение больного за медицинской помощью было своевременным, на 1-е сутки заболевания. Лечение в ОРИТ ЦРБ было начато в развернутом геморрагическом периоде, так как больной Г. поступил с клиникой носового, десневого, в последующем с развитием желудочно-кишечного кровотечения. Лечение проведено согласно клиническому протоколу, но этиотропная терапия рибавирином для энтерального применения оказалась неэффективной ввиду массивного желудочно-кишечного кровотечения.

Случаи ошибочной постановки диагноза ОКИ встречаются не только в педиатрической практике, врачи диагностируют более распространенные ОКИ и у взрослых.

7.3. Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки с группой неинфекционных заболеваний

Дифференциальная диагностика КГЛ с терапевтическими заболеваниями

Неспецифичность клинических критериев либо отсутствие четко выраженных клинических критериев КГЛ, неосведомленность врачей могут привести к ошибкам при интерпретации симптомов и результатов лабораторных исследований, вызывая также трудности дифференциального диагноза с группой терапевтических заболеваний.

Один из часто ошибочно устанавливаемых в практике диагнозов — «Острый холецистит», как представлено в следующем примере.

Пример. Пациент Ж., 23.04.1977 г.р., проживающий в ТО, впервые обратился за медицинской помощью 03.08.2016 г. по поводу данного заболевания, вызвав на дом фельдшера и предъявляя жалобы на головную боль, повышение температуры тела до 37,0°C, ломоту в конечностях, частый жидкий стул.

04.08.2016 г. Ж. повторно обратился на приеме к фельдшеру с жалобами на общую слабость, частый жидкий стул. Фельдшером установлен диагноз «Хронический холецистит. Хронический нефрит», даны назначения.

08.08.2016 г. 19.50: Ж. по направлению врача обратился за медицинской помощью в районную больницу с жалобами на повышение температуры тела до 38,5°C, головную боль, недомогание, снижение аппетита, появление высыпаний на коже, общую слабость, гематомы в местах инъекций, стул черного цвета. Из анамнеза: заболел остро, 01.08.2016 г., началось с головной боли, недомогания, слег в постель. Наутро, 02.08.2016 г. присоединились озноб, ломота в теле, выраженная слабость, жидкий стул. 03.08.2016 г. в связи

с лихорадкой, отсутствием аппетита, слабостью вызывал участкового фельдшера, была сделана литическая смесь. 04.08.2016 г. обращался в участковую больницу с жалобами на слабость, жидкий стул, головокружение, боли в мышцах нижних конечностей, отсутствие аппетита, нарушение сна, откуда был направлен врачом на УЗИ органов брюшной полости и почек.

05.08.2016 г. был госпитализирован в участковую больницу с диагнозом: Хронический холецистит. Хронический двусторонний пиелонефрит. 06.08.2016 г. заметил синячки на коже, черный жидкий стул, а с 07.08.2016 г. — гематомы в местах инъекций. Только 08.08.2016 г. с подозрением на КГЛ Ж. в сопровождении участкового врача был доставлен в районную больницу.

Из эпидемиологического анамнеза: 31.07.2016 г. пациент самостоятельно удалил присосавшегося клеща из правой подмышечной области и сжег его.

При осмотре состояние было расценено как тяжелое, вялый, подавленный. На вопросы отвечает замедленно, путается. Кожные покровы бледно-желтушные. На коже правой плечевой, подмышечной области — петехиальные высыпания, гематомы в местах внутривенных и внутримышечных инъекций. Видимые слизистые, склеры желтушные. Температура 36,5°C, АД 110/70 мм рт. ст., ЧД 16 в минуту, ЧСС 74 уд/мин. В ротоглотке на дужках, задней стенке глотки — гиперемия, энантема геморрагического характера. Печень увеличена на 1,0–1,5 см. Стул однократно жидкий, черного цвета.

Результаты ОАК на момент поступления в стационар: эритроциты $2,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 90 г/л, лейкоциты $3,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $138 \times 10^9/л$, СОЭ 9 мм/ч.

08.08.2016 г. 20.00: назначен противовирусный препарат рибавирин по 2000 мг, вызван на консультацию врач-инфекционист, взяты анализы ИФА, ПЦР на предмет ВККГЛ.

09.08.2016 г. 03.30: после осмотра врачей-инфекционистов по линии санитарной авиации был установлен диагноз: КГЛ с геморрагическим

синдромом, вероятный случай, тяжелое течение. Желудочно-кишечное кровотечение, назначены лечебные мероприятия.

09.08.2016 г. 18.00: состояние больного остается тяжелым: вялый, сонливый, жалуется на чувство жжения в брюшной полости. Живот при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии. Стул с утра был 2 раза, жидкий, черного цвета.

10.08.2016 г. 10.00: лабораторные показатели: гемоглобин 56 г/л, эритроциты $1,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $3,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 124×10^9 /л, СОЭ 9 мм/ч. ПЦР на РНК ВККГЛ № 218 — результат положительный, ИФА IgM № 243 — результат положительный.

10.08.2016 г. 16.00: состояние тяжелое, стабильное. Однократно был жидкий черный стул. Нарастает брадикардия. Имеется продолжающееся кровотечение из места внутривенного введения препаратов. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0–1,5 см.

С 10.08.2016 г. с 17.10 до 15.08.2016 г.: пациент находился в ОРИТ, где проводились лечебные мероприятия в соответствии с клиническим протоколом «Крымская геморрагическая лихорадка» (2014) [184], в результате которых наметилась положительная динамика: состояние больного стабилизировалось, кишечное кровотечение прекратилось, геморрагический синдром был купирован, улучшились клинико-лабораторные показатели. В последующем больной Ж. продолжил лечение в условиях инфекционного отделения.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что у больного Ж. наблюдалась типичная клиническая картина КГЛ с геморрагическим синдромом, с последовательно развившимися периодами: предгеморрагического (с 01.08 по 05.08.2016 г.), геморрагического периода (с 06.08 по 11.08.2016 г.), реконвалесцентного. В предгеморрагическом периоде больного беспокоили повышение температуры тела, озноб, головная боль, ломота во всем теле, слабость, отсутствие аппетита, частый жидкий стул.

С 06.08.2016 г. в геморрагическом периоде присоединились классические признаки: сыпь геморрагического характера, кишечное кровотечение, осложнившееся постгеморрагической анемией 3 степени. Как видно из примера, диагноз КГЛ установлен поздно, только на 8-е сутки заболевания, после госпитализации Ж. в инфекционное отделение районной больницы. Обращение больного за медицинской помощью было на 3-и сутки заболевания. В эндемичном регионе, в эпидсезон диагноз КГЛ не был заподозрен и установлен.

Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки с хирургическими заболеваниями

В эндемичном по КГЛ регионе нередко имеет место ошибочная постановка диагноза: Желудочно-кишечное кровотечение.

Пример. Больной А., 21.08.1979 г.р., проживавший в одном из сел ТО, 08.06.2015 г. ориентировочно в 09.30 вызвал участкового врача на дом. Предъявлял жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боль в эпигастральной области. Из анамнеза — болен 1-е сутки, внезапно появились вышеуказанные жалобы, связывает с купанием в реке накануне, употреблением жирной пищи. Состояние было расценено как удовлетворительное. Поставлен диагноз: Функциональное расстройство кишечника без диареи. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Назначено обследование и лечение.

09.06.2015 г. 19.00: А. обратился в приемное отделение районной больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38,5°C, головную боль, общую слабость. Были даны жаропонижающие препараты, пациент был оставлен под наблюдением в приемном покое, утром с нормализацией температуры был отпущен домой.

11.06.2015 г. 10.20: пациент А. обратился в частную клинику, где ему была произведена эзофагогастродуоденоскопия, дано заключение: Желудочно-кишечное кровотечение. Источник не обнаружен, рекомендована экстренная госпитализация в хирургический стационар.

11.06.2015 г. 11.45: А. самообращением прибыл в приемное отделение районной больницы: жалобы на головокружение, общую слабость, тошноту, двукратную рвоту «кофейной гущей», потемнение в глазах, черный стул. При осмотре: состояние расценено как тяжелое, осмотрен *per rectum*: на перчатке кал черного цвета — «мелена». По назогастральному зонду после промывания желудка получено отделяемое в виде «кофейной гущи». Установлен диагноз: Острое желудочно-кишечное кровотечение. Геморрагический шок I степени. Назначено консервативное лечение инфузионно-трансфузионными препаратами, гемостатиками, противоязвенными препаратами.

11.06.2015 г. 15.40: на коже ягодиц, в местах инъекций в локтевых сгибах появились гематомы. Установлен диагноз: Вероятный случай КГЛ. Острое желудочно-кишечное кровотечение. Геморрагический шок I степени.

11.06.2015 г. 21.30: после осмотра врачей по линии санитарной авиации сделано заключение: КГЛ, вероятный случай. Желудочно-кишечное кровотечение. ДВС-синдром.

12.06.2015 г. 03.00: в сознании, вялый, кровавая рвота продолжается. Из назогастрального зонда геморрагическое отделяемое. Лабораторные показатели: гемоглобин 78 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $160 \times 10^9/л$.

12.06.2015 г. 10.40: состояние больного с ухудшением — сознание сопор, беспокоен. АД 70/40 мм рт ст, ЧД 26 в минуту, ЧСС 104 уд/мин.

12.06.2015 г. 18.00: состояние больного крайне тяжелое, нестабильное, в динамике с ухудшением. Сознание кома 3. Атония. Арефлексия. Лабораторные показатели: гемоглобин 55 г/л, эритроциты $1,9 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $62 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,3 \times 10^9/л$.

12.06.2015 г. 20.10: на фоне нарастания полиорганной недостаточности произошла остановка сердечной деятельности. Посмертный диагноз: Острая язва с кровотечением. Вторичная тромбоцитопения. ДВС-синдром. Отек головного мозга. Острая сердечно-легочная недостаточность. Дыхательная недостаточность III степени. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

Данные лабораторных исследований приведены в таблице 7.1.

Таблица 7.1

Лабораторные данные в динамике пациента с КГЛ под «маской» хирургической патологии

	11.06.2015 г. 10.55	11.06.2015 г. 15.30	12.06.2015 г. 02.00	12.06.2015 г. 06.35	12.06.2015 г. 15.35
Эритроциты	$4,6 \times 10^{12}/л$	$4,6 \times 10^{12}/л$	$2,5 \times 10^{12}/л$	$3,1 \times 10^{12}/л$	$1,7 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	143	143	78	94	41
Лейкоциты	$8,8 \times 10^9/л$	$8,8 \times 10^9/л$		$4,9 \times 10^9/л$	$5,9 \times 10^9/л$
Гематокрит	43,0%	43,0%	23,2%	28,3%	12,3%
СОЭ	8 мм/ч				
Тромбоциты	$160 \times 10^9/л$	$160 \times 10^9/л$	$160 \times 10^9/л$	$152 \times 10^9/л$	$41 \times 10^9/л$

На основании вышеизложенного можно сделать выводом том, что заболевание А. с проявлениями лихорадки, острого начала, тошноты, боли в эпигастральной области, рвоты с кровью, с присоединением геморрагической сыпи на конечностях, гематом в местах инъекций, тромбоцитопении, массивного желудочно-кишечного кровотечения соответствует клинике КГЛ. Диагноз КГЛ, вероятный случай, установлен на 4-й день от начала болезни. Этиотропная терапия рибавирином была начата в развернутом геморрагическом периоде, на высоте желудочного кровотечения, что послужило причиной отсутствия эффекта от данного препарата и последовавшего летального исхода.

Данный пример демонстрирует еще один случай ошибочного установления диагноза «Желудочно-кишечное кровотечение» в эндемичном по КГЛ регионе, с летальным исходом.

*Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки
с гинекологическими заболеваниями*

Нередкими в практике врачей являются трудности дифференциального диагноза КГЛ с группой гинекологических заболеваний.

Пример. Пациентка Ю., 27.08.1985 г.р., проживающая в ТО, 25.08.2015 г. впервые обратилась за медицинской помощью к фельдшеру врачебной амбулатории с жалобами на повышение температуры тела, слабость, боль в поясничной области, частые мочеиспускания. Изначально фельдшером был поставлен диагноз: Хронический пиелонефрит, стадия обострения и даны назначения.

27.08.2015 г. Ю. повторно обратилась за медицинской помощью на приеме у врача-терапевта с жалобами на боль в нижних отделах живота, кровотечение из матки, жидкий стул. Из анамнеза: больна в течение 2 дней. Последние menses 11–18 августа 2015 г. Эпидемиологический анамнез: присасывание клеща отрицает. При осмотре состояние было расценено как удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, чистые. Температура 36,5°C, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в нижних отделах. Был установлен диагноз: Маточное кровотечение. Острый гастроэнтерит. Женщина была направлена на консультацию гинеколога, инфекциониста.

Наличие у пациентки Ю. острого начала заболевания, лихорадки, боли в животе, жидкого стула, маточного кровотечения, а также ряд эпидемиологических факторов: наличие животных в домашнем хозяйстве, уход за животными, проживание на эндемичной по КГЛ территории согласно Клиническому протоколу «Крымская геморрагическая лихорадка» Республики Казахстан (2014) [184] лихорадки должно было быть расценено как вероятный случай КГЛ с последующей экстренной госпитализацией в инфекционный стационар.

27.08.2015 г.: на приеме у инфекциониста также был установлен диагноз: Острый гастроэнтерит. Акушером-гинекологом поставлен диагноз:

Неправильное расположение внутриматочной спирали. Назначено УЗИ-обследование органов малого таза, окситоцин, этамзилат внутримышечно.

29.08.2015 г.: на повторном приеме у акушера-гинеколога женщина предъявляла жалобы на обильные кровянистые выделения из половых путей, в связи с чем была направлена в отделение гинекологии областной клинической больницы, куда была экстренно госпитализирована с диагнозом: Остатки петли внутриматочной спирали. Перфорация матки?

29.08.2015 г., 16.00: при срочном обследовании выявлена выраженная лейкопения (лейкоциты $2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (тромбоциты $22 \times 10^9/\text{л}$), анемия, ускорение СОЭ до 28 мм/ч. Консилиумом врачей установлен диагноз: КГЛ, вероятный случай. Больная направлена на госпитализацию в инфекционный стационар. На момент поступления в инфекционный стационар 29.08.2015 г. 18.05: пациентка жаловалась на повышение температуры тела до 40°C , озноб, головную боль, ломоту в теле, жидкий стул, кровотечение из половых путей. Лабораторные показатели: лейкоциты $1,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,18 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 140 г/л, тромбоциты 31 000, СОЭ 4 мм/ч — лейкопения, тромбоцитопения. В моче — гематурия. Анализ кала на скрытую кровь от 31.08.2015 г. — резко положительный. Дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия проведены в строгом соответствии с Клиническим протоколом «Крымская геморрагическая лихорадка» Республики Казахстан (2014) [184] с существенной положительной динамикой.

30.08.2015 г.: ПЦР-анализ крови — положительный результат, ИФА на IgM — положительный результат.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что у больной Ю. наблюдалась типичная клиническая картина КГЛ с геморрагическим синдромом с последовательно развившимися периодами: предгеморрагическим (с 23.08 по 26.08.2015 г.), геморрагическим (с 27.08 по 04.09.2015 г.), реконвалесцентным. В предгеморрагическом периоде больную беспокоили повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость,

отсутствие аппетита, боль в пояснице. С 27.08.2015 г. в геморрагическом периоде присоединились классические признаки: сыпь геморрагического характера, маточное кровотечение, с 30.08.2015 г. — десневое, носовое, кишечное кровотечения. Диагноз КГЛ, вероятный случай, поставлен поздно, только на 7-е сутки заболевания, после госпитализации Ю. в инфекционный стационар, хотя обращение больной за медицинской помощью было на 2-е сутки заболевания. Корректно проведенное лечение в соответствии с Клиническим протоколом «Крымская геморрагическая лихорадка» Республики Казахстан (2014) [22] (этиотропная, гемостатическая, заместительная терапия, перелиты компоненты крови, антибактериальная, антипротеазная терапия) привело к купированию геморрагического синдрома, нормализации лабораторных данных, в последующем — к выздоровлению больной.

Таким образом, в природных очагах КГЛ важно, чтобы врачи и медицинские работники различных специальностей, в том числе средний и младший медперсонал, были внимательными, обладали актуальными знаниями и использовали современные методы диагностики для минимизации ошибок при определении КГЛ.

7.4. Алгоритмы дифференциальной диагностики Крымской геморрагической лихорадки и оценка их эффективности

Поздняя диагностика КГЛ и несвоевременное назначение специфической терапии являются важными факторами неблагоприятного прогноза, а также могут способствовать распространению инфекции.

Основные затруднения в ранней диагностике КГЛ связаны с неспецифичностью начальных симптомов, отсутствием специализированных диагностических тестов в ряде медицинских учреждений, недостаточным опытом врачей в регионах с низкой эндемичностью заболевания. Факторами, способствующими диагностическим ошибкам, также являются трудности в

интерпретации лабораторных данных и недостаточное внимание к эпидемиологическому анамнезу.

Для улучшения диагностики КГЛ на ранних стадиях заболевания нами были разработаны алгоритмы дифференциального диагноза КГЛ в предгеморрагическом и геморрагическом периодах (рисунки 7.1, 7.2).

Алгоритмы дифференциальной диагностики КГЛ были внедрены в обязательный цикл тематического усовершенствования «Ранняя диагностика инфекционных болезней» для врачей всех клинических специальностей г. Шымкента и ТО, в том числе в формате дистанционного обучения, а также в программу обучения студентов 5–6-х курсов по кафедре инфекционных болезней Южно-Казахстанской медицинской академии и резидентов всех клинических специальностей с октября 2016 г. За 6 месяцев обучение прошли 289 врачей г. Шымкента и ТО и 83 резидента терапевтического, хирургического, акушерско-гинекологического, педиатрического профилей, 189 студентов 5–6-х курсов Южно-Казахстанской медицинской академии. В последующем с 2017 г. по 2022 г. ежегодно по ранней диагностике инфекционных болезней обучение проходит 75–92 врача, а также все студенты старших курсов Южно-Казахстанской медицинской академии и резиденты клинических специальностей (80–100 человек ежегодно).

При анализе 43 историй болезни больных с КГЛ, проходивших лечение в инфекционных стационарах г. Шымкента и ТО в 2017–2023 гг., выяснилось, что удельный вес диагностических ошибок (гиподиагностики) КГЛ существенно сократился с $41,2 \pm 6,9\%$ ($n=51$) до $11,6\% \pm 4,9$ ($n=43$) — в 3,6 раза ($p<0,01$). Врачами были допущены диагностические ошибки в 5 случаях: 2 (4,7%) случая ошибочной диагностики ОРВИ и по 1 (2,3%) случаю ошибочной диагностики ОКИ, аномального маточного кровотечения, желудочно-кишечного кровотечения (таблица 7.2; рисунок 7.3).

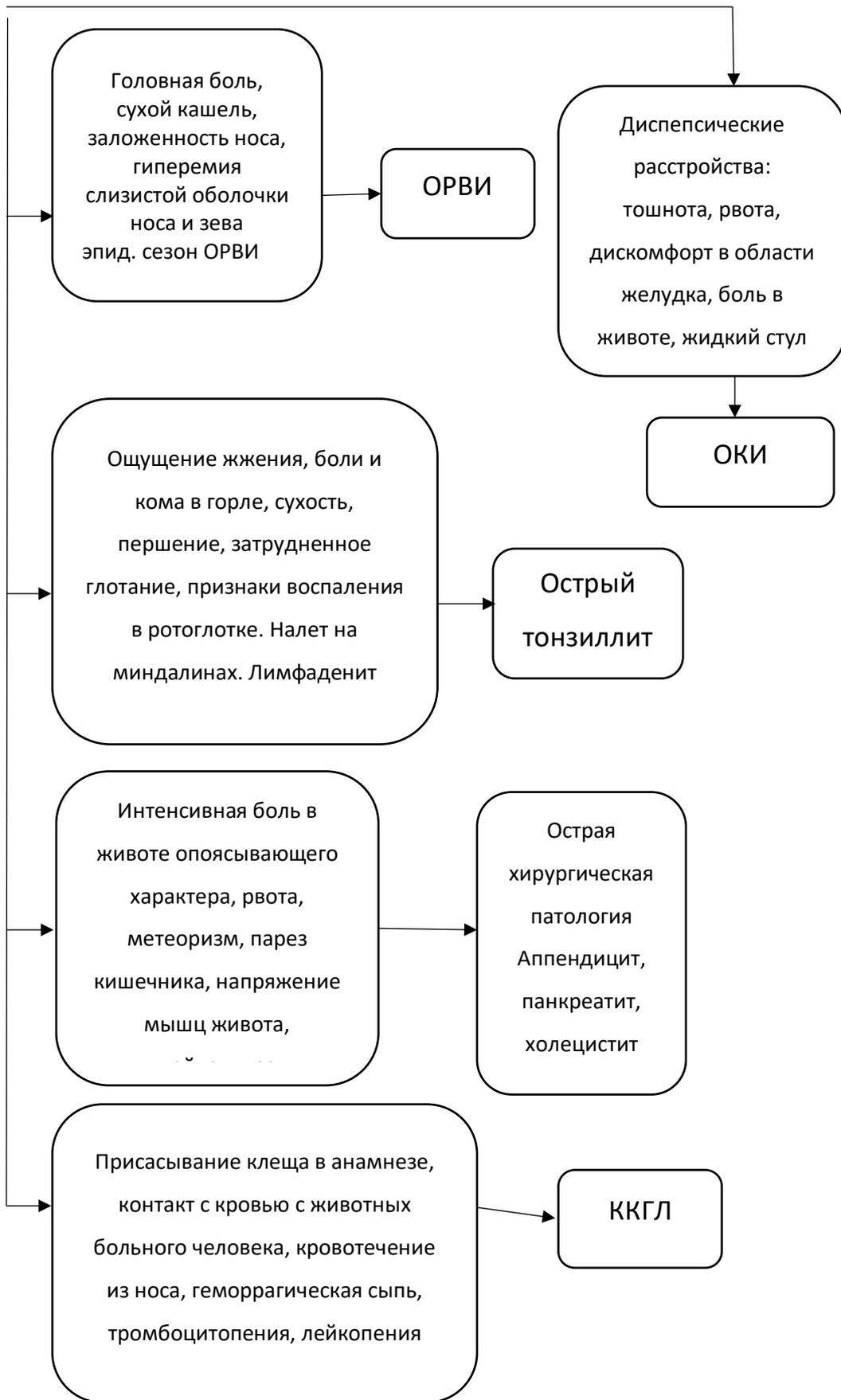


Рис. 7.1. Клинический алгоритм диагностического поиска в предгеморрагическом периоде КГЛ

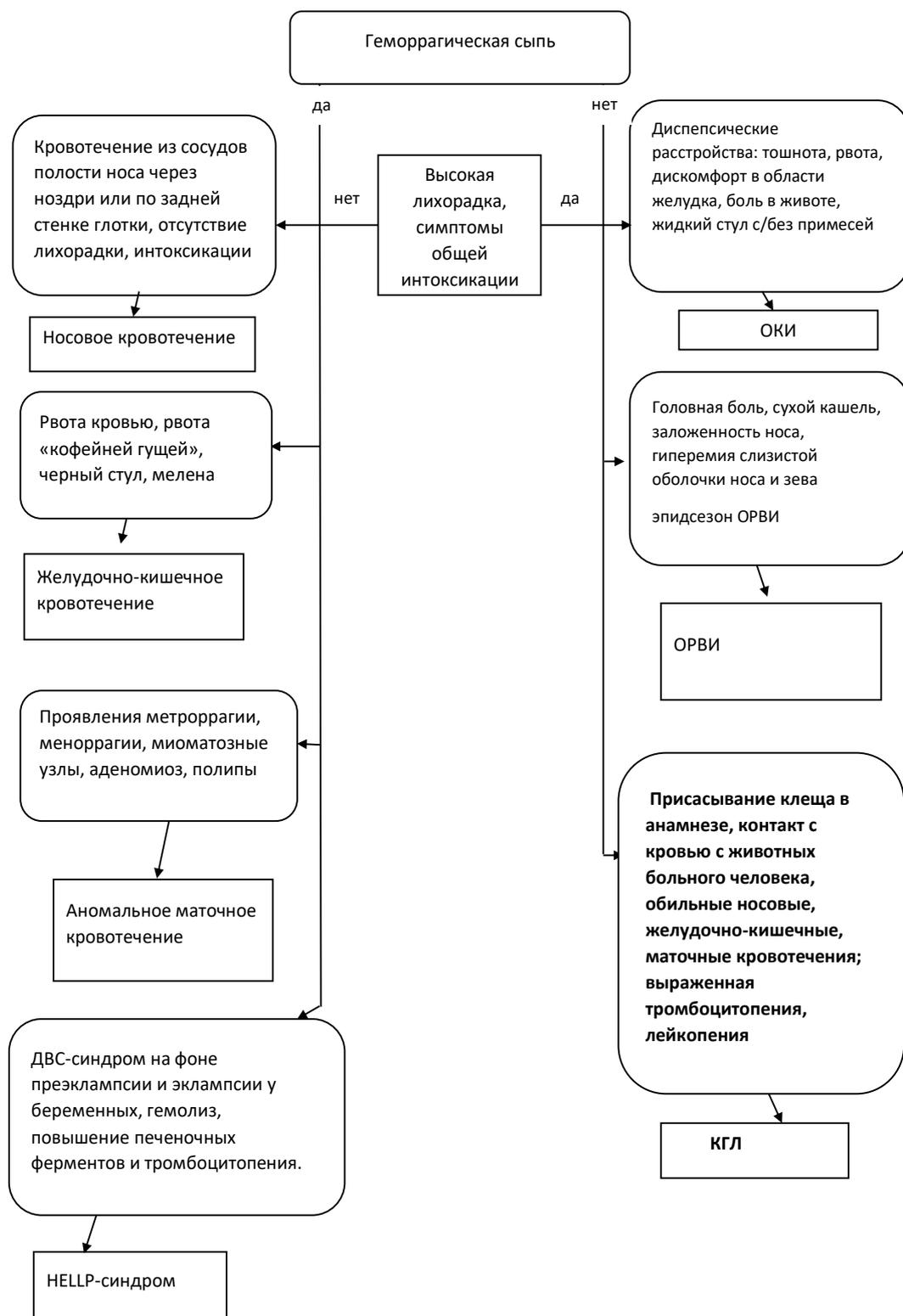


Рис. 7.2. Клинический алгоритм диагностического поиска в геморрагическом периоде КГЛ

Частота гиподиагностики КГЛ до и после введения алгоритмов дифференциальной диагностики

№ п/п	Ошибочные диагнозы	Частота, абс. (%; $M \pm m$)	
		до проведения тренингов по алгоритмам ($n=51$)	после проведения тренингов по алгоритмам ($n=43$)
Удельный вес всех ошибочных диагнозов при обращении за медицинской помощью		21 (41,2 ± 6,9)	5 (11,6 ± 4,9)
		$p < 0,05$	
Спектр ошибочных диагнозов:			
1	ОРВИ, острый тонзиллит	4 (9,8 ± 4,2)	2 (4,7 ± 3,2)
2	ОКИ, острый гастроэнтерит	3 (5,9 ± 3,3)	1 (2,3 ± 2,3)
3	Желудочно-кишечное кровотечение	3 (5,9 ± 3,3)	1 (2,3 ± 2,3)
4	Аномальное маточное кровотечение	3 (5,9 ± 3,3)	1 (2,3 ± 2,3)
5	Острая хирургическая патология (острый холецистит, острый панкреатит)	2 (3,9 ± 2,7)	0 (0 ± 2,3)
6	Менингококкцемия	2 (3,9 ± 2,7)	0 (0 ± 2,3)
7	HELLP-синдром	2 (3,9 ± 2,7)	0 (0 ± 2,3)
8	ГЛПС	1 (2,0 ± 1,9)	0 (0 ± 2,3)
9	Носовое кровотечение	1 (2,0 ± 1,9)	0 (0 ± 2,3)

Начальные симптомы КГЛ, такие как лихорадка, головная боль и миалгия, могут легко быть приняты за симптомы других инфекционных заболеваний, что затрудняет раннюю диагностику. Кроме того, отсутствие

специфичных диагностических тестов в ряде медицинских учреждений, а также недостаток опыта у врачей в регионах с низкой эндемичностью КГЛ часто приводят к задержкам в постановке правильного диагноза. Ошибки в интерпретации лабораторных данных и недостаточное внимание к эпидемиологическим данным также являются значительными факторами, способствующими диагностическим ошибкам.

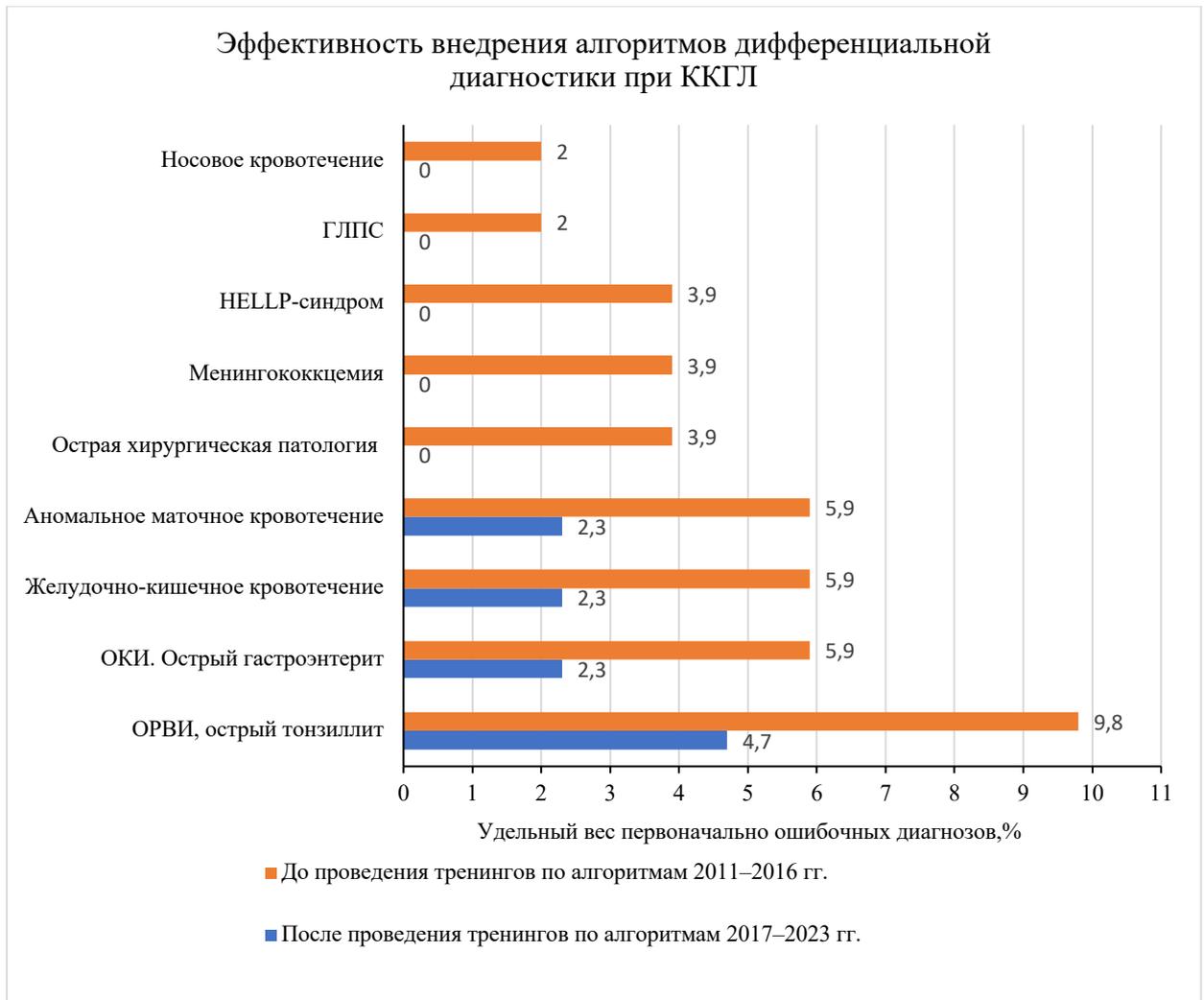


Рисунок 7.3. Удельный вес случаев гиподиагностики КГЛ до и после проведения тренингов с медицинскими работниками

Таким образом, внедрение дифференциально-диагностических алгоритмов КГЛ сократило более чем в 3,6 раза ($p < 0,05$) число случаев

гиподиагностики КГЛ, позволило избежать промедления в начале надлежащей противовирусной и патогенетической терапии.

Начальные симптомы КГЛ, такие как лихорадка, головная боль и миалгия, могут легко быть приняты за симптомы других инфекционных заболеваний, что затрудняет раннюю диагностику. Кроме того, отсутствие специфичных диагностических тестов в ряде медицинских учреждений, а также недостаток опыта у врачей в регионах с низкой эндемичностью КГЛ часто приводят к задержкам в постановке правильного диагноза. Ошибки в интерпретации лабораторных данных и недостаточное внимание к эпидемиологическим данным также являются значительными факторами, способствующими диагностическим ошибкам.

Диагностика КГЛ представляет собой сложную задачу, сопряженную с высоким риском диагностических ошибок. Основными причинами этих ошибок являются неспецифичность симптомов в начальном периоде заболевания, недостаточный сбор анамнеза, низкий уровень осведомленности медицинских работников в неэндемичных регионах, а также ограниченная доступность специализированных лабораторных исследований. Недостаточное использование методов молекулярной диагностики (ПЦР, ИФА) и задержка в проведении лабораторных тестов также способствуют поздней постановке диагноза.

Анализ 51 истории болезни подтвержденных случаев КГЛ за 2011–2016 гг. выявил 21 случай ($41,2 \pm 6,9\%$) ошибочной диагностики на ранних этапах заболевания. В 7,8% случаев первично диагностировались ОРВИ, ОКИ или острый гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, аномальное маточное кровотечение. В 3,9% случаев ошибочные диагнозы включали острую хирургическую патологию (острый панкреатит, острый холецистит), менингококковую инфекцию, HELLP-синдром. В 2,0% случаев диагнозы были ошибочно поставлены как ГЛПС и носовое кровотечение. Ошибочные диагнозы, полученные в ходе исследования, были условно классифицированы

на инфекционные, хирургические, терапевтические и гинекологические группы.

Выявленные случаи гиподиагностики КГЛ были детально проанализированы и легли в основу разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов в предгеморрагическом и геморрагическом периодах, которые направлены на повышение точности диагностики заболевания, снижение вероятности диагностических ошибок и своевременное назначение адекватной терапии, установление контактных лиц в медицинских учреждениях и семьях.

Внедрение разработанных алгоритмов в образовательные программы врачей различных клинических специальностей и студентов медицинских вузов оказало значительное влияние на качество диагностики КГЛ. Статистический анализ медицинской документации показал, что после внедрения алгоритмов в систему подготовки врачей и студентов частота диагностических ошибок (гиподиагностики) КГЛ снизилась с $41,2 \pm 6,9\%$ до $11,6 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о существенном повышении качества диагностики. Наиболее частыми ошибочными диагнозами до внедрения алгоритмов были ОРВИ, ОКИ, желудочно-кишечные кровотечения и аномальные маточные кровотечения. После обучения врачей их количество значительно сократилось.

Диагностические ошибки и их причины оказывают значительное влияние на точность прогнозирования риска летального исхода при КГЛ. Запоздалая диагностика, обусловленная неспецифичностью симптомов и недостаточной подготовленностью медицинского персонала, приводит к позднему началу терапии, что существенно ухудшает прогноз для пациентов. Ошибки в интерпретации клинических и лабораторных данных также могут приводить к неправильной оценке тяжести состояния пациента и, следовательно, к неверному прогнозированию риска летального исхода. Адекватное прогнозирование риска летального исхода возможно только при условии точной и своевременной диагностики. Связь между диагностическими

ошибками и прогнозированием риска летального исхода при КГЛ подчеркивает важность точной и своевременной диагностики для успешного ведения пациентов. Улучшение качества диагностики, обучение медицинского персонала и разработка прогностических моделей являются ключевыми шагами для снижения летальности при КГЛ. Внедрение комплексного подхода, учитывающего клинические, лабораторные и эпидемиологические данные, позволит существенно повысить точность прогнозирования и эффективность терапии, что в конечном итоге приведет к улучшению исходов заболевания.

Таким образом, внедрение алгоритмов дифференциальной диагностики КГЛ привело к значительному сокращению случаев гиподиагностики, что, в свою очередь, способствовало своевременному началу противовирусной и патогенетической терапии, снижая риск осложнений и улучшая прогноз заболевания.

ГЛАВА VIII. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

В целях прогнозирования риска летального исхода КГЛ нами была разработана методика оценки риска летального исхода при КГЛ на основе определения в день госпитализации клинико-лабораторных параметров, доступных в стационарах 1-го и 2-го уровней.

На основании анализа методик оценки тяжести состояния больных КГЛ была разработана собственная шкала, основанная на 12 параметрах и 2–4 градациях каждого параметра (всего 32 критерия), адаптированная для стационаров 1-го и 2-го уровней (таблица 8.1) [5]. Выполнен ретроспективный анализ 52 историй болезни пациентов обоего пола в возрасте от 13 до 67 лет с подтвержденной КГЛ, проходивших лечение в районных ЛПУ ТО с 2000 по 2018 г. Диагноз был верифицирован на основании обнаружения анти-ККГЛ IgM методом ИФА и/или РНК вируса методом ПЦР в реальном времени. Клинические и лабораторные параметры каждого пациента, возраст и сроки госпитализации были оценены в соответствии с разработанной шкалой оценки тяжести состояния больного и риска летального исхода были подвергнуты сравнению и в дальнейшем послужили основой для разработки шкалы оценки тяжести состояния при КГЛ и риска летального исхода. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Использовали методы описательной статистики для относительных величин, критерий χ^2 , бинарную логистическую регрессию (ROC-кривая).

Частота наличия и/или выраженности 10 (83,3%) из 12 критериев оказалась различной у выживших и умерших пациентов (таблица 8.2).

На основании полученных данных была разработана методика прогнозирования исхода КГЛ с использованием балльной шкалы оценки тяжести состояния больных с определением в день госпитализации лабораторных параметров, доступных в стационарах ЛПУ 1-го и 2-го уровней.

Шкала оценки тяжести заболевания и риска летального исхода при КГЛ

Показатель	Баллы
День болезни на момент госпитализации:	
1-й	0
2-й	1
3–4-й	2
5-й и более	3
Возраст, лет:	
до 36	0
от 36 до 65	1
65 и старше	2
АСТ, ЕД/л:	
< 46	0
≥ 46	1
АЛТ, ЕД/л:	
< 41	0
≥ 41	1
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л:	
от 2,5 до 10	0
< 2,5	1
≥ 10	2
Гепатомегалия:	
нет	0
да	1
Нарушение функции органов:	
нет	0
да	1
Кровотечение:	

нет	0
да	1
Показатели гемостаза:	
тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$:	
≥ 150	0
≥ 100 — < 150	1
≥ 50 — < 100	2
< 50	3
протромбиновое время, с:	
< 3	0
≥ 3 — < 6	1
≥ 6	2
фибриноген, мг/дл:	
≥ 100	0
< 100	1
МНО:	
$< 1,3$	0
$\geq 1,3$ — < 2	1
≥ 2	2

Клинические и лабораторные параметры 52 пациентов с КГЛ были соотнесены со шкалой. Каждому параметру было присвоено определенное количество баллов и в дальнейшем определена общая сумма баллов:

1. При поступлении в стационар в 1-й день болезни пациенту присваивают 0 баллов, на 2-й день — 1 балл, на 3–4-й — 2 балла, на 5-й и более — 3 балла.

2. Возраст пациента моложе 36 лет — 0 баллов, от 36 до 64 лет — 1 балл, 65 лет и старше — 2 балла.

3. Уровень АСТ < 46 ЕД/л — 0 баллов, ≥ 46 ЕД/л — 1 балл.

Клинические и лабораторные проявления КГЛ, ранжированные по баллам

Показатель	Критерии	Выжили (n=43)		Умерли (n=9)		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
День болезни на момент госпитализации	1-й	3	7	0	0	12,8	0,0061
	2-й	1	2,3	1	11,1		
	3–4-й	21	48,8	5	55,5		
	5-й и более	18	41,9	3	33,3		
Возраст, лет	< 36	24	55,8	6	66,6	4,149	0,126
	≥ 36 – <65	15	34,9	2	22,2		
	≥ 65	4	9,3	1	11,1		
АСТ, ЕД/л	< 46	41	95,3	8	88,8	3,610	0,058
	≥ 46	2	4,6	1	11,2		
АЛТ, ЕД/л	< 41	12	27,9	5	55,5	15,014	0,0041
	≥ 41	31	72,1	4	44,4		
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	≥ 2,5 – <10	16	27,9	4	4,4	11,594	0,004
	< 2,5	25	58,1	3	33,3		
	≥ 10	6	14,0	2	22,2		
Гепатомегалия	Нет	20	46,5	3	33,3	4,083	0,044
	Да	23	53,5	6	66,6		
Нарушение функции органов	Нет	39	90,7	0	0	166,9	0,001
	Да	4	9,3	9	100		
Кровотечение	Нет	9	20,9	0	0	23,46	0,001
	Да	34	79,0	9	100		
Показатели гемостаза							
	≥ 150	0	0	0	0	19,783	

Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	≥ 100 – <150	7	16,3	0	0		< 0,001
	≥ 50 – <100	8	18,6	1	11,1		
	< 50	28	65,11	8	88,8		
Протромбиновое время, с	< 30	29	67,5	0	0	101,42	< 0,001
	≥ 30 – <60	8	18,6	4	44,4		
	≥ 60	6	13,9	5	55,5		
Фибриноген, г/л	≥ 2	42	97,7	5	55,5	48,3	0,001
	< 2	1	2,3	4	44,4		
МНО, ед.	< 1,3	43	100	1	11,1	156,73	0,001
	≥ 1,3 – <2	0	0	1	11,1		
	≥ 2	0	0	7	77,8		

4. Уровень АЛТ <41 ЕД/л — 0 баллов, ≥ 41 ЕД/л — 1 балл.

5. Уровень лейкоцитов от 2,5 до 10×10⁹/л — 0 баллов; <2,5×10⁹/л — 1 балл; ≥ 10,0×10⁹/л — 1 балл.

6. Отсутствие гепатомегалии — 0 баллов, наличие — 1 балл.

7. Отсутствие нарушения функции органов — 0 баллов, наличие — 1 балл.

8. Отсутствие кровотечения — 0 баллов, наличие — 1 балл.

9. Уровень тромбоцитов ≥ 150×10⁹/л — 0 баллов; ≥ 100 <150×10⁹/л — 1 балл; ≥ 50 <100×10⁹/л — 2 балла; <50×10⁹/л — 3 балла.

10. Протромбиновое время <30 с — 0 баллов; от 30 до 60 с — 1 балл; ≥ 60 с — 2 балла.

11. Уровень фибриногена ≥ 2 г/л — 0 баллов, <2 г/л — 1 балл.

12. МНО <1,3 — 0 баллов; ≥ 1,3 <2 — 1 балл; ≥ 2 — 2 балла.

Все пациенты были распределены в зависимости от суммы набранных баллов и исхода заболевания (таблица 8.3), что позволило определить критическое количество баллов для прогнозирования высокого риска летального исхода.

При сумме баллов <11 прогнозировали низкий риск летального исхода КГЛ, при сумме баллов ≥ 11 — высокий риск.

Таблица 8.3.

Сумма баллов у пациентов с КГЛ в зависимости от исхода заболевания

Число баллов	Исход	
	выжили	умерли
1	0	0
2	1	0
3	0	0
4	0	0
5	3	0
6	5	0
7	4	0
8	11	0
9	12	0
10	6	0
11	1	3
12	0	1
13	0	0
14	0	3
15	0	2
Всего	43	9

При сумме баллов ≥ 11 баллов рекомендуется экстренный перевод пациента с использованием транспортировочного бокса для больных с особо опасной инфекцией в стационар 3-го уровня для оказания высокотехнологичной помощи в изоляторе, оборудованном для лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами I–II групп патогенности. При

сумме баллов <11 больной может продолжить лечение в изоляторе медицинского учреждения 1-го и 2-го уровней с соблюдением медицинским персоналом всех предосторожностей по профилактике ИСМП.

Чувствительность, специфичность и прогностическую ценность прогнозирования высокого риска неблагоприятного исхода КГЛ определяли, основываясь на том, что:

- а (истинно положительные результаты) — прогнозируемый неблагоприятный исход (смерть) при сумме ≥ 11 баллов по шкале прогноза исхода КГЛ наступил у 9 пациентов;
- б (ложноположительные результаты) — прогнозируемый неблагоприятный исход (смерть) при сумме баллов ≥ 11 в действительности оказался благоприятным у 1 пациента;
- с (ложноотрицательные результаты) — прогнозируемый благоприятный прогноз при сумме баллов <11 в действительности ни у одного пациента не оказался неблагоприятным;
- д (истинно отрицательные результаты) — прогнозируемый благоприятный прогноз при сумме баллов <11 соответствовал действительности у 42 пациентов.

Чувствительность рассчитывали по формуле:

$$a/(a+c) \times 100\% = 9/(9+0) \times 100\% = 100\%.$$

Специфичность рассчитывали по формуле:

$$d/(b+d) \times 100\% = 42/(1+42) \times 100\% = 98\%.$$

Прогнозируемую ценность рассчитывали по формуле:

$$a/(a+b) \times 100\% = 9/(9+1) \times 100\% = 90\%.$$

Полученные данные послужили основой для статистического анализа предлагаемой методики с использованием бинарной логистической регрессии и построением ROC-кривой с $AUC = 0,99 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,98–1,0), которая также продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность разработанной шкалы (рисунок 8.1).

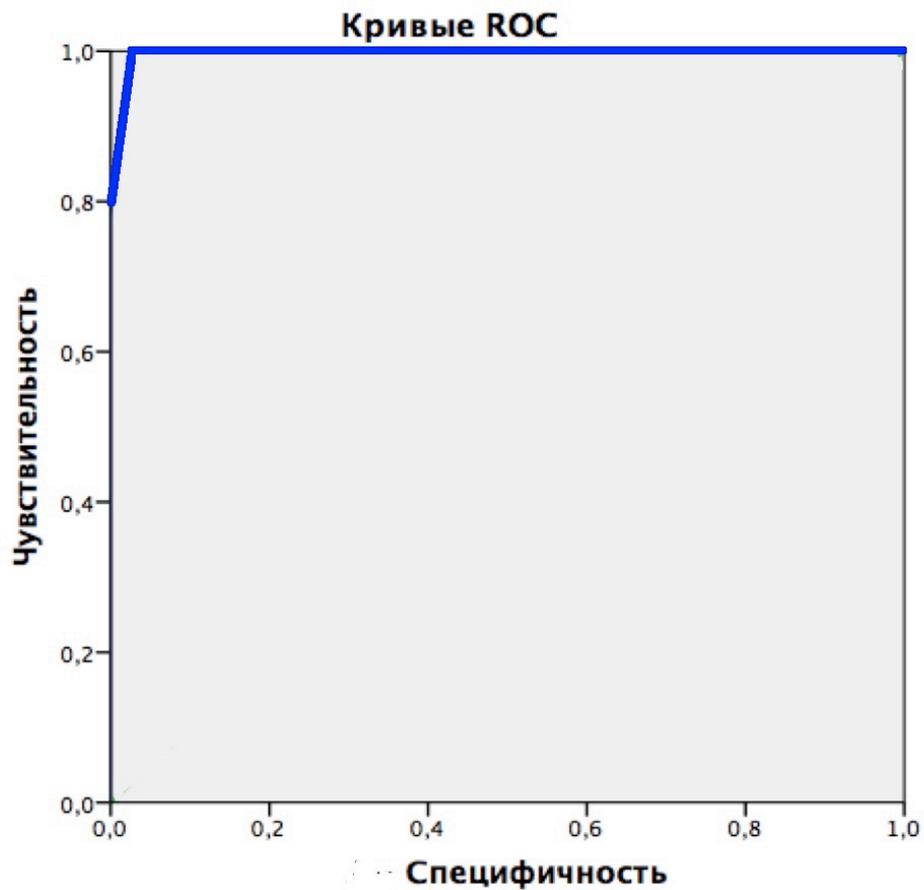


Рисунок 8.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности шкалы

Результаты проведенного исследования продемонстрировали прогностическую значимость и целесообразность применения данной методики прогнозирования неблагоприятного исхода при КГЛ. Она проста, доступна и обладает бóльшей информативностью по сравнению с разработанными ранее шкалами прогнозирования тяжести и риска летального исхода при данном заболевании.

Предлагаемая методика с высокой вероятностью позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного исхода при КГЛ и может использоваться в стационарах 1-го и 2-го уровней для оптимизации оказания помощи больным с данной патологией и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Приводим клинические примеры.

Пример 1. Больной А., 1974 г. р., поступил в терапевтическое отделение Сарыагашского района ТО (стационар 1-го уровня) 18.06.2018 г. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, тошноту, однократную рвоту после еды, отсутствие аппетита.

Заболел остро, 16.06.2018 г. с повышения температуры тела до 40°C, со ознобом, появилась резкая слабость. 17.06.2018 г. присоединились ломота в теле, сильная головная боль, тошнота, однократная рвота. Госпитализирован в стационар на 3-й день болезни.

Из анамнеза жизни: из перенесенных заболеваний отмечает хронический бруцеллез.

Эпидемиологический анамнез: проживает в г. Шымкенте, в частном доме. Контакт с инфекционными больными отрицает. Занимается торговлей скотом, отмечает факт присасывания клеща 13.06.2018 г. в область гениталий, удалил ниткой самостоятельно, в домашних условиях. За медицинской помощью по поводу присасывания клеща не обращался.

При осмотре: состояние тяжелое. Сознание ясное, но больной вялый. Кожные покровы суховатые, несколько бледные, в местах внутривенных инъекций имеются гематомы, в местах установки электродов ЭКГ-аппарата, на внутренней поверхности плеч, предплечий, в подмышечных областях — неяркие петехии, пурпура. Определяются расширенная венозная сеть на животе, единичные телеангиэктазии на груди, животе. Температура тела при осмотре 36,6°C. В легких при аускультации жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. ЧД 20 в минуту. Сердце: тоны глухие, ритмичные. Пульс 80 уд/мин, АД 118/70 мм рт. ст, SpO₂ 98%. Язык и губы суховатые. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень плотноэластичной консистенции, выступает на 2,5–3,0 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Моча отходит по мочевому катетеру, соломенно-желтого цвета. Периферических отеков нет. Стул — самостоятельный, темного цвета.

Результаты общего и биохимического анализа крови представлены в таблице 8.4.

Таблица 8.4.

Результаты общего и биохимического анализа крови больного А. в день госпитализации (3-й день болезни) 18.06.2018 г. 06.25

Показатель		Результат
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		4,05
Гемоглобин, г/л		124
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		15,1
Нейтрофилы, %	палочкоядерные	10
	сегментоядерные	65
Лимфоциты, %		19
Гематокрит, %		36%
СОЭ, мм/ч		24
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		26
Общий белок, г/л		58
Альбумин, г/л		32
Билирубин прямой, мкмоль \times л/ч		6,8
Билирубин не прямой, мкмоль/л		25,7
АЛТ, ЕД/л		67
АСТ, ЕД/л		44
Глюкоза, ммоль/л		6,2
Мочевина, ммоль/л		10,4
Креатинин, ммоль/л		326

В анализе мочи: белок 0,198 г/л, лейкоциты 5–6 в поле зрения, эритроциты свежие 5–8, эритроциты выщелоченные 2–4 в поле зрения.

18.06.2018 г.: анализ кала на скрытую кровь — резко положительный. Коагулограмма: Протромбиновое время 60", МНО 3,8, фибриноген 0,90 г/л, тромбированное время — не свернулась, АЧТВ 87".

Учитывая эпидемиологические данные, клиническую картину заболевания и результаты лабораторных исследований, больному был поставлен вероятный диагноз: КГЛ.

18.06.2018 г.: диагноз подтвержден методом ПЦР.

Число баллов по шкале оценки тяжести состояния и риска летального исхода составило 16, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения заболевания (таблица 8.5).

В этот же день больной был переведен по линии санитарной авиации в инфекционную клиническую больницу г. Шымкент (стационар 3-го уровня), где проводилась этиотропная и интенсивная патогенетическая терапия в изоляторе реанимационного отделения в соответствии с национальными рекомендациями Республики Казахстан по лечению КГЛ, рекомендациями ВОЗ [136].

22.06.2018 г.: несмотря на проводимую этиотропную и патогенетическую терапию, наступил неблагоприятный исход. Случаев внутрибольничного заражения не зарегистрировано.

Пример 2. Больной М., 1977 г. р., поступил в инфекционное отделение Ордыбасинского района ТО (стационар 2-го уровня) *19.06.2018 г.* Предъявлял при поступлении жалобы на общую слабость, лихорадку до 38,1°C, недомогание, обильное носовое кровотечение, отсутствие аппетита, жгучую боль в эпигастральной области, животе.

Из анамнеза: заболел остро, *16.06.2018 г.* с повышения температуры тела до 40°C, с ознобом, появилась резкая слабость. *19.06.2018 г.* присоединилось носовое кровотечение, по поводу которого произведена передняя тампонада носа, после чего был госпитализирован в инфекционный стационар на 4-й день болезни.

Из анамнеза жизни: в настоящее время находится в местах лишения свободы в ТО.

Таблица 8.5.

Балльная шкала оценки тяжести состояния и риска летального исхода при КГЛ для больного А

Показатель	Унифицированные		У больного	
	критерии	баллы	показатель	баллы
День болезни на момент госпитализации	1-й	0		
	2-й	1		
	3–4-й	2	3-й	2
	≥ 5-й	3		
Возраст, лет	< 36	0		
	≥ 36 – <65	1	44	1
	≥ 65	2		
АСТ, ЕД/л	< 46	0	44	0
	≥ 46	1		
АЛТ, ЕД/л	< 41	0		
	≥ 41	1	67	1
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	≥ 2,5 – <10	0		
	< 2,5	1		
	≥ 10	1	15,1	1
Гепатомегалия	Нет	0		
	Да	1	Да	1
Нарушение функции органов	Нет	0		
	Да	1	Да	1
Кровотечение	Нет	0		
	Да	1	Да	1
Показатели гемостаза				

Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 150	0		
	$\geq 100 - < 150$	1		
	$\geq 50 - < 100$	2		
	< 50	3	20	3
Пролонгированное протромбиновое время, с	< 30	0		
	$\geq 30 - < 60$	1		
	≥ 60	2	61	2
Фибриноген, г/л	≥ 2	0		
	< 2	1	0,9	1
МНО	$< 1,3$	0		
	$\geq 1,3 - < 2$	1		
	≥ 2	2	3,8	2
				16

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает. В местах лишения свободы привлекается к дерганию травы.

При осмотре: состояние тяжелое. Сознание ясное, но больной вялый. Установлена передняя тампонада носа, обильно пропитана кровью, в ротовой полости также кровь, сглатывает ее. Правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы суховатые, несколько бледные, высыпаний, гематом нет. Температура тела при осмотре $37,5^{\circ}\text{C}$. В легких при аускультации жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. ЧД 20 в минуту. Сог-тоны глухие, ритмичные. ЧСС 80 уд/мин, АД 118/70 мм рт. ст, SpO₂ 98%. Язык и губы сухие. Язык обложен бурым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Мочится самостоятельно. Периферических отеков нет. Стула не было. Результаты общего и биохимического анализа крови представлены в таблице 8.6.

Результаты общего и биохимического анализа крови больного М. в день госпитализации (4-й день болезни) 19.06.2018 09.10

Показатель		Результат
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		4,3
Гемоглобин, г/л		124
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		2,5
Нейтрофилы, %	палочкоядерные	8
	сегментоядерные	81
Лимфоциты, %		11
Гематокрит, %		38,3
СОЭ, мм/ч		24
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		80
Общий белок, г/л		60
Альбумин, г/л		12,5
Билирубин прямой, мкмоль \times л/ч		1,8
Билирубин не прямой, мкмоль/л		10,7
АЛТ, ЕД/л		51
АСТ, ЕД/л		37
Глюкоза, ммоль/л		5,9
Мочевина, ммоль/л		4,6
Креатинин, ммоль/л		102

Коагулограмма: протромбиновое время — 31", МНО — 1,9, фибриноген — 2,3 г/л, тромбиновое время — 35", АЧТВ — 32".

Учитывая клинико-anamnestические (острое начало с высокой температурой тела, ознобом, сильная головная боль, обильное носовое кровотечение), эпидемиологические (работа в поле), лабораторные данные (выраженная лейкопения, тромбоцитопения, изменения коагулограммы), у

больного имеются признаки КГЛ с геморрагическим синдромом, без полостного кровотечения (носовое кровотечение), средней степени тяжести, вероятный случай. Диагноз был подтвержден методом ПЦР на РНК ВККГЛ 19.06.2018 г. и ИФА (обнаружены IgM к ВККГЛ) 23.06.2018 г.

Число баллов по шкале оценки тяжести состояния и риска летального исхода составило 8, что свидетельствовало о благоприятном прогнозе течения заболевания (таблица 8.7). Больной продолжил лечение в этом же стационаре и 03.07.2018 г. был выписан в удовлетворительном состоянии.

Таблица 8.7.

Балльная шкала оценки тяжести состояния и риска летального исхода для больного М.

Показатель	Унифицированные		У больного	
	критерии	баллы	показатель	баллы
День болезни на момент госпитализации	1-й	0		
	2-й	1		
	3–4-й	2	3 день	2
	≥ 5-й	3		
Возраст, лет	< 36	0		
	≥ 36 – <65	1	41 год	1
	≥ 65	2		
АСТ, ЕД/л	<46	0	37	0
	≥ 46	1		
АЛТ, ЕД/л	<41	0		
	≥ 41	1	51	1
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	≥ 2,5 <10	0	2,5	0
	<2,5	1		
	≥ 10	1		
Гепатомегалия	Нет	0	Нет	0

	Да	1		
Нарушение функции органов	Нет	0	Нет	0
	Да	1		
Кровотечение	Нет	0		
	Да	1	Да	1
Показатели гемостаза:				
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 150	0		
	$\geq 100 - < 150$	1	140	1
	$\geq 50 - < 100$	2		
	< 50	3		
Пролонгированное протромбиновое время, с	< 30	0	0	0
	$\geq 30 - < 60$	1	31	1
	≥ 60	2	75	
Фибриноген, г/л	≥ 2	0	2,3	0
	< 2	1		
МНО	$< 1,3$	0		
	$\geq 1,3 - < 2$	1	1,9	1
	≥ 2	2		
				8

Проведенное исследование и примеры наглядно демонстрируют прогностическую значимость и целесообразность применения способа прогнозирования неблагоприятного исхода при КГЛ в стационарах 1-го и 2-го уровней для оптимизации оказания помощи больным с этим заболеванием и профилактики ИСМП.

Таким образом, прогнозирование риска летального исхода при КГЛ базируется на анализе различных клинических и лабораторных показателей, а также эпидемиологических данных. Основными факторами риска являются возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть клинических

проявлений, уровень тромбоцитов, показатели функции печени и почек и вирусная нагрузка. Прогностическая модель, использующая эти данные, позволяет выделить пациентов с высоким риском летального исхода и своевременно начать интенсивное лечение либо экстренно перевести в стационар более высокого (областного уровня) для проведения интенсивной терапии в условиях строго соблюдения надлежащего соблюдения противоэпидемического режима. Точные прогностические модели включают такие параметры, как уровень тромбоцитов, креатинина, АЛТ и АСТ, наличие кровотечений и степень поражения внутренних органов. Эта модель помогает в принятии клинических решений и позволяет оптимизировать терапевтические подходы для каждого пациента, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов.

Эффективное прогнозирование риска летального исхода тесно взаимосвязано с клинико-экономическим анализом различных схем лечения КГЛ. Прогностические модели, позволяющие выявить пациентов с высоким риском летального исхода, помогают направлять ресурсы на наиболее эффективные схемы лечения для этих пациентов. Это позволяет не только улучшить исходы заболевания, но и оптимизировать затраты на здравоохранение. Например, для пациентов с высоким риском летального исхода целесообразно использовать более дорогостоящие, но эффективные схемы лечения, такие как рибавирин в сочетании с иммунизированной плазмой и интенсивными трансфузиями компонентов крови. Для пациентов с низким риском можно рассматривать менее дорогие терапевтические подходы, что позволит снизить общие затраты на лечение без значительного ущерба для здоровья пациентов. Связь между прогнозированием риска летального исхода и клинико-экономическим анализом различных схем лечения при КГЛ подчеркивает необходимость интегрированного подхода к ведению пациентов. Точные прогностические модели позволяют улучшить клинические исходы и оптимизировать распределение ресурсов, что особенно важно в условиях ограниченного финансирования здравоохранения. Клинико-

экономический анализ помогает выбирать наиболее эффективные и экономически целесообразные схемы лечения, что в конечном итоге способствует снижению летальности и повышению качества медицинской помощи.

ГЛАВА IX. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Как указывалось, в обзоре литературы рибавирин является рекомендованным ВОЗ препаратом для этиотропного лечения КГЛ. В Казахстане его назначают согласно схеме, рекомендованной ВОЗ. Особенностью стационарной помощи больным КГЛ в Республике Казахстан является комбинированное применение рибавирина и СЗП реконвалесцентов [22].

Нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности терапии КГЛ с использованием рибавирина и плазмы реконвалесцентов.

В исследование были включены 94 больных КГЛ, проходивших стационарное лечение в городской инфекционной больнице г. Шымкента, районных больницах ТО в 2011–2023 гг. (рисунок 9.1).

Больные были разделены на 3 группы, состав которых был сопоставим по полу и возрасту, срокам поступления в стационар от момента начала заболевания и тяжести заболевания (таблица 9.1)

Пациенты 1-й группы ($n=32$) составляли группу сравнения. В их лечении использовалась только базисная патогенетическая терапия, применяемая в лечении КГЛ согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения КГЛ, используемому в Республике Казахстан [184] (таблица 9.2).

Пациентам 2-й группы ($n=32$) назначали рибавирин в сочетании с базисной патогенетической терапией.

Пациенты 3-й группы ($n=30$) получали комбинированную терапию с использованием рибавирина и иммунизированной плазмы в сочетании с базисной патогенетической терапией (таблица 9.2).

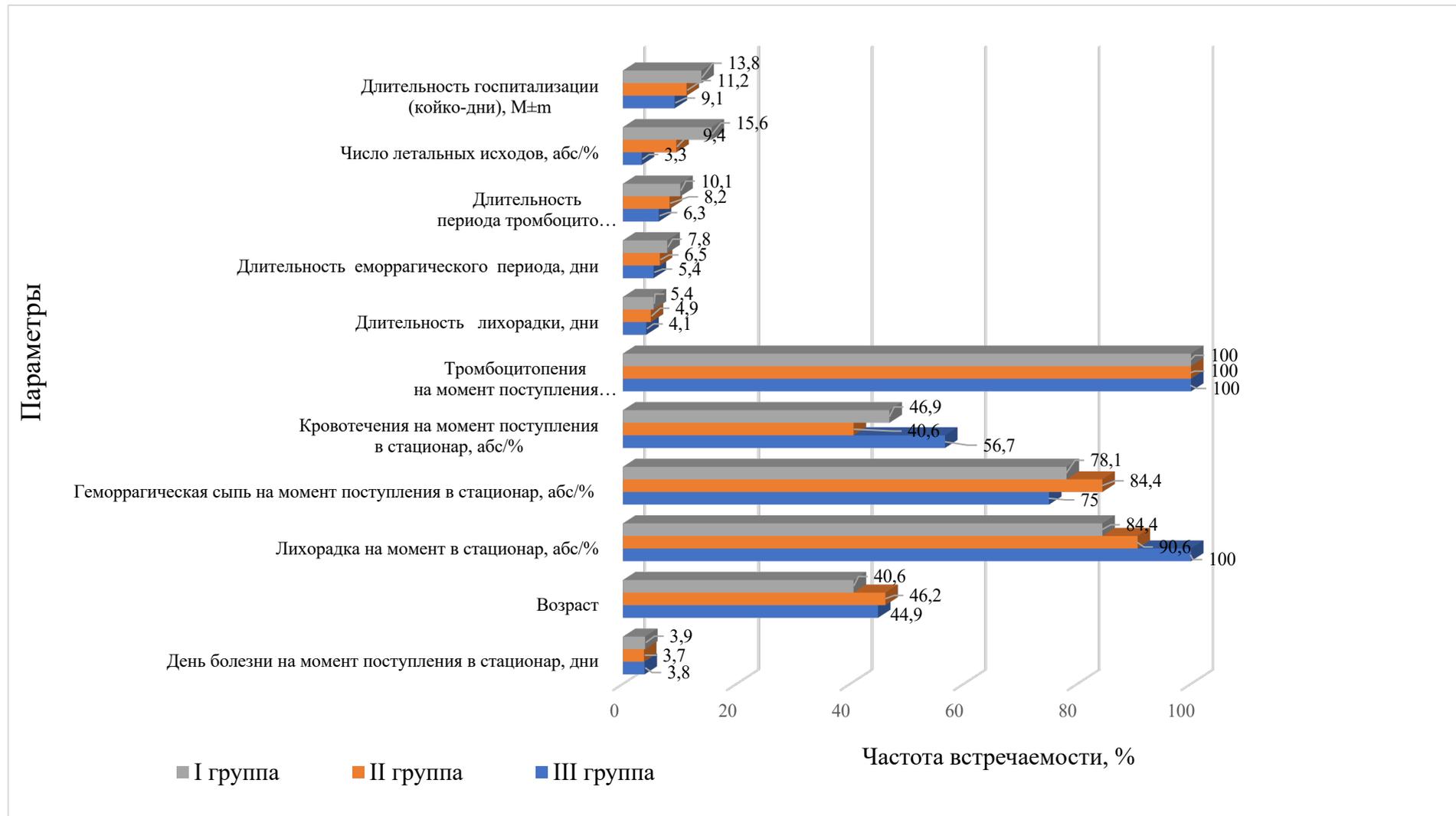


Рисунок 9.1. Клинические симптомы в анализируемых группах больных

Характеристика исследуемых групп больных КГЛ ($M \pm m$)

Параметр		1-я группа ($n=32$)	2-я группа ($n=32$)	3-я группа ($n=30$)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
День болезни на момент поступления в стационар, дни		$3,9 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3$	0,3	0,5	0,5
Возраст		$40,6 \pm 2,2$	$46,2 \pm 2,1$	$44,9 \pm 2,4$	0,1	0,2	0,9
Пол	мужчины, абс. (%)	14 ($43,7 \pm 8,7$)	16 ($50 \pm 8,8$)	17 ($56,7 \pm 9,0$)	0,8	0,5	0,7
	женщины, абс. (%)	18 ($56,3 \pm 8,7$)	16 ($50 \pm 8,8$)	13 ($43,3 \pm 9,0$)	0,8	0,5	0,7
Лихорадка на момент поступления в стационар, абс. (%)		27 ($84,4 \pm 6,4$)	29 ($90,6 \pm 5,1$)	30 ($100 \pm 3,2$)	0,4	0,3	0,4
Геморрагическая сыпь на момент поступления в стационар, абс./%		25 ($78,1 \pm 7,3$)	27 ($84,4 \pm 6,4$)	24 ($75,0 \pm 7,6$)	0,4	0,3	0,8
Кровотечения на момент поступления в стационар, абс./%		15 ($46,9 \pm 8,8$)	13 ($40,6 \pm 8,7$)	17 ($56,7 \pm 9,0$)	0,6	0,3	0,4
Тромбоцитопения на момент поступления в	> 100–150	3 ($9,4 \pm 5,1$)	2 ($6,2 \pm 4,3$)	3 ($10,0 \pm 5,5$)	0,7	0,6	0,9
	≥ 50 –100	22 ($68,7 \pm 8,2$)	20 ($62,5 \pm 8,6$)	19 ($63,3 \pm 8,8$)	0,7	0,8	0,9
	< 50	7 ($21,9 \pm 7,3$)	10 ($31,2 \pm 8,2$)	9 ($30,0 \pm 8,4$)	0,8	0,7	0,9

стационар, $\times 10^9/\text{л}$, абс./%							
При наличии на момент поступления	длительность лихорадки, дни	$5,4 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,4$	0,15	0,02	0,08
	длительность геморрагического периода, дни	$7,8 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5$	0,03	0,001	0,04
	длительность периода тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$	$10,1 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,5$	0,003	0,001	0,01
Число летальных исходов, абс. (%)	5 ($15,6 \pm 6,4$)	3 ($9,4 \pm 5,1$)	1 ($3,3 \pm 3,3$)	0,5	0,07	0,1	
Длительность госпитализации (койко-дни), $M \pm m$	$13,8 \pm 0,45$	$11,2 \pm 0,49$	$9,1 \pm 0,54$	0,003	0,001	0,03	

Схемы терапии в анализируемых группах пациентов

Схемы терапии	Препараты и дозы
1-я группа (n=32)	<p>Патогенетическая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - СЗП 1000 мл момента поступления, далее до 1000 мл в/в капельно 3–5 дней; - тромбоконцентрат 1 доза на 10 кг веса тела 3–5 дней в/в капельно; - эритроцитарная масса 2-3 дозы в/в капельно 1–2 дня; - альбумин 20% 200–300 мл в/в капельно 1–2 дня; - дицинон по 2,0 6 раз в/м с переходом на 2,0×4 раза в/м 3–5 дней; - контрикал 200 тыс. ед. в/в 2–4 дня; - викасол 3,0 1 раз в/м 5 дней; - аминокaproновая кислота 200,0 в/в 2–3 дня; - квамател 40 мг/сут в/в 5–7 дней; - инфузионная терапия с учетом диуреза (физиологический раствор 0,9% 400,0 в/в капельно); - КС1 4% 150,0 в/в 3–5 дней
2-я группа (n=32)	<p>Противовирусная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - рибавирин 2000 мг (10 капсул) однократно начальная доза, затем 1000 мг каждые 6 часов (по 5 капсул 4 раза) 4 дня, затем по 500 мг каждые 6 часов (по 2,5 капсулы 4 раза) 6 дней; <p>Патогенетическая терапия: аналогично схеме терапии 1-й группы</p>
3-я группа (n=30)	<p>Противовирусная терапия: аналогично схеме терапии 2-й группы;</p> <p>Иммунобиологическая терапия: иммунизированная плазма 2 дозы в течение 2–3 сут в/в капельно;</p> <p>Патогенетическая терапия: аналогично схеме терапии 1-й группы</p>

Анализ динамической клиническо-лабораторной картины заболевания в исследуемых группах показал, что по большинству параметров (длительность лихорадки, продолжительность периода тромбоцитопении менее 100×10^9 и геморрагического периода, длительность пребывания пациентов в стационаре) существенными преимуществами обладала схема с применением рибавирина и иммунизированной плазмы (3-я) (таблица 9.2).

Для оценки затрат на лекарственные препараты была определена средняя стоимость затраченных на каждого пациента медикаментов в каждой группе.

Выяснилось, что более высокая средняя сумма средств, затраченных на медикаменты на 1 больного в 3-й группе, по сравнению с 1-й и 2-й, не привела к статистически значимой разнице в расходах на лекарственные препараты, прямых (ДС) затратах, а также полной стоимости болезни (СОІ). Достоверные различия были получены при изучении только не прямых затрат (ІС), связанных с сокращением длительности периода нетрудоспособности, во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й (таблица 9.3; рисунок 9.2).

Клинико-экономический анализ по критерию «затраты-эффективность» (СЕА) показал, что наименьшие затраты на единицу эффективности приходились на пациентов 3-й группы. Они были в 2,5 раза меньше, чем в 1-й группе и в 1,5 раза меньше, чем во 2-й. Затраты на единицу эффективности во 2-й группе оказались в 1,6 раза меньше, чем в 1-й (таблица 9.3).

Таким образом, можно констатировать не только клиническую, но и определенную экономическую целесообразность использования комбинации рибавирина и иммунизированной плазмы реконвалесцентов КГЛ в комплексной терапии этого заболевания, основу которой составляет патогенетическая терапия. Это выражается в сокращении периода клинических и лабораторных проявлений заболевания, длительности пребывания в стационаре, отсутствии существенных различий в стоимости лекарственных препаратов, затраченных на лечение, достоверном сокращении не прямых затрат на терапию и также подтверждается снижением полной стоимости болезни.

Клинико-экономические показатели в исследуемых группах больных

Исследуемые параметры		Группы больных			p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		1-я (n=32)	2-я (n=30)	3-я (n=30)			
1	Полная стоимость медикаментов на курс лечения, тенге, $M \pm m$	256 906,2 ± 13782,1	262 756,5 ± 10327,2	296 298,3 ± 14635,2	0,71 1341,1	0,45	0,09
2	Прямые затраты (DC), тенге	351 049,0 ± 14561,4	339 162,0 ± 11673,3	358 378,1 ± 14789,3	0,4	0,9	0,4
3	Непрямые затраты (IC), тенге	92 535,7 ± 3253,2	75 096,0 ± 2952,5	61 020,0 ± 3771,6	0,001	0,001	0,002
4	Полная стоимость болезни (COI), тенге	443 582,2 ± 14762,5	414 258,0 ± 12733,6	419 398,1 ± 14857,6	0,1	0,2	0,9
5	Эффективность (Ef), относительная величина	0,034	0,049	0,08			
6	Критерий «затраты-эффективность» (CEA)	13046529 ± 458675	8454244 ± 712365	5243475 ± 421334	0,01	0,001	0,01

Несмотря на продемонстрированную клиническую и экономическую целесообразность комбинированной терапии больных КГЛ с использованием рибавирина и, тем более, рибавирина и иммунизированной плазмы, в оценке эффективности этих схем остается еще много вопросов. Ситуация заключается в сложности проведения при этом заболевании рандомизированных исследований, подразумевающих оценку сравнительной эффективности стандартной патогенетической терапии и схем лечения, дополненных этиотропной и/или специфической иммунной терапией, даже и не имеющей основательной доказательной базы в пользу ее эффективности [106, 85]. Эти доводы основываются на принципах качественной клинической практики, медицинской этики и гуманизма, а также учитывают высокую летальность при данной инфекции.

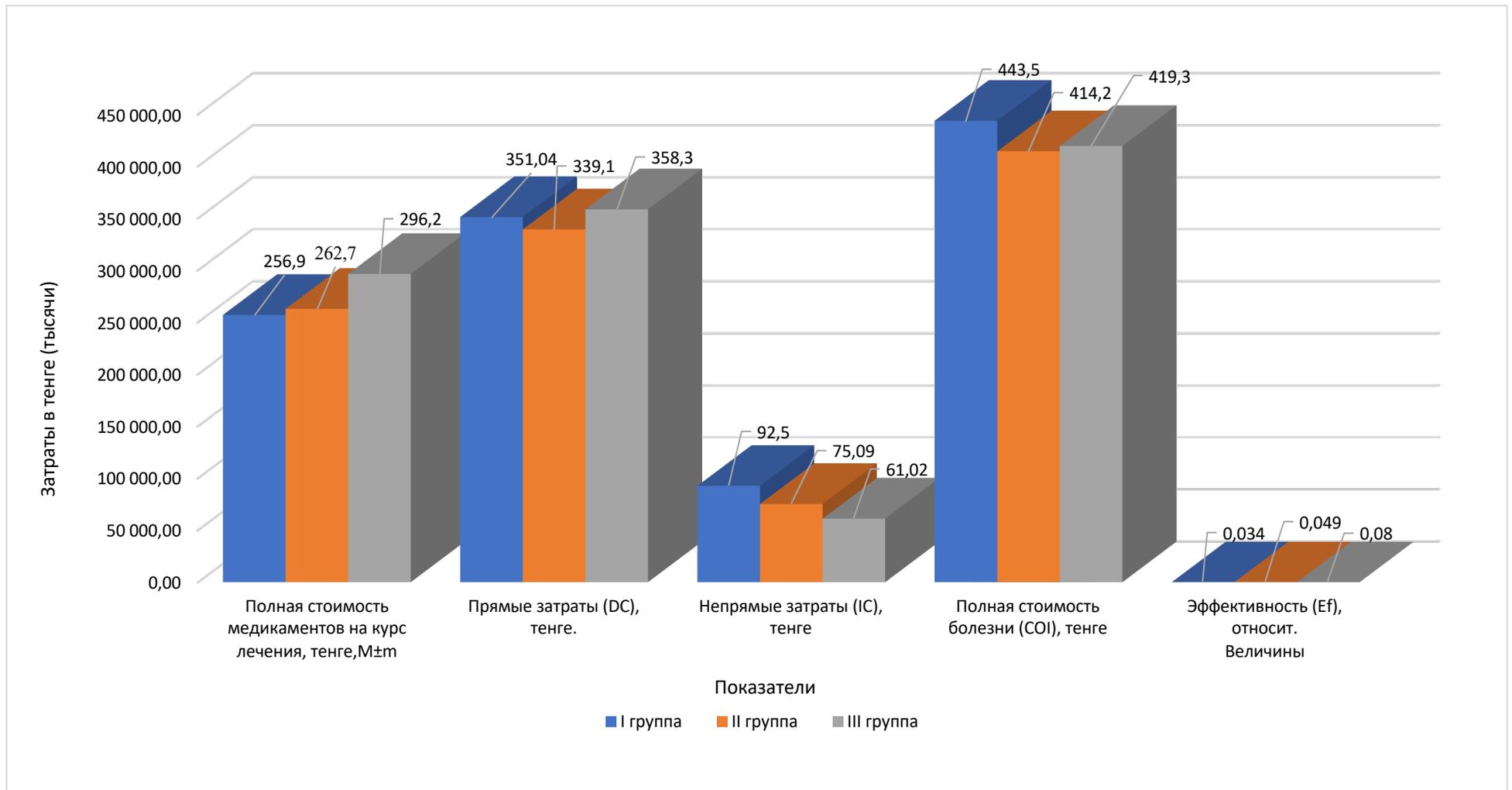


Рисунок 9.2. Клинико-экономические показатели в исследуемых группах больных

Тем не менее целый ряд клинических и лабораторных показателей, а также результаты клинико-экономического анализа свидетельствуют в пользу целесообразности применения рибавирина и иммунизированной плазмы в лечении пациентов с КГЛ на современном этапе развития инфектологии. Весьма перспективные результаты в экспериментальных моделях КГЛ на лабораторных животных были получены при использовании фавипинавира и моноклональных антител [157]. Поэтому, возможно, в недалеком будущем появится возможность провести сравнительные рандомизированные клинические исследования для оценки эффективности различных схем этиотропной и специфической терапии этого заболевания.

Таким образом, применение рибавирина и иммунизированной плазмы в лечении КГЛ способствует более быстрому нивелированию клинико-лабораторных проявлений заболевания и снижает риск развития летального исхода. Терапия КГЛ с использованием рибавирина и иммунизированной плазмы сокращает прямые и непрямые затраты на лечение, а также затраты, приходящиеся на единицу эффективности (СЕА), и является выгодной с позиции клинико-экономического анализа.

Взаимосвязь между клинико-экономическим анализом различных схем лечения и оптимизацией системы эпидемиологического мониторинга и профилактики заключается в необходимости интегрированного подхода к управлению заболеванием. Эффективное использование ресурсов, основанное на клинико-экономическом анализе, позволяет не только улучшить исходы лечения, но и направить средства на усиление профилактических мер и мониторинга. Например, экономия средств за счет оптимизации схем лечения может быть направлена на улучшение эпидемиологического мониторинга, включая закупку современного оборудования и программного обеспечения для отслеживания и анализа данных о вспышках КГЛ, проведения образовательных программ для населения. Связь между клинико-экономическим анализом схем лечения и оптимизацией системы эпидемиологического мониторинга и мер профилактики подчеркивает

необходимость комплексного подхода к борьбе с КГЛ. Эффективное использование финансовых ресурсов на лечение позволяет высвободить средства для улучшения мониторинга и профилактики, что в конечном итоге ведет к снижению заболеваемости и летальности. Интеграция клинических и экономических данных с эпидемиологическими мероприятиями является ключевым элементом в стратегиях общественного здоровья, направленных на борьбу с КГЛ.

ГЛАВА X. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ И МЕР ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

10.1. Эпидемиологический надзор за Крымской геморрагической лихорадкой в Республике Казахстан

Эпидемиологический надзор представляет информационно-аналитическую систему, предназначенную для систематического и непрерывного сбора, обработки, анализа и интерпретации эпидемиологических данных с последующим оперативным доведением информации до заинтересованных структур для принятия обоснованных управленческих и профилактических решений [12].

Основная цель эпидемиологического надзора заключается в обеспечении получения достоверной и своевременной информации, необходимой для эффективного планирования, реализации и оперативной корректировки мер, направленных на предупреждение и контроль инфекционных и паразитарных заболеваний [10].

К задачам эпидемиологического надзора относятся [12]:

- наблюдение за установленными параметрами надзора, сбор и регистрация информации;
- поэтапная передача информации по «вертикали», т. е. от нижестоящих вышестоящим уровням надзора;
- обмен информацией по «горизонтали», т. е. передача всем заинтересованным органам, учреждениям и отдельным лицам;
- эпидемиологический анализ и оценка данных по программам, соответствующим уровню надзора;
- постановка эпидемиологического диагноза, т. е. оценка эпидемиологической ситуации;

- оценка качества и эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- разработка прогноза развития эпидемиологической ситуации;
- обмен обобщенной информацией по принципу «обратной связи», т. е. от вышестоящих уровней надзора — нижестоящим;
- корректировка программ эпидемиологического надзора.

В настоящее время эпидемиологический надзор представляет собой три взаимосвязанные подсистемы [12]:

- информационная (сбор данных о состоянии и тенденциях эпидемического процесса, причинах и условиях, способствующих его развитию на конкретной территории);
- диагностическая (эпидемиологическая диагностика и прогнозирование эпидемиологической ситуации на основе оценки значимой ситуации);
- управленческая (принятие соответствующих управленческих решений, постановлений, информационные письма, планы мероприятий и др. на основе оценки результатов эпидемиологической диагностики).

Эпидемиологический диагноз отражает причины, условия и механизмы возникновения конкретной эпидемиологической ситуации на определенной территории, среди конкретных групп населения, в определенный промежуток времени с целью рационализации планирования и осуществления профилактических и противоэпидемических мероприятий и разработки эпидемиологического прогноза [10].

В ходе эпидемиологической диагностики проявления эпидемического процесса изучаются при помощи описательных (дескриптивных) методов [12]:

- ретроспективного эпидемиологического анализа;
- оперативного эпидемиологического анализа, позволяющих установить его структуру, интенсивность, динамику, а также выявить территории, время, группы и контингенты эпидемиологического риска.

Результаты эпидемиологического анализа позволяют выдвинуть гипотезы о причинах и условиях развития эпидемического процесса и являются обязательным элементом эпидемиологического надзора.

Необходимо совершенствование мониторинга за лицами, контактными по КГЛ, и лицами, обратившимися по поводу присасывания иксодовых клещей. В эпидемических очагах КГЛ специалисты территориальных подразделений ведомства и организации здравоохранения обеспечивают проведение комплекса санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий, направленных на локализацию и ликвидацию очага. Организациями здравоохранения в эпидемическом очаге проводятся: активное выявление больных методом опроса, осмотра и подворных (поквартирных) обходов; выявление и госпитализация больных; установление круга лиц (поименно), подвергшихся риску заражения; медицинское наблюдение за контактными в течение 14 календарных дней с ежедневной двукратной термометрией, осмотром кожных покровов с момента выявления последнего больного; по назначению врача-инфекциониста, в зависимости от вида контакта с больным КГЛ, назначают профилактическую терапию противовирусными препаратами с провизорной госпитализацией его в организацию здравоохранения с соблюдением мер биобезопасности. Также в течение 14 дней с двукратной термометрией проводится медицинское наблюдение за лицами, подвергшимися присасыванию клещей.

В настоящее время санитарно-эпидемиологическая служба Республики Казахстан использует традиционный мониторинг за контактными лицами с больным КГЛ, в котором не отражена продолжительность возможного инкубационного периода в случае наступившего заражения. Ежегодно риску заражения подвергаются от 300 до 1000 человек из числа лиц, контактных с больным КГЛ. Более эффективной диагностике и контролю распространения КГЛ может содействовать развитие систем мониторинга и обмена информацией. Кроме того, для улучшения диагностики КГЛ важно поддерживать более высокий уровень осведомленности медицинского

персонала, проводить обучение по распознаванию симптомов и обеспечивать доступ к компьютерным технологиям. В связи с вышеназванным нами была разработана и внедрена в медицинские учреждения в ТО и г. Шымкенте методика ведения электронного мониторинга за лицами, контактировавшим с больным КГЛ, которая является более информативной, дает возможность качественного и адресного наблюдения в случае развития заболевания КГЛ, важна для определения природной очаговости, сезонности, предупреждения завоза заболеваемости КГЛ.

Следующее важное направление деятельности в эпидемических очагах КГЛ — мониторинг лиц, подвергшихся присасыванию клещей. Число обратившихся за медицинской помощью лиц в связи с присасыванием клещей в ТО составило: в 2013 г. — 4997 человек, в 2014 г. — 3606, в 2015 г. — 4072, в 2016 г. — 5814, в 2017 г. — 4434, в 2018 г. — 4464, в 2019 г. — 3948, в 2020 г. — 1314, в 2021 г. — 1876, в 2022 г. — 1534, в 2023 г. — 1623. За всеми лицами, пострадавшими от присасывания клещей, устанавливается медицинское наблюдение с ежедневной двукратной термометрией, осмотром кожных покровов в течение 14 календарных дней и, при необходимости, назначают профилактическую терапию противовирусными препаратами или госпитализируют в организацию здравоохранения. В используемом в настоящее время санитарно-эпидемиологической службой Республики Казахстан мониторинге за лицами, подвергшимся присасыванию клещей, не учтена продолжительность возможного инкубационного периода в случае наступившего заражения.

В связи с вышеизложенным нами была разработана и внедрена автоматизированная платформа эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей, на территории ТО и г. Шымкент — «Динамический мониторинг эпидемиологического надзора за лицами с присасыванием клеща в соответствии с инкубационным периодом возможной Крымской геморрагической лихорадки», которая создает предпосылки своевременного

выявления больных КГЛ, установления контингентов населения и групп повышенного риска, определения периода эпидемического сезона и границ природных очагов КГЛ (рисунки 10.1 и 10.2) для использования в регионе.

После внесения информации о пациенте программа в автоматическом режиме ежедневно 2 раза в день в течение 14 дней напоминает о необходимости связи с пациентом, его опросе, внесении данных о термометрии и в случае несвоевременного выполнения этих действий посылает оповещение администратору или другому ответственному лицу в ЛПУ.

Использование разработанного регионального автоматизированного мониторинга за контактными с больным КГЛ лицами, за подвергшимися присасыванию клещей и обратившимися за медицинской помощью в первичное звено медицинской помощи (ПЗМП), позволило повысить эффективность наблюдения за этим контингентом. В настоящий момент автоматизированная система мониторинга используется в 72% медицинских учреждений в ТО и г. Шымкенте.

Из взятых методом сплошной выборки 1000 человек, обратившихся в ПЗМП в связи с присасыванием клещей, до введения автоматизированной системы учета и мониторинга 14-дневный ежедневный учет термометрии с интервалом 12 часов был проведен у 785 (78,5%) человек. После введения системы автоматизированного мониторинга охват лиц, за которыми необходимо осуществлять мониторинг, значительно повысился до 99,7% (таблица 10.1).

Осуществление мониторинга в ручном режиме привело к несвоевременному выявлению 13 из 24 пациентов с лихорадкой в течение инкубационного периода КГЛ, самостоятельно при развитии симптомов, обратившихся за медицинской помощью. После введения системы автоматизированного мониторинга из 1000 человек, также взятых методом сплошной выборки, обратившихся в ПЗМП в связи с присасыванием клещей и учтенных в системе мониторинга, все пациенты с лихорадкой (таких оказалось 21) были выявлены активно медицинскими работниками в ходе

контрольного ежедневного опроса и термометрии. Это позволило сократить на 1,0 день ($p < 0,0001$) период с момента начала заболевания до госпитализации, что оказалось статистически значимо (таблица 10.2).

Таблица 10.1.

Сравнение эффективности ручной и автоматизированной системы учета лиц, контактных с больным КГЛ и подвергшихся присасыванию клещей, n (%; $M \pm m$)

Характеристика	Группы сравнения		p
	ручная система	автоматизированная система	
Удельный вес лиц, утратившихся из наблюдения, или тех, наблюдение которых проводилось нерегулярно	215 (21,5 ± 1,3)	3 (0,3 ± 0,2)	< 0,0001

В 2 случаях при использовании ручной системы мониторинга и в 3 случаях при использовании автоматизированной системы мониторинга у пациентов с выявленным симптомом лихорадки развилась КГЛ.

Разработанная нами на платформе 1С и предложенная программа «Динамический мониторинг эпидемиологического надзора за лицами с присасыванием клеща в соответствии с инкубационным периодом возможной КГЛ» нашла применение и внедрена в работу санитарно-эпидемиологической службы и может быть использована при 14-дневном наблюдении за пострадавшими от присасывания клещей в ПМСП, в работе инфекционных стационаров, для установления территорий дезинсекции в дезинфекционных станциях и центрах экспертизы, для определения мест сбора клещей в противочумных станциях.

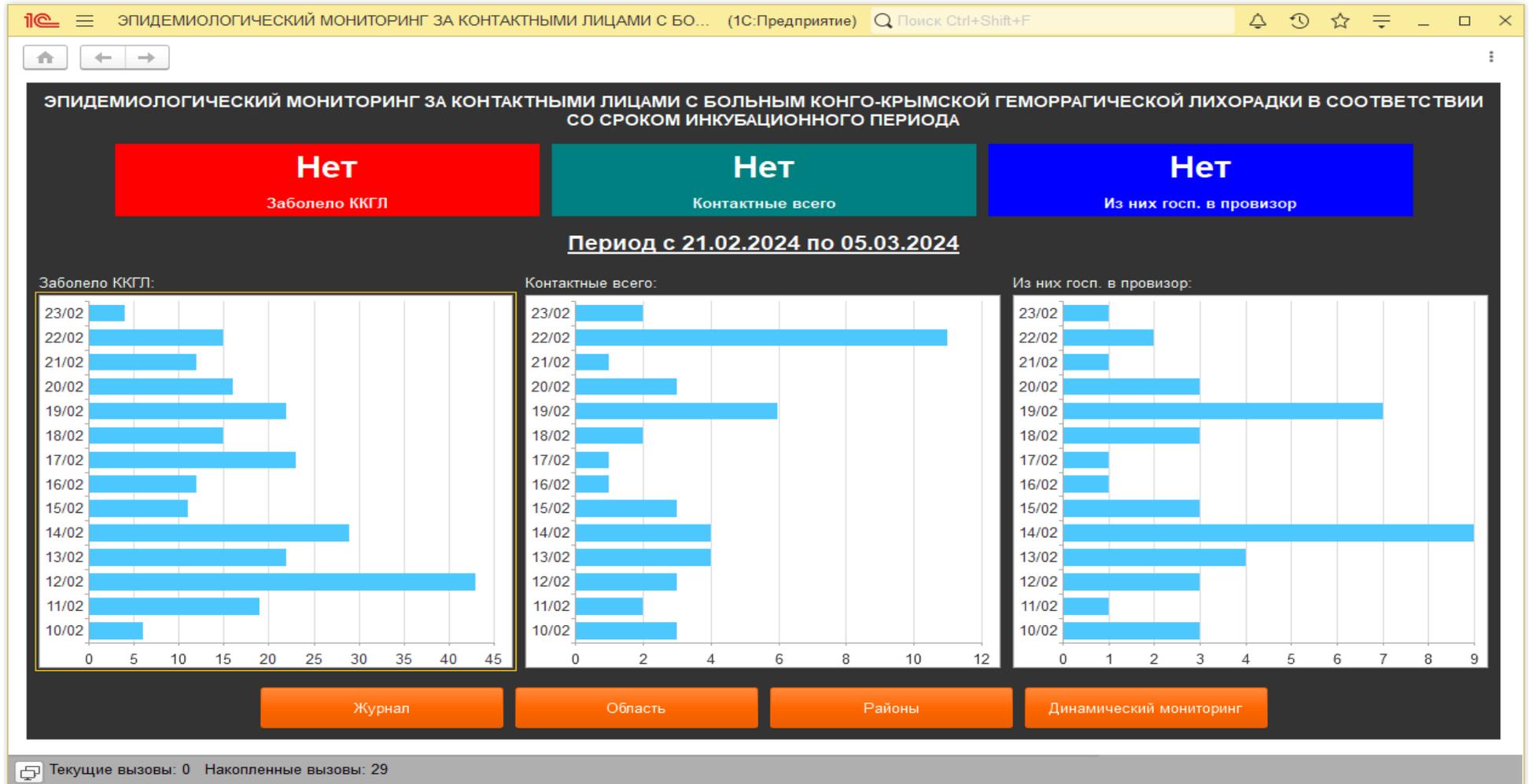


Рисунок 10.1. А. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

☆ Журнал 000000009 от 14.02.2021 12:00:00

Провести и закрыть Записать Провести Еще ▾

Номер: 000000009

Дата: 14.02.2021 12:00:00

Область: Туркестанский обл.

Заметка:

N	Район	Заболело ККГЛ	Контактные всего	Из них госпит в провизор
1	Арыс			
2	Байдибек			
3	Жетисай	1	1	3
4	Казгурт			
5	Келес	2	2	1
6	Кентау			
7	Мактарал	7	1	5
8	Ордабасы			
9	Отырар			
10	Сайрам			
11	Сарыагаш	7		
12	Созак			
13	Толеби	6		
14	Туркестан			
15	Тюлкибас			
16	Шардара	6		
		29	4	9

Рисунок 10.1. Б. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗА КОНТАКТНЫМИ ЛИЦАМИ С БОЛЬ... (1С:Предприятие) Поиск Ctrl+Shift+F

Динамический мониторинг

Сформировать Выбрать вариант... Настройки... Еще ▾

с: 01.02.2021 0:00:00 по: 05.03.2024 23:59:59

Эпидемиологический мониторинг за контактными лицами с больным Конго-Крымской геморрагической лихорадки в

Параметры: с: 01.02.2021 0:00:00
по: 05.03.2024 23:59:59

Область		10.02.2021			11.02.2021			12.02.2021			13.02.2021			14.02.2021			15.02.2021			Забл л КК
№	Район	1			2			3			4			5			6			
		Заболе ло ККГЛ	Контак тные все го	Госпит. в провиз ор																
г.Шымкент		6	3	3	19	2	1													
1	Абай	1	1	1	1	1	1													
2	Аль-Фараби	2	-	1	2	-	-													
3	Енбекши	2	1	1	9	1	-													
4	Каратау	1	1	-	7	-	-													
Туркестанский обл.								43	3	3	22	4	4	29	4	9	11	3	3	1
1	Арыс							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Байдибек							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Жетисай							1	-	3	1	1	3	1	1	3	1	1	1	
4	Казгурт							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	Келес							2	2	-	2	2	1	2	2	1	1	1	1	
6	Кентау							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	Мактарал							-	1	-	-	1	-	7	1	5	1	1	1	
8	Ордабасы							3	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	Отырар							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	Сайрам							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	Сарыагаш							25	-	-	4	-	-	7	-	-	1	-	-	
12	Созак							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	Ташкент							6	-	-	6	-	-	6	-	-	4	-	-	

Текущие вызовы: 2 Накопленные вызовы: 84

Рисунок 10.1. В. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

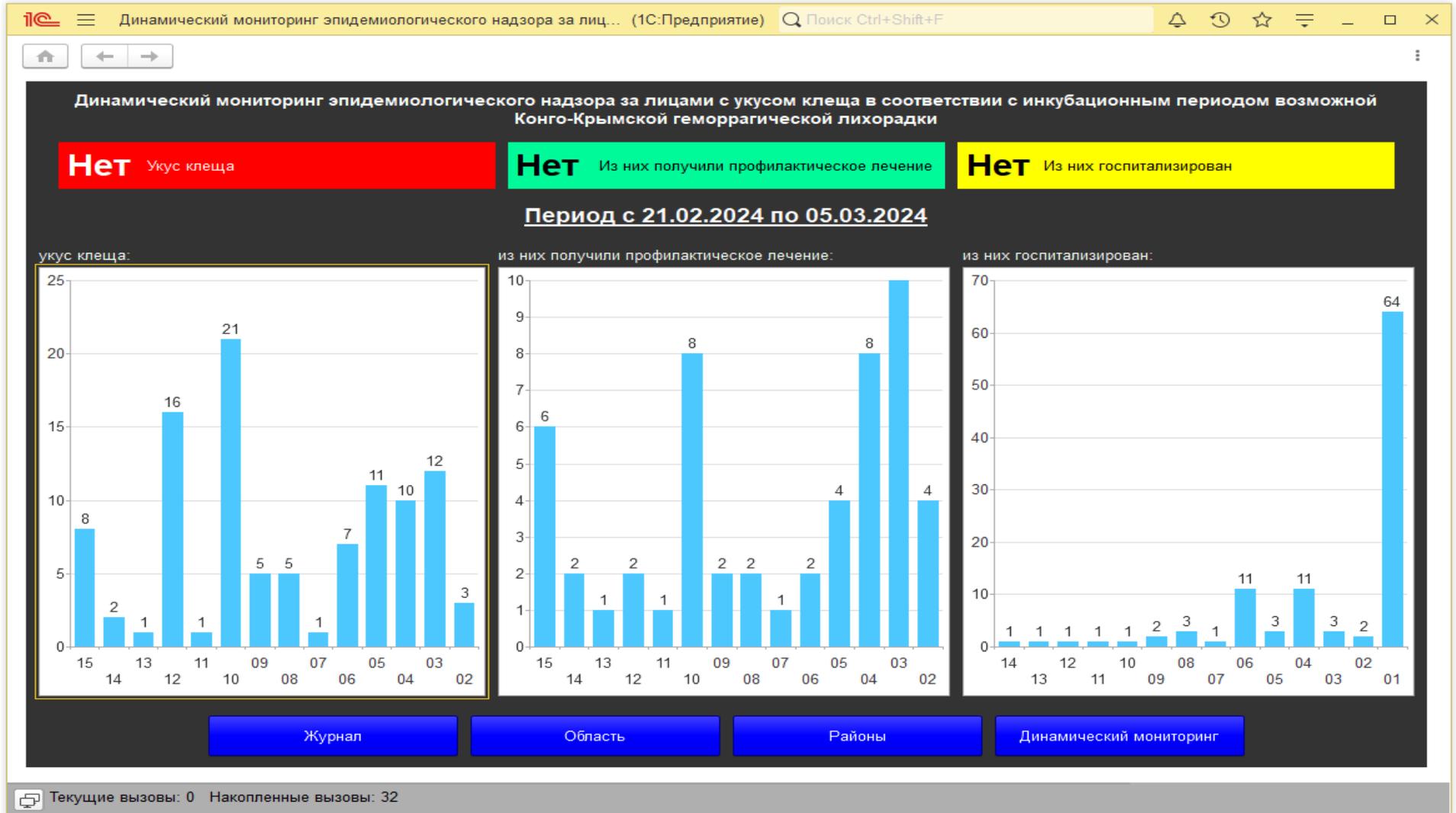


Рисунок 10.2. А. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

☆ Журнал 000000010 от 06.02.2021 12:00:01

Провести и закрыть Записать Провести Еще ▾

Номер: 000000010

Дата: 06.02.2021 12:00:01

Область: Туркестанская обл.

Заметка:

N	Район	Укус клеща за 1 день	Из них пол. проф. леч.	Из них госпит.
1	Арыс			
2	Байдыбек	5		
3	Жетисай			1
4	Казгурт		2	
5	Келес			
6	Кентау			
7	Мактарал			
8	Ордабасы			
9	Отырар			
10	Сайрам			
11	Сарыагаш			
12	Созак			
13	Толеди			
14	Туркестан			
15	Тюлкибас			
16	Шардара			
		5	2	1

Рисунок 10.2. Б. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

Динамический мониторинг эпидемиологического надзора за... (1С:Предприятие) Поиск Ctrl+Shift+F

Динамический мониторинг (Вариант)

Сформировать Выбрать вариант... Настройки... Еще ▾

с: 05.02.2021 0:00:00 по: 18.02.2021 23:59:59

Динамический мониторинг эпидемиологического надзора за лицами с укусом клеща в соответствии с ин

Параметры: с: 05.02.2021 0:00:00 по: 18.02.2021 23:59:59

Область		05.02.2021			06.02.2021			07.02.2021			08.02.2021			09.02.2021			10.02.	
№	Район	1			2			3			4			5			6	
		укус клеща за 1 день	из них пол. проф. леч.	гос. пит.	укус клеща за 1 день	из них пол. проф. леч.	гос. пит.	укус клеща за 1 день	из них пол. проф. леч.	гос. пит.	укус клеща за 1 день	из них пол. проф. леч.	гос. пит.	укус клеща за 1 день	из них пол. проф. леч.	гос. пит.	укус клеща за 1 день	пог про ле
г.Шымкент		4	3	2				1	1	1				5	2	2		
1	Абай	2	1	1				-	-	-				-	-	-		
2	Аль-Фараби	1	-	1				1	-	-				-	-	-		
3	Енбекши	1	1	-				-	1	1				5	2	2		
4	Каратау	-	1	-				-	-	-				-	-	-		
Туркестанская обл.		7	1	1	7	2	11				5	2	3				21	8
1	Арыс	1	-	1	-	-	-				-	-	-				17	8
2	Байдыбек	-	-	-	6	-	-				5	2	3				4	-
3	Жетисай	-	-	-	-	-	3				-	-	-				-	-
4	Казгурт	-	-	-	-	2	-				-	-	-				-	-
5	Келес	-	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-
6	Кентау	-	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-
7	Мактарал	-	-	-	-	-	2				-	-	-				-	-
8	Ордабасы	-	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-
9	Отырар	2	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-
10	Сайрам	-	-	-	-	-	6				-	-	-				-	-
11	Сарыагаш	-	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-
12	Созак	-	-	-	1	-	-				-	-	-				-	-
13	Толеди	1	1	-	-	-	-				-	-	-				-	-
14	Т...	0	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-

Текущие вызовы: 0 Накопленные вызовы: 93

Рисунок 10.2. В. Панель автоматизированной платформы эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент

Таблица 10.2.

Срок от начала заболевания до госпитализации (сутки) в зависимости от использованной системы мониторинга контактных с больным КГЛ лиц и подвергшихся присасыванию клещей, Me [Q₁; Q₃]

Характеристика	Группы сравнения		<i>p</i>
	ручная система (<i>n</i> =19)	автоматизированная система (<i>n</i> =21)	
День заболевания на момент госпитализации у пациентов, подвергшихся риску инфицирования ВККГЛ при использовании разных систем мониторинга	2 [2; 3]	1 [1; 1]	<0,001
	2-й	1-й	
	3-й	1-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	2-й	2-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	3-й	2-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	3-й	1-й	
	2-й	1-й	
	2-й	1-й	
	3-й	1-й	
	2-й	1-й	
	3-й	2-й	
		1-й	
		1-й	

Данная программа наглядно демонстрирует прогностическую значимость и целесообразность ее применения в целях определения реальной эпидемиологической ситуации по КГЛ, для планирования и оптимизации оказания качественной и своевременной медицинской помощи больным с этой особо опасной инфекцией.

Таким образом, для решения задач оперативного и ретроспективного анализа необходимо применение комплекса программных средств для автоматизации сбора, хранения, анализа и интерпретации сведений эпидемиологического характера. Эпидемиологический надзор за КГЛ включает в себя систематическое отслеживание случаев заболевания, сбор и анализ данных, а также мониторинг факторов, способствующих распространению вируса. Основные задачи эпидемиологического надзора заключаются в раннем выявлении случаев КГЛ, определении источников инфекции и путей ее передачи, а также в оценке риска возникновения вспышек заболевания. Внедрение современных методов эпидемиологического надзора, таких как использование геоинформационных систем (ГИС) и электронных баз данных, позволяет более точно и оперативно отслеживать эпидемиологическую ситуацию. Эти технологии обеспечивают возможность своевременного реагирования на вспышки и принятия необходимых профилактических мер.

Разработанная автоматизированная платформа позволила усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за КГЛ, позволяя с большей эффективностью и оперативностью принимать управленческие решения с целью предотвращения распространения заболевания (рисунок 10.3). Внедрение в систему эпидемиологического надзора за КГЛ цифровой платформы электронного мониторинга за лицами, контактными с больным КГЛ, позволяет повысить информативность и оперативность надзора, дает возможность качественного и адресного наблюдения в случае развития заболевания КГЛ, важна для определения природной очаговости, сезонности, предупреждения завоза КГЛ

на территорию, что необходимо для принятия своевременных управленческих решений с целью планирования и оптимизации реализуемых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Разработанная и внедренная в систему эпидемиологического надзора автоматизированная платформа эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей на территории ТО и г. Шымкент, позволяет своевременно выявлять больных КГЛ, устанавливать контингенты населения и группы повышенного риска, определять периоды эпидемического сезона и границы природных очагов КГЛ. Система позволяет статистически значимо ($p < 0,0001$) снизить долю лиц, утратившихся из наблюдения, или тех, наблюдение которых проводилось нерегулярно — с $21,5 \pm 1,3\%$ лиц при ручном наблюдении до $0,3 \pm 0,2\%$ лиц при внедрении разработанной системы. После введения системы автоматизированного мониторинга охват лиц, за которыми необходимо осуществлять мониторинг, значимо повысился до $99,7\%$.

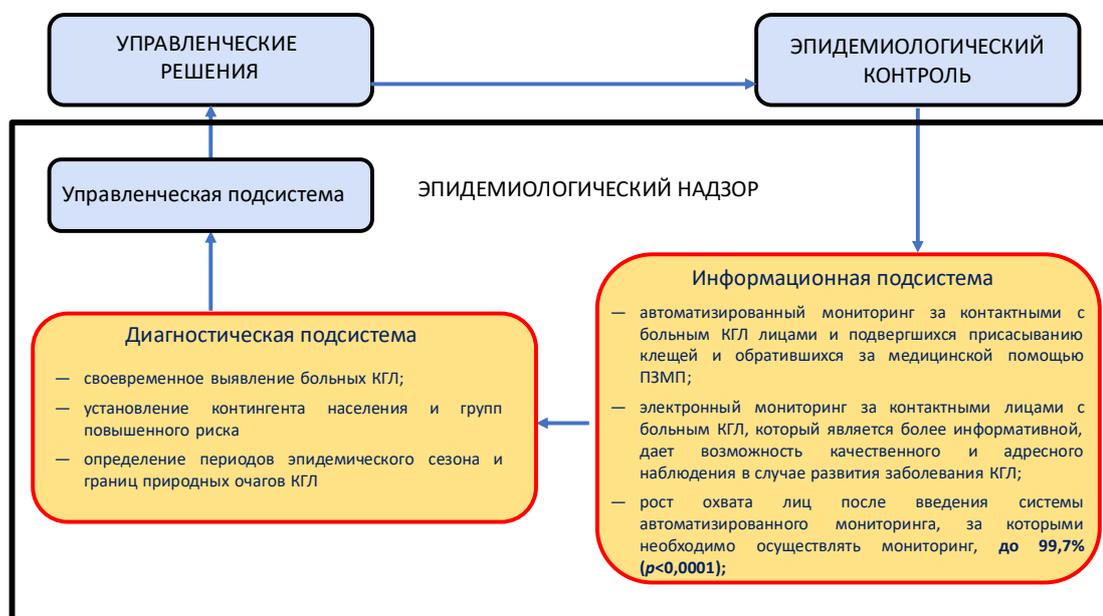


Рисунок 10.3. Схема системы эпидемиологического надзора и управления эпидемическим процессом

Эпидемиологический надзор и санитарно-просветительная работа взаимодополняют друг друга в рамках профилактики КГЛ. Данные, полученные в ходе эпидемиологического надзора, позволяют определить ключевые районы и группы населения, наиболее подверженные риску заражения, что помогает направлять санитарно-просветительную работу на наиболее уязвимые группы. С другой стороны, успешная санитарно-просветительная работа способствует снижению числа случаев заболевания, что облегчает задачи эпидемиологического надзора. Информированное население более склонно к соблюдению профилактических мер, что уменьшает риск распространения вируса и позволяет более эффективно контролировать эпидемиологическую ситуацию. Эффективная профилактика КГЛ требует тесной интеграции эпидемиологического надзора и санитарно-просветительной работы. Современные методы эпидемиологического надзора позволяют своевременно выявлять вспышки заболевания и принимать необходимые меры, а санитарно-просветительная работа с населением повышает осведомленность и способствует снижению заболеваемости. Взаимодействие этих двух подходов является ключевым элементом в борьбе с КГЛ, что особенно важно в условиях постоянного риска возникновения новых вспышек заболевания.

10.2. Акарицидная обработка территорий, эндемичных по Крымской геморрагической лихорадке, и ее влияние на заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой

Акарицидная обработка, то есть химическая обработка территорий для уничтожения клещей, являются важной профилактической мерой для предотвращения распространения этого заболевания. Обоснования для проведения таких обработок включают несколько ключевых аспектов:

1. Прерывание трансмиссивного механизма передачи.

Акарицидные обработки помогают существенно снизить численность клещей в зонах риска, что снижает вероятность присасывания людей и

животных. Это особенно актуально для сельских территорий, пастбищ и зон отдыха.

2. Профилактика заражения среди животных.

Клещи могут переносить вирус не только на людей, но и на животных (например, КРС). Инфицированные животные могут представлять опасность для людей при убое и разделке мяса, а также при уходе за ними. Акарицидные обработки пастбищ снижают вероятность заражения скота, что, в свою очередь, снижает риск передачи вируса человеку.

3. Защита населения в эндемичных зонах.

На эндемичных для КГЛ территориях массовые акарицидные обработки являются важной мерой по предотвращению вспышек заболевания. Обработка проводится как на общественных территориях (парки, зоны отдыха), так и на пастбищах.

4. Периоды активности клещей и акарицидные обработки.

Профилактические мероприятия, включая акарицидные обработки, особенно важны в весенне-летний период, когда клещи наиболее активны. Регулярные обработки в эти периоды помогают предотвратить всплеск случаев заражения.

5. Эффективность и безопасность акарицидных обработок.

Акарицидные препараты при правильном использовании могут существенно снизить популяцию клещей на обрабатываемых территориях. Современные акарициды достаточно безопасны для людей и домашних животных, если следовать инструкциям по применению.

6. Комплексный подход.

Акарицидные обработки часто являются частью более широких профилактических мероприятий, включающих информирование населения о мерах личной защиты (использование репеллентов, одежда, защищающая кожу), вакцинацию скота, контроль за популяциями животных, которые могут быть переносчиками клещей (например, дикие животные).

Акарицидные обработки применяются в различных странах, где присутствует риск распространения геморрагической лихорадки в эндемичных регионах.

На территории Республики Казахстан проводятся акарицидные мероприятия в связи с угрозой КГЛ, особенно в южных областях страны. Казахстанские санитарно-эпидемиологические службы применяют следующие меры:

- массовые акарицидные обработки в весенне-летний сезон на пастбищах и в местах выпаса скота;
- обработка сельскохозяйственных животных перед отправкой на пастбища;
- информационные кампании для фермеров и сельского населения с рекомендациями по личной защите и своевременной обработке животных.

В разные годы объем акарицидных обработок на территории ТО и г. Шымкента за 2016–2024 гг. варьировал (рисунок 10.4; таблица 10.3), что зависело от материальных и людских ресурсов, доступности используемой техники и реагентов и ряда других причин и колебалась от 71 090 049 м² (2016 г.) до 179 432 825 м² в 2023 г.

Отмечается многолетняя тенденция к росту акарицидных обработок ($y=0,0086 \times x + 0,0815$; $R^2=0,0826$) за период с 2016 по 2024 г. С увеличением объема акарицидных обработок за исследуемый период отмечается снижение вирусформности клещей и заболеваемости населения КГЛ, $R^2=-0,7844$ и $R^2=-0,0005$ соответственно.

Как было установлено, объем акарицидных обработок оказывал обратное влияние на заболеваемость КГЛ в регионе в анализируемый период с 2016 по 2024 г. Между объемом акарицидных обработок и заболеваемостью, оцененной с помощью корреляционного анализа Пирсона, выявлена значимая отрицательная связь средней силы ($r=-0,68$; $p=0,04$). В свою очередь, корреляционная связь между заболеваемостью КГЛ и вирусформностью

популяции клещей — переносчиков ВККГЛ оказалась положительной средней ($r=0,70$; $p=0,035$). Между объемом акарицидных обработок и вирусоформностью клещей связь имела отрицательную среднюю силу, но незначимую статистически.

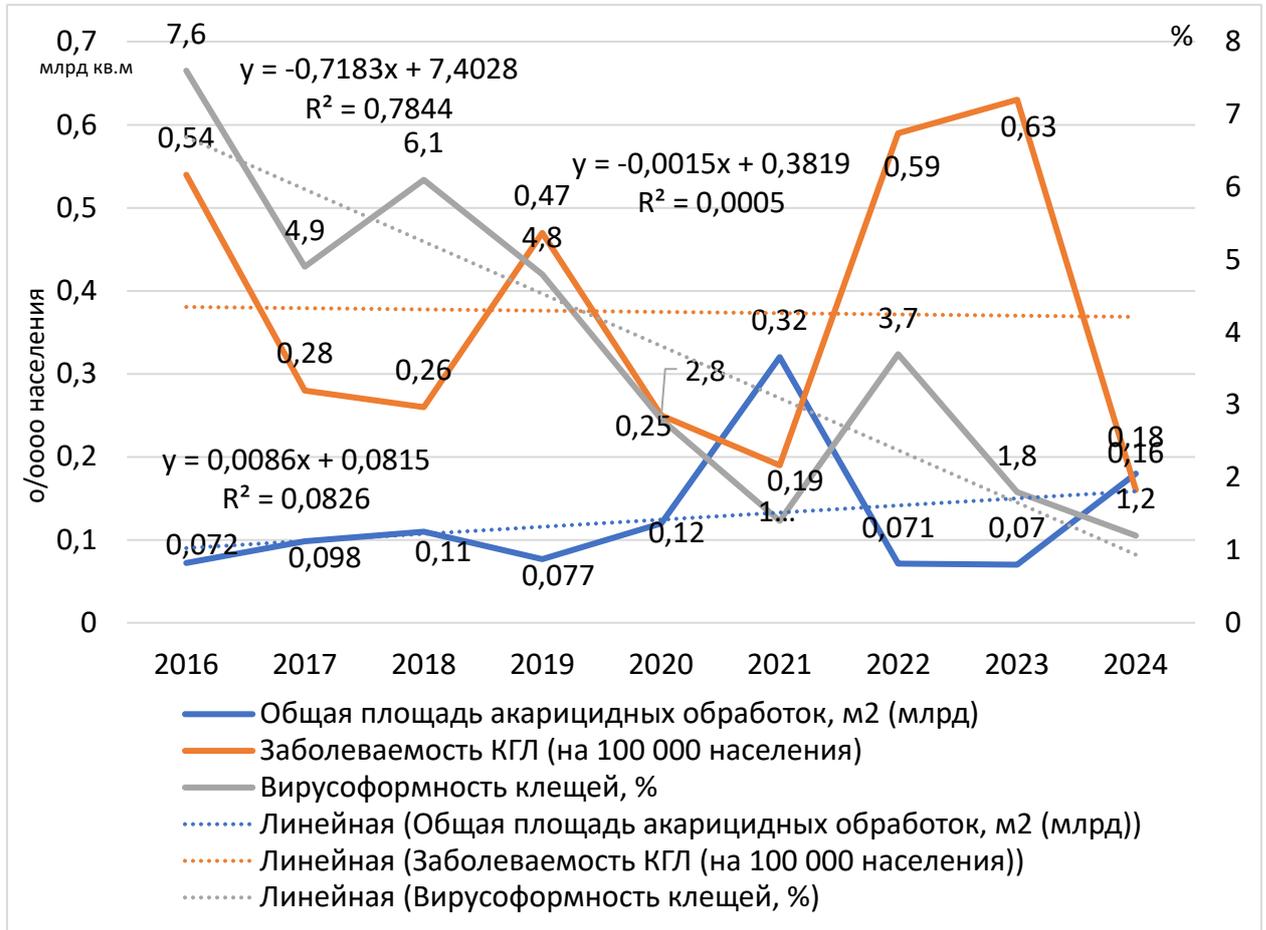


Рисунок 10.4. Данные по проведенным акарицидным мероприятиям в ТО, вирусоформности клещей и заболеваемости КГЛ за 2016–2024 гг.

Таким образом, объем акарицидных обработок имеет существенное значение в качестве одной из основных мер профилактики КГЛ, значимо позитивно влияя на заболеваемость этой инфекцией. Заболеваемость же КГЛ также напрямую зависела от вирусоформности клещей, которая была ниже в годы с более высоким объемом акарицидных обработок.

Таблица 10.3.

Взаимосвязь между объемами акарицидных обработок, заболеваемостью КГЛ и вирусоформностью клещей за период с 2016 по 2023 г.

№	Год	Общая площадь акарицидных обработок, м ² (1)	Заболеваемость КГЛ (2)	Вирусоформность клещей рода <i>Hyalomma</i> ВККГЛ, % (3)
1	2016	71 977 329	0,54	7,6
2	2017	98 757 817	0,28	4,9
3	2018	106 496 932	0,26	6,1
4	2019	77 212 284	0,47	4,8
5	2020	116 170 484	0,25	2,8
6	2021	316 419 149	0,19	1,4
7	2022	71 090 049	0,59	3,7
8	2023	70 449 844	0,63	1,8
9	2024	179 432 825	0,16	1,2
Коэффициент корреляции Пирсона:				
$r_{1-2}=-0,68; p=0,04$				
$r_{2-3}=0,70; p=0,035$				
$r_{1-3}=-0,55; p=0,11$				

Эпидемиологический надзор, первичная профилактика КГЛ посредством акарицидных обработок эндемичных территорий и санитарно-просветительная работа взаимодополняют друг друга в рамках профилактики КГЛ. Данные, полученные в ходе эпидемиологического надзора, позволяют определить ключевые районы и группы населения, наиболее подверженные риску заражения, организовать надлежащую по срокам и объему акарицидную обработку местности и своевременно направить санитарно-просветительную работу на наиболее уязвимые группы населения. С другой стороны, успешная

санитарно-просветительная работа способствует снижению числа случаев заболевания, что облегчает задачи эпидемиологического надзора.

10.3. Санитарно-просветительная работа с населением в 2011–2023 гг., направленная на профилактику Крымской геморрагической лихорадки

Санитарно-просветительная работа с населением повышает осведомленность и способствует снижению заболеваемости. Взаимодействие этих двух подходов является ключевым элементом в борьбе с КГЛ, что особенно важно в условиях постоянного риска возникновения новых вспышек заболевания.

Информированное население более склонно к соблюдению профилактических мер, что уменьшает риск распространения вируса и позволяет более эффективно контролировать эпидемиологическую ситуацию.

В 2011–2023 гг. сотрудниками кафедры инфекционных болезней Южно-Казахстанской медицинской академии проводилась активная санитарно-просветительная работа с населением г. Шымкента и ТО.

Чтение лекций силами сотрудников осуществлялось в общеобразовательных учреждениях среднего и среднего специального образования, высших учебных заведениях, на предприятиях. Проводились выступления по радио, местному телевидению. Выпускались санитарные бюллетени, которые размещались в амбулаториях, фельдшерско-акушерских пунктах, приемных отделениях больниц. Также была разработана и выпущена печатная продукция в виде листовок, которая распространялась в медицинских и образовательных учреждениях, торговых центрах и магазинах, различных предприятиях (таблица 10.4; рисунок 10.5).

Всего за 2011–2023 гг. было проведено 1193 различных выступления и выпущено 7352 экземпляров наглядной информационной продукции, ориентированной на повышение уровня знаний о профилактике присасывания

клещей и о действиях, которые необходимо предпринять в случае обнаружения факта присасывания клеща.

Таблица 10.4.

Виды и объем санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике КГЛ и их взаимосвязь с обращаемостью населения за медицинской помощью в связи с присасыванием клещей

Год	Прочитано лекций в школах, вузах, на предприятиях	Выступления по		Выпущено		Всего выступлений в рамках санитарно-просветительной работы (1)	День обращения за медицинской помощью после присасывания (2)	Число обратившихся с присасыванием клещей (3)
		телевидению	радио	санбюллетеней	листовок			
2011	72	4	4	102	345	527	3,1 ± 0,3	6871
2012	74	3	6	153	356	592	2,9 ± 0,2	5324
2013	76	4	5	167	453	705	2,7 ± 0,4	4997
2014	69	5	4	215	354	647	2,5 ± 0,2	3606
2015	78	6	4	236	432	756	2,3 ± 0,3	4072
2016	92	4	3	289	321	709	2,5 ± 0,2	5812
2017	90	7	6	267	342	712	2,4 ± 0,63	4434
2018	79	3	7	324	564	977	1,7 ± 0,1	3360
2019	78	6	4	215	435	738	1,7 ± 0,2	2979
2020	90	4	6	100	100	300	2,5 ± 0,3	988
2021	79	5	7	110	225	426	2,3 ± 0,4	734
2022	90	8	5	324	342	769	1,7 ± 0,2	1534
2023	97	3	6	235	345	686	1,5 ± 0,2	1623
Всего	1193			7351		8544		
о								
Коэффициент корреляции Спирмена:								
$r_{s1-2}=0,565; p=0,044$								
$r_{s2-3}=0,676; p=0,011$								
$r_{s1-3}=0,044; p=0,78$								

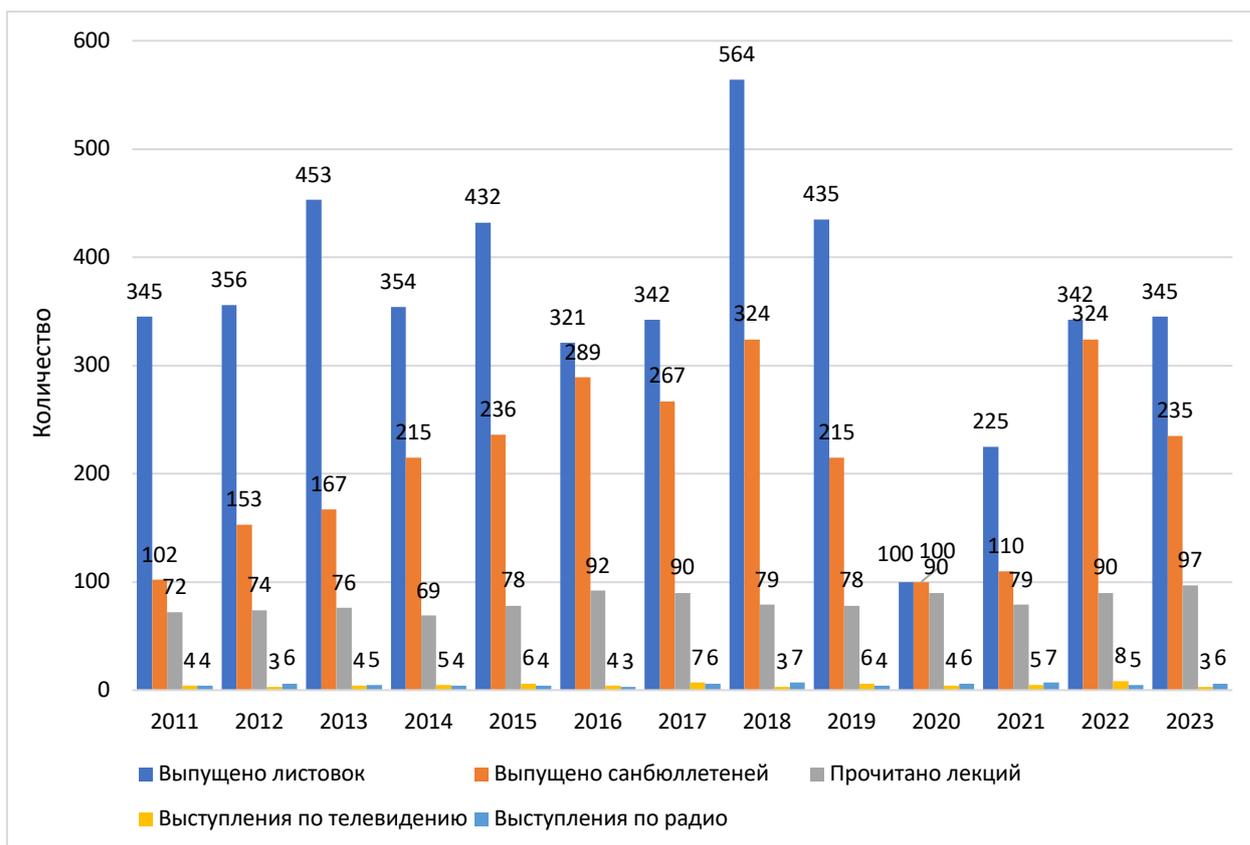


Рисунок 10.5. Виды и объем санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике КГЛ в 2011–2023 гг.

По сравнению с 2011 г., когда санитарно-просветительная работа только начиналась, в 2022–2023 гг. объем выступлений увеличился на 20,0–25,8%, а объем печатной продукции — на 23,2–31,4%. Исключение составили 2020–2021 гг., когда объемы санитарно-просветительной работы были ниже в связи с пандемией COVID-19.

При проведении статистического анализа выяснилось, что корреляционная связь между количеством выступлений и наглядной информацией в рамках санитарно-просветительной работы и днем обращения за медицинской помощью после присасывания, оцененная с помощью коэффициента корреляции Спирмена была статистически значима ($r_{s1-2} = -0,565$; $p = 0,044$). Данная связь имела заметную обратную связь по шкале Чеддока. Это свидетельствует о позитивном влиянии санитарно-просветительной работы на обращаемость населения за медицинской

помощью после присасывания клеща в более ранние сроки. Если в 2011 г. население в среднем обращалось за медицинской помощью через 3,1 дня после присасывания клеща, то в 2023 г. этот показатель достиг 1,5 дней.

Корреляционная связь между днем обращения за медицинской помощью после присасывания и количеством пациентов, обратившихся за помощью после присасывания клеща, оцененная с помощью коэффициента корреляции Спирмена, была прямой и статистически значимой ($r_s=0,676$; $p=0,011$). Данная связь имела заметную силу связи по шкале Чеддока. Это свидетельствовало о том, что санитарно-просветительная работа повлияла на меры, принимаемые населением по профилактике присасывания клещей. В случае же присасывания клещей пострадавшие стали обращаться за медицинской помощью в более ранние сроки.

Корреляционная связь между повышением осведомленности населения (оцененная по числу выступлений, листовок и санитарных бюллетеней) и количеством пациентов, обратившихся за помощью по поводу присасывания клещей, определенная с помощью коэффициента корреляции Спирмена, оказалась слабой и статистически незначимой ($r_s=0,044$; $p=0,78$). Из этого следует, что на активность клещей влияет целый ряд других факторов, в том числе климатические условия и объемы акарицидных обработок.

Санитарно-просветительная работа с населением играет важную роль в профилактике КГЛ. В период с 2011 по 2023 г. проведена обширная кампания по информированию населения о рисках, связанных с КГЛ, и мерах профилактики, показавшая свою эффективность. Основные направления этой работы включали проведение образовательных мероприятий, распространение информационных материалов, а также активное использование средств массовой информации и социальных сетей. Одним из ключевых аспектов санитарно-просветительной работы было повышение осведомленности населения о способах передачи вируса и методах защиты, таких как использование репеллентов, ношение защитной одежды и избежание контакта с инфицированными клещами и животными. Также

проводилась работа по информированию медицинского персонала о признаках заболевания и методах его диагностики и лечения. С увеличением объема санитарно просветительной работы значительно сократилось время от момента присасывания клеща до обращения за медицинской помощью, а также увеличилось число обращений за медицинской помощью по поводу присасывания клеща, что в целом отражает повышение осведомленности населения в отношении мер по профилактике КГЛ.

Эффективная профилактика КГЛ требует тесной интеграции эпидемиологического надзора и санитарно-просветительной работы. Современные методы эпидемиологического надзора позволяют своевременно выявлять вспышки заболевания и принимать необходимые меры, а санитарно-просветительная работа с населением повышает осведомленность и способствует снижению заболеваемости. Взаимодействие этих двух подходов является ключевым элементом в борьбе с КГЛ, что особенно важно в условиях постоянного риска возникновения новых вспышек заболевания.

Введение эпидемиологического мониторинга за контактными лицами с больным КГЛ, за лицами, обратившимся по поводу присасывания иксодовых клещей, в эпидемиологический надзор за КГЛ обеспечивает стандартность и унифицированность учета и отчетности, необходимо для сравнительного анализа данных эпидемиологического надзора, полученных в разное время года и на разных территориях области, страны. Данные методики предназначены для медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь сельскому и городскому населению, а также могут быть успешно внедрены в деятельность санитарно-эпидемиологической, лабораторной, дезинфекционной, противочумной службы для поддержания санэпидблагополучия населения.

Увеличение объема акарицидных обработок эндемичных территорий способствует снижению вирусоформности клещей, их активности и как следствие, снижению заболеваемости КГЛ.

Санитарно-просветительная работа с населением по профилактике КГЛ повышает осведомленность населения в отношении заболевания, оказывает позитивное влияние на профилактику присасывания клещей и сроки обращаемости за медицинской помощью лиц, пострадавших от клещей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Динамика заболеваемости КГЛ на территории Республики Казахстан характеризуется высокой природной очаговостью, определяемой экосистемными условиями и популяционной динамикой переносчиков вируса. Ежегодно в ТО наблюдается обострение эпизоотической и эпидемиологической ситуации по КГЛ. Только в течение последних 15 лет из-за возобновления активности природных очагов КГЛ в ТО зарегистрировано 110 случаев заболевания. Активизации природных очагов КГЛ способствовало увеличение численности клещей рода *Hyalomma* и *Dermacentor*, что явилось следствием прекращения планомерных противоклещевых мероприятий, включающих обработку скота, скотопомещений и пастбищ. Кроме того, данному процессу благоприятствовали климатические условия, увеличение поголовья скота и бесконтрольная миграция сельскохозяйственных животных.

Назрела необходимость дать четкую современную эпидемиологическую характеристику КГЛ в Республике Казахстан, включая факторы риска, основные пути инфицирования, роль клещей-резервуаров в распространении инфекции, серопревалентность населения к ВККГЛ на эндемичных территориях, а также климатические факторы, влияющие на заболеваемость этой инфекцией.

Основным резервуаром и переносчиком КГЛ являются иксодовые клещи рода *Hyalomma*, распространенные в степных и полупустынных ландшафтах юга Республики Казахстан, что обуславливает эндемичность заболевания в ТО, Жамбылской и Кызылординской областях.

Внутригодовая динамика заболеваемости КГЛ демонстрирует четко выраженную сезонность, с пиком заболеваемости в июле, совпадающим с периодом наибольшей активности клещей. Анализ многолетних данных (1980–2022 гг.) выявил цикличность заболеваемости с периодами повышения каждые 4–6 лет, что коррелирует с биологическими колебаниями численности клещей. Среднемноголетний показатель заболеваемости составил

0,130 ± 0,017 случая на 100 тыс. населения, а анализ линейного тренда указывает на незначительный рост ($T_{\text{прироста}}=6,5\%$), который, вероятно, обусловлен совершенствованием диагностики.

Региональная вариативность заболеваемости КГЛ связана с особенностями ландшафта и климатическими условиями. Так, в ТО и Жамбылской области, где преобладают полустепные ландшафты, заболеваемость выше, чем в Кызылординской области с более засушливым климатом. Сельскохозяйственная деятельность и контакт с животными способствуют увеличению числа случаев заболевания в этих регионах. Наибольшее число зарегистрированных случаев приходится на районы с развитым пастбищным животноводством (Байдібекский, Ордабасинский, Сузакский).

Обращаемость населения по поводу присасывания клещей является важным индикатором эпидемиологической обстановки. В ТО за 2011–2023 гг. было зарегистрировано более 37 тыс. случаев обращаемости, однако наблюдается тенденция к снижению ($T_{\text{прироста}}=-7,17\%$), вероятно, вследствие усиления профилактических мероприятий. Пандемия COVID-19 также оказала влияние на обращаемость, значительно снизив ее в 2020–2021 гг.

Корреляционный анализ между числом инфицированных клещей и заболеваемостью КГЛ показал среднюю, но статистически незначимую связь ($r=0,42$; $p=0,12$), что может быть связано с проведением акарицидных обработок и снижением численности клещей. Тем не менее локальные вспышки заболевания продолжают фиксироваться в эндемичных районах.

Таким образом, динамика заболеваемости КГЛ в Республике Казахстан обусловлена комплексом природных, социальных и поведенческих факторов. На основе проведенного анализа случаев заболевания КГЛ на территории Республики Казахстан выявлены ключевые эпидемиологические характеристики, определяющие распределение заболеваемости среди различных групп населения. Основной контингент заболевших представлен лицами в возрасте 18–30 лет (41,5%) и 31–40 лет (22,3%), что объясняется их

повышенной профессиональной и бытовой активностью в природных очагах инфекции. В то же время заболеваемость среди детей и подростков остается низкой (всего 7,4% в возрастных группах до 17 лет), что может быть связано с ограниченным контактом с потенциальными источниками заражения. Средний возраст заболевших составляет $42,0 \pm 1,8$ года, при этом 84,0% пациентов были моложе 50 лет, что указывает на относительно молодое население, вовлеченное в эпидемический процесс КГЛ. Основным фактором риска является присасывание клещей, на которое указали 41,5% заболевших. Однако значительная доля случаев связана с контактами с сельскохозяйственными животными (34,0%) и внутрибольничными заражениями (9,6%). Отмечены также случаи инфицирования при удалении клещей с одежды и домашних животных (3,2%), а также при стрижке овец (2,1%). Важным обстоятельством является факт, что 30% пациентов не могли вспомнить момента присасывания клеща, что свидетельствует о наличии иных эпидемиологических факторов в передаче инфекции.

Социально-профессиональная структура заболеваемости подтверждает значительное преобладание частных сельскохозяйственных работников (64,9%) среди заболевших. Разнорабочие, чья деятельность также связана с природными очагами инфекции, составляют 9,4% от общего числа больных. Медицинские работники, среди которых преобладают специалисты хирургического профиля, составляют 9,7% заболевших, что указывает на необходимость усиления мер защиты в лечебных учреждениях.

Анализ эпидемиологических факторов риска с использованием моновариабельного анализа за 2016 г. выявил статистически значимые корреляции между заболеванием и рядом факторов. Наибольшие значения соотношения рисков (СР) отмечены для наличия КРС (СР=6,5; $p=0,0007$), мелкого рогатого скота (СР=6,7; $p=0,00001$), ухода за КРС (СР=5,0; $p=0,001$), ухода за собаками (СР=4,0; $p=0,001$) и ухода за МРС (СР=3,8; $p=0,002$). Эти данные подтверждают ведущую роль сельскохозяйственных факторов в

распространении инфекции и необходимость повышенного внимания к мерам профилактики среди данной группы населения.

Дополнительно важным аспектом является уровень популяционного иммунитета к ВККГЛ, который может существенно варьировать по регионам и социальным группам. Высокая серопозитивность населения может свидетельствовать о перенесенных субклинических формах инфекции, тогда как низкий уровень иммунитета указывает на высокую восприимчивость населения и необходимость дополнительных профилактических мер.

Результаты исследования популяционного иммунитета к ВККГЛ в ТО Республики Казахстан демонстрируют ряд важных эпидемиологических закономерностей. Анализ серопревалентности населения выявил уровень IgG к ВККГЛ у 2,39% обследованных лиц, что указывает на перенесенные инфекции или наличие скрытых форм заболевания. Наибольшая серопревалентность наблюдается в районах Созак (4,04%), Туркестан (3,85%), Жетысай (3,60%) и Казыгурт (3,00%). Интересно, что в этих районах в 2019 г. случаи заболевания КГЛ не регистрировались, что может свидетельствовать о летентной иммунизации населения. Напротив, в районах с низкой серопревалентностью (Арыс — 0,36%, Сайрам — 0,64%) уровень заболеваемости оказался наибольшим (2,79 и 1,63 на 100 тыс. населения соответственно). Корреляционный анализ выявил значимую отрицательную связь между серопревалентностью и уровнем заболеваемости ($r=-0,523$; $p=0,038$), что подтверждает роль коллективного иммунитета в снижении риска инфицирования.

Факторы риска заражения КГЛ включают возраст и пол. Максимальная серопревалентность зафиксирована в возрастных группах 41–50 лет (29,4%), 51–60 лет (24,5%) и 18–30 лет (26,5%). Среди серопозитивных лиц преобладают женщины (79,41%). Установлены статистически значимые связи между серопозитивностью и наличием лихорадки после присасывания клеща ($p=0,018$), а также практикой снятия клещей без использования индивидуальных средств защиты ($p<0,05$).

Анализ вирусоформности клещей выявил значительную территориальную вариабельность зараженности переносчиков. В Жетысайском, Келесском и Сарыагашском районах доля инфицированных клещей превышала 10%, в Шардаринском, Ордабасинском и Махтаралском районах — 6,1–10,0%, в остальных районах — менее 6%. Однако, корреляция между вирусоформностью клещей и уровнем серопревалентности населения оказалась незначимой ($r=0,04$; $p=0,8$), как и связь между вирусоформностью клещей и заболеваемостью ($r=0,07$; $p=0,67$).

Долговременная тенденция роста заболеваемости КГЛ ($T_{\text{прироста}}=6,5\%$) может быть связана как с расширением сельскохозяйственной деятельности, так и с улучшением диагностики. Динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей показывает резкое снижение в период пандемии COVID-19 и последующий рост.

В ходе настоящего исследования впервые были установлены генотипы ВККГЛ, циркулирующие в ТО и г. Шымкенте. Филогенетический анализ показал, что изоляты вируса принадлежат к генетическим группам Азия-1 и Азия-2, причем доминирующим генотипом является Азия-2, выделенный из 83,3% исследуемых образцов. Выявленные генетические линии вируса ККГЛ в ТО соответствуют таковым, ранее обнаруженным в эндемичных (Кызылординская область) и неэндемичных (Алматинская область) регионах Республики Казахстан. Это свидетельствует о высокой динамике циркуляции вируса и возможном обмене генетическим материалом между регионами. Кроме того, доминирование генотипа Азия-2 в Республике Казахстан согласуется с данными по другим странам Центральной Азии, включая Китай, Таджикистан, Узбекистан и Туркменистан. Обнаружение изолятов генотипа Азия-1 предполагает потенциальную миграцию вируса из стран Ближнего Востока, таких как Иран, Пакистан и Афганистан, где этот генотип широко распространен.

Секвенирование вирусного генома позволило оценить его генетическую вариабельность и выявить потенциально значимые мутации, влияющие на

патогенность вируса. В частности, изменения в сегменте М могут определять способность вируса взаимодействовать с клеточными рецепторами и проникать в клетки хозяина, что сказывается на тяжести заболевания. Кроме того, вариабельность сегмента S, кодирующего нуклеокапсидный белок, может влиять на иммунный ответ организма и потенциально способствовать развитию иммунопатологических реакций, таких как цитокиновый шторм. Интеграция данных молекулярно-биологических исследований и клинических наблюдений способствует более глубокому пониманию механизмов патогенеза КГЛ и разработке целевых терапевтических подходов для борьбы с данной инфекцией.

В целом, основываясь на современных методах лабораторной диагностики заболевания, можно отметить неравномерное пространственно-временное распределение заболеваемости КГЛ как на территории Республики Казахстан в целом, так и на территории ТО и г. Шымкент. Уровень заболеваемости КГЛ в Казахстане в период с 1980 по 2023 г. варьировал от 0,01 до 0,50 на 100 тыс. населения. Среднемноголетний показатель заболеваемости КГЛ в ТО и г. Шымкент в 2,67 раза превышал заболеваемость в целом по Республике Казахстан.

Показатели заболеваемости населения в ТО широко варьировали от единичных случаев до 10,7 на 100 тыс. населения в Отраре, 6,3 на 100 тыс. населения в Шардаре и 4,7 на 100 тыс. населения в Туркестане. Эти сведения указывают на различную степень интенсивности эпидемического процесса КГЛ в природных биотопах и подтверждают приуроченность природных очагов КГЛ к определенным территориям и расширению нозоареала. Внутригодовая динамика при КГЛ характеризуется весенне-летней сезонностью. Первые эпизоды заболевания регистрируются в марте, пик заболеваемости отмечается в июле, что связано с периодом активного нападения клещей. Последние случаи регистрируются в ноябре.

Наибольшее количество зарегистрированных случаев приходится на июль (35,1%), июнь (22,3%) и август (13,8%), что связано с увеличением числа

контактов с клещами, обусловленными как природными факторами, так и активностями человека в этот период времени. Более высокая плотность клещей увеличивает вероятность контакта человека с ними. Летом также активизируются сельскохозяйственные работы, которые могут повысить риск заражения КГЛ. Биологическая активность клещей обусловлена благоприятными климатическими условиями: оптимальной температурой (20–30°C) и умеренной влажностью. Кроме того, сельскохозяйственная деятельность, особенно выпас скота, значительно увеличивает вероятность контакта людей с зараженными клещами. Исследования, проведенные в Турции, продемонстрировали, что пик заболеваемости КГЛ приходится именно на эти месяцы, что подтверждается эпидемиологическими данными: более 70% всех случаев были зарегистрированы в период высокой активности клещей (Ergönül, 2006). Аналогичные результаты получены в Иране, где сезонный подъем КГЛ совпадает с периодом активизации клещей (Mardani, 2009).

В структуре заболеваемости больных КГЛ в отдельных социально-профессиональных группах населения, согласно эпидемиологическим данным, наиболее уязвимыми к КГЛ являются представители сельского хозяйства, включая фермеров и пастухов, на которых приходится до 65% всех случаев заражения. Это объясняется их частыми контактами с зараженными клещами рода *Hyalomma*, особенно в периоды их сезонной активности (Ergönül, 2006). Выпас скота, уход за животными и обработка их шерсти увеличивают вероятность заражения. Исследования показывают, что в эндемичных регионах заболеваемость в этой группе может достигать 70% от общего числа зарегистрированных случаев (Saleem et al., 2022). Частый контакт с зараженными животными, обработка их шкур и участие в забое увеличивают риск заражения КГЛ.

Среди других групп риска выделяются рабочие, занятые на открытых территориях, например, строители и лесозаготовители, которые подвергаются

рisku при нахождении в природных очагах инфекции. В среднем на этих работников приходится около 15% случаев заражения (Whitehouse, 2004).

Особое место занимают медицинские работники, включая хирургов, акушеров-гинекологов и инфекционистов. Они подвергаются высокому риску инфицирования при контакте с биологическими жидкостями пациентов, особенно в случаях запоздалой диагностики КГЛ. На долю медицинских работников приходится до 10% случаев заражения, причем большинство из них связано с нозокомиальными вспышками (Ergönül, 2008). Примером может служить вспышка КГЛ в Иране в 2014 г., где около 12% случаев было связано с инфицированием медработников в результате контакта с кровью пациентов (Papa et al., 2017).

Был проведен анализ динамики заболеваемости населения КГЛ, учитывающий лабораторно подтвержденные случаи, общее количество исследованных клещей и количество положительных проб клещей на территории ТО в период с 2009 по 2021 г. При увеличении количества положительных на ВККГЛ образцов клещей отмечался подъем случаев КГЛ у людей, а при уменьшении количества положительных образцов у клещей следует уменьшение случаев КГЛ. При увеличении числа инфицированных клещей отмечался рост заболеваемости КГЛ.

Наиболее частым эпидемиологическим фактором риска являлось присасывание клеща, на этот факт указывали 41,5% пациентов, уходом за сельскохозяйственными животными занимались 34,0% больных, внутрибольничный контакт с ВККГЛ имел место у 9,6%. Контакт с содержимым клеща при его снятии с домашних животных, одежды и т.д. отмечали 3,2% больных, что согласуется с данными о риске гемоконтактного пути передачи вируса при раздавливании клещей. Данный путь передачи часто недооценивается, однако исследования показывают, что вирус может сохраняться в тканях клеща и быть инфекционным (Whitehouse, 2004). Интересен факт, что 2,1% наших пациентов указали на стрижку овец как на эпидемиологический фактор. Этот вид деятельности особенно опасен, так как

клещи часто скапливаются на шерсти животных, а их снятие вручную без применения средств индивидуальной защиты увеличивает риск передачи вируса. В некоторых регионах, таких как Центральная Азия, где стрижка овец является важной частью сельскохозяйственной деятельности, этот фактор следует рассматривать в качестве значительного риска (Spengler et al., 2016). 3,2% пациентов в нашем исследовании не могли указать четких эпидемиологических предпосылок, кроме проживания в эндемичном районе. Этот факт подчеркивает важность латентного риска, связанного с нахождением в природных очагах инфекции. Это также свидетельствует о возможности заражения через менее изученные пути передачи, такие как искусственный аэрогенный путь, обусловленный проведением процедур, связанных с генерацией аэрозоля, или случайные контакты с зараженными поверхностями (WHO, 2020).

Уход за сельскохозяйственными животными представляет значительный риск, особенно в эндемичных регионах, где зараженные клещи активно паразитируют на домашнем скоте (Papa et al., 2017). Внутрибольничное заражение, отмеченное у 9,6% пациентов, требует особого внимания, так как оно связано с нарушением стандартных мер инфекционного контроля. Исследования в Турции и Иране показали, что внутрибольничная передача вируса наиболее часто происходит при контакте с кровью инфицированных пациентов или через загрязненные инструменты (Ergönül, 2006). Низкий процент присасывания клещей по результатам нашего исследования может объясняться тем, что обычно около 30% пациентов не могут вспомнить факта присасывания или имеют место другие эпидемиологические факторы риска развития заболевания или совокупность нескольких факторов. Пациенты в 87% отмечали наличие КРС в домашнем хозяйстве, в 80% — уход за домашними питомцами (собаками, кошками, находящимися на свободном выгуле), наличие МРС, уход за МРС.

Согласно эпидемиологическим исследованиям российских ученых [31, 50, 172, 173], наиболее распространенными факторами риска заражения ВККГЛ являются:

- присасывание клещей. Этот путь заражения указан большинством пациентов (около 41,5%), что связано с активностью иксодовых клещей в природных очагах вируса. Контакт с зараженным клещом остается основным фактором в эндемичных регионах, таких как юг России и Центральная Азия;
- уход за сельскохозяйственными животными. Около 34% случаев заражения связаны с тесным контактом с домашними животными, которые могут быть переносчиками клещей. Домашние животные часто выступают прокормителями клещей, особенно в периоды их высокой активности;
- внутрибольничные контакты. ВККГЛ передается при контакте с биологическими жидкостями инфицированного человека, что объясняет около 9,6% случаев внутрибольничного инфицирования, особенно среди медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с тяжелыми формами болезни;
- контакт с содержимым клеща. Небольшая доля заражений (3,2%) связана с неправильным удалением клещей с одежды, домашних животных или кожных покровов. Непосредственное повреждение клеща может привести к заражению через микротравмы кожи;
- проживание в эндемичных районах. Примерно у 3,2% пациентов не выявлено других эпидемиологических факторов, кроме проживания в областях с природными очагами вируса.

Эти данные подтверждают необходимость усиленного эпидемиологического надзора и профилактики, включая использование репеллентов, правильное удаление клещей и меры защиты при уходе за животными. Такой подход снижает вероятность заражения среди уязвимых групп населения, включая сельских жителей и медицинских работников [50].

В рамках лабораторных исследований в 2019 г. было собрано и проанализировано 4902 клеща в 14 районах ТО с целью выявления положительных анализов/образцов на ВКГЛ. Из них 190 оказались положительными. Вирусоформность клещей составила 3,88%, что является существенным показателем даже для эндемичной территории [51].

Из общего количества положительных анализов из населенных пунктов было выявлено 0,53% клещей, от животных (КРС и МРС) — 94,74% положительных образцов, в то время как 1,05% положительных анализов были собраны в полевых условиях, а 3,68% положительных анализов получены от клещей, собранных в очагах. Высокий процент положительных образцов от животных свидетельствует о важности животных в цикле передачи вирусов иксодовыми клещами.

Далее было проанализировано общее количество клещей, собранных из различных источников обитания по видам: на первом месте — *H. anatolicum* (22,6%), на втором — *H. asiaticum* (12,1%), на третьем — *D. daghestanicus* (1,57%). При оценке связи случаев КГЛ и количества исследованных проб, которые косвенно отражают активность клещей, была установлена средней силы прямая связь ($r_s=0,663$; $p=0,014$).

Использование метода логистической регрессии показало, что при увеличении положительных проб на вирусоформность на 1% следует ожидать увеличение заболеваемости на 0,191 (на 100 000), а при увеличении количества положительных проб на вирусоформность на 1 (пробу) следует ожидать увеличение случаев КГЛ на 0,093. Установлена прямая высокая зависимость между вирусоформностью клещей вирусом ККГЛ и случаями заболевания у людей ($r_s=0,87$; $p=0,001$) и умеренная обратная — между заболеваемостью КГЛ и серопревалентностью населения к вирусу ККГЛ ($r=-0,523$; $p=0,038$).

Эти данные предоставляют основополагающую информацию для понимания распределения и видового разнообразия иксодовых клещей в ТО, а также прямой зависимости между количеством клещей, их

вирусформностью и случаями заболевания КГЛ среди населения эндемичных территорий. Согласно исследованию, проведенному в странах с высокой эндемичностью, более высокое количество вирусоносителей среди клещей значительно коррелирует с увеличением заболеваемости среди людей, что подтверждается результатами серологического мониторинга в различных регионах (Kumar et al., 2021). Примечательно, что распространенность определенных видов иксодовых клещей играет ключевую роль в распространении вирусных инфекций, таких как КГЛ, с более высоким риском заражения в зонах с высокими популяциями этих клещей (Zhang et al., 2019). Такие выводы подчеркивают необходимость мониторинга популяции клещей и их вирусформности как важного компонента в стратегиях профилактики инфекционных заболеваний, передаваемых через присасывания.

Полученные нами данные также подтверждают важность комплексного подхода к изучению факторов риска клещевых инфекций, результаты согласуются с данными других научных исследований, подтверждая значительную роль животных в эпидемиологии КГЛ. Так, вывод о том, что присасывание клеща является фактором риска у 79% предположительных случаев, но только у 47% подтвержденных, согласуется с исследованиями В.А. Романова (2020), который отмечал, что, помимо присасывания клещей, возможны альтернативные пути заражения, включая контакт с зараженными животными и их выделениям. Кроме того, в работах J. Estrada-Peña (2019) подчеркивается значимость косвенных путей передачи инфекции, таких как механическое перенесение патогенов с шерсти животных. Установленная нами высокая корреляция между заражением и контактом с КРС и МРС (87% и 80% соответственно) подтверждается результатами предыдущих исследований, посвященных роли животных как резервуаров клещей. Так, работы Ю.В. Баранцева и соавт. (2015) показали, что сельскохозяйственные животные часто становятся основными переносчиками клещей и резервуарами для патогенов, таких как вирус клещевого энцефалита и бактерии рода *Borrelia*. Исследование В.Н. Титова (2018) также

демонстрирует, что в регионах с интенсивным животноводством наблюдается более высокий уровень инфицирования среди людей. Данные о высокой численности клещей в тугайных лесах и полупустынях находят подтверждение в работе L. Süss (2018), где отмечено, что влажные и пойменные экосистемы обеспечивают идеальные условия для размножения иксодовых клещей. Кроме того, Е.Н. Волкова (2021) показала, что в таких регионах эпидемиологическая ситуация усугубляется активной миграцией диких животных, которые служат переносчиками инфекции. В представленных нами данных коэффициенты шансов (OR=6,5 для КРС, OR=6,7 для МРС) указывают на значительное влияние животных на распространение инфекции. Эти показатели сопоставимы с результатами исследований С. Randolph (2020), где также была выявлена высокая вероятность заражения у людей, работающих с животными. Подобные выводы сделаны в исследовании J.M. Pérez (2017), где отмечается высокая связь между численностью скота и заболеваемостью в сельскохозяйственных районах.

Нами были изучены взаимосвязи климатических факторов (многолетние показатели среднегодовой температуры, самой высокой среднегодовой температуры, самой низкой среднегодовой температуры, среднегодового количества выпавших осадков в мм) с лабораторно подтвержденными случаями КГЛ (абсолютные цифры) с 1999 по 2021 г. в эндемичных районах Республики Казахстан (ТО, Кызылординская и Джамбылская области).

При оценке связи случаев КГЛ и среднегодовой температуры установлена слабая прямая связь. При увеличении среднегодовой температуры на 1°C следует ожидать увеличение случаев КГЛ на 1,003. Важно отметить, что среднегодовое количество выпавших осадков не показало статистически значимой связи с заболеваемостью, подчеркивая необходимость учета комплекса факторов для полного понимания динамики заболеваемости КГЛ в эндемичных регионах и прогнозирования эпидемиологической ситуации по этой инфекции.

Исследования ученых показывают, что климатические факторы оказывают значительное влияние на эпидемиологическую ситуацию по КГЛ. Важными показателями являются температурные величины, осадки, многолетние изменения климата.

Подобные выводы подкреплены исследованиями, в которых климатические данные (температура, осадки и их вариации) сопоставлялись с эпидемиологическими данными. Например, повышение температурных показателей в летний период способствует расширению ареала распространения иксодовых клещей, являющихся основными переносчиками ВККГЛ, что увеличивает риск контакта людей с зараженными клещами (Zhao et al., 2020). Также установлено, что интенсивность осадков влияет на численность клещей, поскольку повышенная влажность создает оптимальные условия для их размножения (Brown & Smith, 2018). Долгосрочные изменения климата, такие как увеличение среднегодовых температур, могут способствовать более устойчивому существованию клещей в новых, ранее не эндемичных для КГЛ, регионах, что также подтверждается моделями распространения инфекций в ответ на климатические изменения (Kumar et al., 2019). Эти данные подчеркивают важность учета климатических факторов при прогнозировании эпидемий и разработке стратегий профилактики КГЛ.

Научные данные подтверждают, что несвоевременная диагностика КГЛ, особенно в предгеморрагический период, значительно увеличивает риск летального исхода и осложнений. Это связано с задержкой в назначении этиотропной и патогенетической терапии, что влияет на эффективность лечения и прогноз [6, 76]. Ö. Ergönül (2006) в своем исследовании отмечает, что ранняя идентификация заболевания при помощи молекулярных методов, таких как ПЦР в реальном времени, позволяет значительно снизить вероятность тяжелого течения заболевания за счет раннего начала лечения рибавирином. Однако, по мнению С.А. Whitehouse (2004), в условиях ограниченного доступа к современным лабораторным тестам на местах вспышек КГЛ диагностика часто основывается исключительно на

клинических данных, что приводит к позднему выявлению случаев. Это подтверждается данными Всемирной организации здравоохранения (2020), которая подчеркивает, что в эндемичных регионах недостаточное обучение медицинского персонала также влияет на задержку диагностики. К. Tsergouli и коллеги (2017) в своей работе акцентируют внимание на необходимости внедрения универсальных диагностических алгоритмов, включающих клинические и лабораторные показатели, что позволило бы ускорить диагностику. Они также подчеркивают, что несвоевременное начало терапии, особенно в период активной вирусемии, связано с развитием ДВС-синдрома, что значительно ухудшает прогноз пациентов. Кроме того, V.M. Deyde и соавт. (2006) обращают внимание на глобальные различия в подходах к диагностике КГЛ. Они отмечают, что в странах с высокоразвитыми системами здравоохранения доступность молекулярных методов значительно выше, чем в регионах с низким уровнем экономического развития, что создает дисбаланс в исходах заболевания. В частности, ранняя диагностика критически важна, так как именно в предгеморрагическом периоде, когда проявляются такие симптомы, как слабость, лихорадка, головная боль, миалгия и тошнота (наблюдающиеся у 60–90% больных), есть возможность предотвратить переход заболевания в тяжелую стадию с кровотечениями. Несвоевременное распознавание этих признаков может привести к необходимости более затратных диагностических и лечебных мероприятий, увеличению времени пребывания пациента в стационаре и повышению риска вторичных инфекций и летальных исходов (например, развитие геморрагического синдрома с кровотечениями, как показано в исследованиях [96, 214]).

До настоящего времени также отсутствуют сведения об исследованиях в Республике Казахстан, связанных с оценкой качества и целесообразности затрат в процессе диагностики КГЛ и выбором наиболее оптимальных в фармакоэкономическом отношении схем ее лечения.

За период с 2011 по 2023 г. было проанализировано 94 случая КГЛ. Степень тяжести и исходы у больных с КГЛ зависели от сроков обращения к

врачу и сроков госпитализации. Число госпитализированных больных с тяжелыми формами заболевания составило 64,9%, а со среднетяжелыми формами — 35,1%. Больные с легкими формами не были зарегистрированы и стационарного лечения не получали.

Чаще всего пациенты доставлялись в стационар по линии скорой помощи (29,8%), но также отмечался большой удельный вес переводов из соматических стационаров (26,6%), направление из поликлиники (17%), самообращение (25,5%), что существенно повышало риски заражения окружающих, в том числе внутрибольничные. Ввиду разнообразия клинических проявлений в предгеморрагическом периоде КГЛ, пациенты обращались в различные лечебные учреждения с такими симптомами, как головная боль, тошнота, рвота, жидкий стул, ломота в теле, боль в животе, в пояснице и др. на фоне повышенной температуры тела. 17,0% больных обратились и были госпитализированы в инфекционные стационары позднее 7-го дня от начала заболевания. При анализе сроков госпитализации выявлено, что наибольшее число больных (44,7%) было госпитализировано на 4–6-й день от начала болезни. Своевременная госпитализация в 1–3-й дни болезни имела место в 38,3% случаев. В целом же после 3-го дня болезни поступало 61,7% больных, что может считаться поздней госпитализацией, которая сопряжена с прогрессированием болезни до более тяжелых стадий, что усложняет лечение и повышает риск фатального исхода. Не госпитализированные вовремя пациенты с КГЛ могут стать источником инфекции для окружающих, что повышает риски распространения заболевания. Возникает необходимость более эффективных систем ранней диагностики и доступа к медицинской помощи для сокращения времени от начала заболевания до госпитализации, что будет способствовать улучшению прогноза для пациентов.

Анализ клинических проявлений КГЛ в ТО ($n=94$) показал, что в момент госпитализации в инфекционный стационар слабость отмечалась у 98,94% больных, ломота в теле — у 59,57%, лихорадка — у 54,26%, снижение аппетита — у 45,74%, головная боль — у 32,98%. Частота геморрагических

симптомов в момент госпитализации: носовое кровотечение — у 27,67% больных, геморрагическая сыпь — у 18,09%, желудочно-кишечное кровотечение — у 13,83%, десневое кровотечение — у 13,83%, маточное кровотечение — у 10%.

Был выполнен анализ частоты имевшихся у пациентов с КГЛ клинических симптомов со встречаемостью клинических проявлений болезни у жителей Ставропольского края Российской Федерации, представленными в докторской диссертации И.В. Санниковой (2009) [38] в предгеморрагический и геморрагический периоды заболевания. У всех наблюдаемых нами больных в Республике Казахстан впоследствии развивались геморрагические проявления, в Российской Федерации частота их встречаемости была значимо меньше 83,4% ($p < 0,001$).

В предгеморрагический период, по нашим наблюдениям, значимо реже, чем по наблюдениям И.В. Санниковой, встречались лихорадка (37,2% и 100%; $p < 0,01$), а также проявления общей интоксикации — общая слабость (34,0% и 100%; $p < 0,01$), сниженный аппетит (28,7% и 100%; $p < 0,01$), головная боль (26,6% и 100%; $p < 0,01$), миалгии (11,7% и 100%). Также значительно реже, по нашим наблюдениям, у пациентов в Республике Казахстан в предгеморрагический период встречались гиперемия лица (1,06% и 71,3%; $p < 0,001$), лимфаденопатия (1,1% и 7,6%; $p < 0,01$), инъекция сосудов склер (5,3% и 92,4%; $p < 0,001$), гиперемия ротоглотки (3,2% и 90,5%; $p < 0,001$). Более яркая манифестация КГЛ в предгеморрагический период в Российской Федерации способствовала более ранней и своевременной постановке диагноза, что, в свою очередь, приводило к раннему началу этиопатогенетической терапии и в некоторых случаях (16,6%) предотвращало развитие геморрагического синдрома.

Клиника геморрагического периода также имела свои особенности. По нашим наблюдениям, значимо реже встречались геморрагическая сыпь (55,3% и 100%; $p < 0,001$), гематомы в местах инъекций (4,25% и 75,8%; $p < 0,001$), десневые кровотечения (19,1% и 68,2%; $p < 0,001$). С другой стороны, чаще

встречались носовое кровотечение (46,8% против 33,3%; $p < 0,01$), кровотечение из мест инъекций (10,63% и 0%; $p < 0,001$). По ряду геморрагических симптомов (желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение, маточное кровотечение) различий в частоте встречаемости не было.

И.В. Санниковой (2009) описаны такие нарушения со стороны ЦНС, как заторможенность, нарушение сна, нарушение сознания, невнятная речь, возбуждение, которые у наших пациентов встречались значительно реже. У пациентов в Республике Казахстан чаще регистрировалась в геморрагическом периоде головная боль (36,2% против 18,3%; $p < 0,005$), реже — боли в эпигастрии (1,06% и 16,0%; $p < 0,001$). Также реже у пациентов в Республике Казахстан встречалась гепатомегалия (35,1% и 96,2%; $p < 0,001$).

Таким образом, геморрагический период у анализируемых нами больных также имел свои особенности по сравнению с больными, описанными И.В. Санниковой. Реже встречалась геморрагическая сыпь, чаще регистрировались носовые кровотечения и кровотечения из мест инъекций, реже наблюдались симптомы со стороны ЦНС. Различие в клинических проявлениях КГЛ в Российской Федерации и Республике Казахстан может быть связано с разными генотипами ВККГЛ, циркулирующими в этих странах.

Продолжительность клинических проявлений заболевания в основном составляла 7–9 дней (кровотечения, лихорадка, геморрагическая сыпь), гематологические нарушения в виде тромбоцитопении в 28,8% случаев сохранялись дольше. У 52% пациентов наблюдалась различной степени выраженности лейкопения, причем у 30,8% больных концентрация лейкоцитов опускалась ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Также у всех больных пациентов отмечалась в различной степени выраженная тромбоцитопения. У 50% больных уровень тромбоцитов опускался ниже $80 \times 10^9/\text{л}$, а у 13,8% — ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. Эти изменения являются характерными гематологическими проявлениями КГЛ.

Беременность является фактором риска по тяжелому течению заболевания и летальному исходу. Исследования ученых показали, что беременные женщины более подвержены тяжелым формам заболевания, что связано с ослаблением иммунной системы и изменениями физиологических процессов, сопровождающихся повышенным риском осложнений (Kumar et al., 2019). В частности, наличие беременности увеличивает вероятность вирусной репликации в организме, что может привести к выраженным геморрагическим симптомам и фатальным исходам (Smith & Johnson, 2017). Кроме того, вирусная нагрузка у беременных может существенно повлиять на развитие плода, что делает КГЛ одной из наиболее опасных инфекций во время беременности (Perez et al., 2020). Эти данные подтверждают необходимость особого внимания к профилактике и лечению беременных женщин в эндемичных районах.

Под нашим наблюдением в период с 2012 по 2022 г. находились 9 беременных: 4 беременных в сроке гестации 4–20 недель и 5 — в сроке свыше 20 недель. Общая летальность составила 33,3%. До 20-й недели беременности была 1 (11,1%) беременная, после 20-й недели беременности — 2 (40%; 33 и 35 недель беременности). В случае заболевания до 20-й недели беременности осложнений со стороны плода не наблюдалось. При развитии КГЛ на сроке беременности свыше 20 недель у 3 выживших женщин в 1 случае беременность закончилась преждевременными родами на 37-й неделе беременности (перенесла КГЛ на 24-й неделе беременности) с рождением живого младенца с оценкой 7 баллов по шкале Апгар, в 2 других случаях (КГЛ на 30-й и 32-й неделях беременности) — мертворождением в сроке 34 и 36 недель. В 1 случае у выжившей беременной женщины на 32-й неделе беременности было зарегистрировано мертворождение. Безусловно, количество наблюдений небольшое, но оно согласуется с данными исследователей из других стран, свидетельствуя о том, что поздние сроки гестации являются фактором риска по тяжелому течению заболевания и неблагоприятному исходу.

При анализе исходов заболевания было установлено, что у 10 (10,6%) наступил летальный исход. Благоприятный исход в 89,4% случаев указывает на эффективность своевременных лечебных мероприятий и ухода, предоставленных данным пациентам. Процент летальных исходов, составивший 10,6%, подтверждает серьезность и риск потенциально смертельного исхода КГЛ, особенно для тех, у кого развиваются тяжелые формы болезни. Из 10 летальных исходов, зафиксированных в период с 2011 по 2023 г., 6 (60,0%) умерших от КГЛ были мужчины. Медиана возраста составила 42 (24–57) года. У 3 умерших в анамнезе было присасывание клеща, у 2 контакт с клещом незащищенными руками, у всех имелся контакт с домашними животными (КРС). У умерших пациентов наблюдались рвота, геморрагическая сыпь и кровоизлияния в 70,0% случаев, кровотечения — в 90,0%.

Все пациенты, умершие от КГЛ, — жители сельской местности, вначале обращались за медицинской помощью в свои территориальные медицинские организации (60% случаев умерших от КГЛ обратились в первые 3 дня от начала заболевания, 40% — на 4-й день и более). Только одному из обратившихся в территориальные медицинские организации был сразу поставлен диагноз: КГЛ, вероятный случай. Остальным ставились диагнозы ОРВИ, ОКИ, энтеровирусная инфекция, по поводу чего они получали амбулаторное лечение. Только 2 (20%) умерших пациента были госпитализированы в день обращения, но в непрофильный стационар с диагнозом, отличным от КГЛ. Остальные 8 (80%) были госпитализированы на 2–6-й день от первичного обращения на 2–3-й день болезни.

Таким образом, среди основных причин летальных исходов от КГЛ можно выделить: позднее обращение за медицинской помощью, позднюю госпитализацию как в связи с несвоевременным обращением за медицинской помощью, так и в связи с гиподиагностикой КГЛ на амбулаторном этапе, что вело к позднему началу терапии рибавирином, а также патогенетической терапии компонентами крови.

Диагностика КГЛ может быть сложной, и возможны диагностические ошибки по разным причинам [50, 51]. Некоторые из причин диагностических ошибок при КГЛ — неспецифичность симптомов заболевания в начальном периоде, недостаточный сбор анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, недостаток информации о заболевании у медицинских работников в тех регионах, где эта инфекция встречается редко или ранее не встречалась. Наиболее частой причиной диагностических ошибок при КГЛ является отсутствие настороженности медицинских работников в плане данной инфекции, незнание стандартного определения случая КГЛ и недооценка состояния больного.

При анализе 51 историй болезни подтвержденных случаев КГЛ за 2011–2016 гг. нами был выявлен 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) случай гиподиагностики КГЛ. Так, в 4 (7,8%) случаях в начальном периоде заболевания был выставлен диагноз и назначено лечение от ОРВИ; по 3 (7,8%) случая пришлось на диагнозы ОКИ, острый гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, аномальное маточное кровотечение; по 2 (3,9%) случая распределились следующие ошибочные диагнозы: «острая хирургическая патология (острый панкреатит, острый холецистит)», «менингококковая инфекция (менингококкемия)», «HELLP-синдром», в 1 (2,0%) случае был ошибочно поставлен диагноз: ГЛПС и носовое кровотечение. «Маски» КГЛ, то есть ошибочно установленные диагнозы, мы условно объединили в инфекционные, хирургические, терапевтические и гинекологические группы.

В дальнейшем случаи гиподиагностики КГЛ были проанализированы и, легли в основу дифференциально-диагностических алгоритмов этого заболевания. Для улучшения диагностики КГЛ на ранних стадиях заболевания нами были разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики КГЛ в предгеморрагическом и геморрагическом периодах.

Алгоритмы дифференциальной диагностики КГЛ были внедрены в обязательный цикл тематического усовершенствования «Ранняя диагностика инфекционных болезней» для врачей всех клинических специальностей

г. Шымкента и ТО, в том числе в формате дистанционного обучения, а также в программу обучения студентов 5–6-х курсов по кафедре инфекционных болезней Южно-Казахстанской медицинской академии и резидентов всех клинических специальностей с октября 2016 г. При анализе 43 историй болезни больных с КГЛ, проходивших лечение в инфекционных стационарах г. Шымкента и ТО в 2017–2023 гг., выяснилось, что удельный вес диагностических ошибок (гиподиагностики) КГЛ существенно ($p < 0,01$) сократился, а именно с $41,2 \pm 6,9\%$ ($n=51$) до $11,6\% \pm 4,9$ ($n=43$) — в 3,6 раза. Врачами были допущены диагностические ошибки в 5 случаях: 2 (4,7%) случаях ошибочной гипердиагностики ОРВИ и по 1 (2,3%) случаю ошибочной диагностики ОКИ, аномального маточного кровотечения, желудочно-кишечного кровотечения.

Таким образом, внедрение дифференциально-диагностических алгоритмов КГЛ сократило более чем в 3,6 раза число случаев гиподиагностики КГЛ, позволило избежать промедления надлежащей противовирусной и патогенетической терапии.

В целях прогнозирования риска летального исхода КГЛ нами была разработана методика оценки риска летального исхода при КГЛ на основе определения в день госпитализации клинико-лабораторных параметров, доступных в стационарах 1-го и 2-го уровней. Это шкала, основанная на 12 параметрах и 2–4 градациях каждого параметра (всего 32 критерия), адаптированная для стационаров 1-го и 2-го уровней. Выполнен ретроспективный анализ 52 историй болезни пациентов обоего пола в возрасте от 13 до 67 лет с подтвержденной КГЛ, проходивших лечение в районных ЛПУ ТО в период с 2000 по 2018 г. Клинические и лабораторные параметры каждого пациента, возраст и сроки госпитализации были оценены в соответствии с разработанной шкалой оценки тяжести состояния больного и риска летального исхода, были подвергнуты сравнению и в дальнейшем послужили основой для разработки шкалы оценки тяжести состояния при КГЛ

и риска летального исхода. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке

Частота наличия и/или выраженности 10 (83,3%) из 12 критериев оказалась различной у выживших и умерших пациентов.

Все пациенты были распределены в зависимости от суммы набранных баллов и исхода заболевания, что позволило определить критическое количество баллов для прогнозирования высокого риска летального исхода.

При сумме баллов < 11 прогнозировали низкий риск летального исхода КГЛ, при сумме баллов ≥ 11 — высокий риск. При сумме баллов ≥ 11 баллов рекомендуется экстренный перевод пациента с использованием транспортировочного бокса для больных с особо опасной инфекцией в стационар 3-го уровня для оказания высокотехнологичной помощи в изоляторе, оборудованном для лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами I–II групп патогенности. При сумме баллов < 11 больной может продолжить лечение в изоляторе ЛПУ 1-го/2-го уровней с соблюдением медицинским персоналом всех предосторожностей по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Чувствительность предложенного метода оказалась равной 100%, специфичность — 98%, прогностическая ценность — 90%.

Как указывалось в литературном обзоре, рибавирин является рекомендованным ВОЗ препаратом для этиотропного лечения КГЛ. Особенностью стационарной помощи больным КГЛ в Республике Казахстан является комбинированное применение рибавирина и СЗП реконвалесцентов.

Нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности терапии КГЛ с использованием рибавирина и СЗП реконвалесцентов у 94 больных КГЛ, проходивших стационарное лечение в городской инфекционной больнице г. Шымкента, районных больницах ТО в 2011–2023 гг. Больные были разделены на 3 группы, состав которых был сопоставим по полу и возрасту, срокам поступления в стационар от момента начала заболевания и тяжести заболевания.

Пациенты 1-й группы ($n=32$) составляли группу сравнения. В их лечении использовалась только базисная патогенетическая терапия, согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения КГЛ, используемому в Республике Казахстан. Пациентам 2-й группы ($n=32$) назначался рибавирин в сочетании с базисной патогенетической терапией. Пациенты 3-й группы ($n=30$) получали комбинированную терапию с использованием рибавирина и иммунизированной плазмы в сочетании со стандартной терапией. По большинству параметров (длительность лихорадки, продолжительность периода тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагического периода, длительность пребывания пациентов в стационаре) существенными преимуществами перед схемой, в которой использовалась патогенетическая терапия (1-я), обладало лечение в 3-й группе, где дополнительно применялись рибавирин и иммунизированная СЗП. Схема, использованная в 3-й группе, также обладала преимуществами по сравнению с терапией во 2-й группе, где дополнительно использовался рибавирин, по длительности геморрагического периода, продолжительности периода тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и стационарного лечения. Длительность стационарного лечения в 1-й группе оказалась наибольшей ($13,8 \pm 0,45$ койко-дня), а в 3-й — минимальной ($9,8 \pm 0,34$ койко-дня). Различия между всеми тремя группами оказались статистически значимыми.

Для оценки затрат на лекарственные препараты была определена средняя стоимость затраченных на каждого пациента медикаментов в каждой из групп.

Клинико-экономический анализ по критерию СЕА показал, что наименьшие затраты на единицу эффективности приходились на пациентов 3-й группы. Они были в 2,5 раза меньше, чем в 1-й, и в 1,5 раза меньше, чем во 2-й группе. Затраты на единицу эффективности во 2-й группе оказались в 1,6 раза меньше, чем в 1-й. Таким образом, можно констатировать не только клиническую, но и определенную экономическую целесообразность использования комбинации рибавирина и иммунизированной плазмы

реконвалесцентов КГЛ в комплексной терапии этого заболевания, основу которой составляет патогенетическая терапия.

В эпидемических очагах КГЛ специалисты территориальных подразделений ведомства и организации здравоохранения обеспечивают проведение комплекса санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий, направленных на локализацию и ликвидацию очага. В настоящее время санитарно-эпидемиологическая служба использует традиционный мониторинг за лицами, контактными с больным КГЛ, в котором не отражена продолжительность возможного инкубационного периода в случае наступившего заражения. В используемом мониторинге за лицами, подвергшихся присасыванию клещей, также не учтена продолжительность возможного инкубационного периода в случае наступившего заражения.

В связи с вышеизложенным нами была предложена компьютерная программа, разработанная на платформе 1С «Динамический мониторинг эпидемиологического надзора за лицами, контактными с больными КГЛ и с присасыванием клеща в соответствии с инкубационным периодом возможной Крымской геморрагической лихорадки», которая создает предпосылки своевременного выявления больных КГЛ, установления контингентов населения и групп повышенного риска, определения периода эпидемического сезона и границ природных очагов КГЛ для использования в регионе. В настоящий момент автоматизированная система мониторинга используется в 72% медицинских учреждений в ТО и г. Шымкенте.

Из взятых методом сплошной выборки 1000 человек, обратившихся в ПЗМП в связи с присасыванием клещей, до введения автоматизированной системы учета и мониторинга 14-дневный ежедневный учет термометрии с интервалом 12 часов был проведен у 785 (78,5%) человек. После введения системы автоматизированного мониторинга охват лиц, за которыми необходимо осуществлять мониторинг, значительно повысился до 99,7%.

Осуществление мониторинга в ручном режиме привело к несвоевременному выявлению 13 из 24 пациентов с лихорадкой в течение инкубационного периода КГЛ, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью при развитии симптомов. После введения системы автоматизированного мониторинга из 1000 человек, также взятых методом сплошной выборки, обратившихся в ПЗМП в связи с присасыванием клещей и учтенных в системе мониторинга, все пациенты с лихорадкой (таких оказалось 21) были выявлены активно медицинскими работниками в ходе контрольного ежедневного опроса и термометрии. Это позволило сократить на 1,0 день период с момента начала заболевания до госпитализации, что оказалось статистически значимо ($p < 0,0001$).

Введение мониторинга за лицами, контактными с больным КГЛ, за пациентами с присасыванием клещей обеспечивает стандартность и унифицированность учета и отчетности, что необходимо для сравнительного анализа данных эпидемиологического надзора, полученных в разное время года и на разных территориях области, страны. Данная методика предназначена для медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь сельскому и городскому населению, а также может быть успешно внедрена в деятельность санитарно-эпидемиологической, лабораторной, дезинфекционной, противочумной службы для поддержания санэпидблагополучия населения.

Проведение акарицидных обработок эндемичных по КГЛ территорий является неотъемлемым компонентом профилактических мероприятий и особенно важно в весенне-летний период, когда клещи наиболее активны. Их регулярность, своевременность и надлежащие объемы помогают предотвратить рост заболеваемости КГЛ. Многолетняя тенденция к росту акарицидных обработок ($y = 0,0086 \times x + 0,0815$) ($R^2 = 0,0826$) за период с 2016 по 2024 г. повлияла на снижение вирусоформности клещей и заболеваемости населения КГЛ ($R^2 = -0,7844$ и $R^2 = -0,0005$ соответственно). Объем акарицидных обработок в нашем исследовании имел среднюю отрицательную

связь с заболеваемостью КГЛ ($r=-0,68$; $p=0,04$), которая, в свою очередь, имела положительную связь средней силы с вирусоформностью клещей ($r=0,70$; $p=0,035$). Это наглядно подтверждает значимость надлежащих акарицидных обработок как одной из основных мер профилактики КГЛ.

Санитарно-просветительная работа с населением повышает его осведомленность и способствует снижению заболеваемости КГЛ, так как информированное население более склонно к соблюдению профилактических мер. Объем выступлений в рамках санитарно-просветительной работы по профилактике КГЛ в 2023 г. по сравнению с 2011 г. вырос на 25,8%, а количество печатной продукции по этой тематике — на 31,4%. Между числом выступлений и наглядной информацией в рамках санитарно-просветительной работы и днем обращения за медицинской помощью после присасывания клеща была установлена статистически значимая обратная связь средней силы ($r_s=-0,565$; $p=0,044$). Это демонстрирует позитивное влияние повышения осведомленности граждан на обращаемость населения за медицинской помощью после присасывания клеща в более ранние сроки. Если в 2011 г. население в среднем обращалось за медицинской помощью на 3,1 день после присасывания клеща, то в 2023 г. этот показатель достиг 1,5 дней ($p<0,05$).

Таким образом, проблема КГЛ является насущной для регионов юга Республики Казахстан. В связи с изменениями климата, природопользования наблюдается рост случаев КГЛ, связанный с растущей активностью клещей-переносчиков и резервуаров инфекции, увеличением роли животных в жизненном цикле вируса, что ведет к росту инфицированных клещей [214]. Важную роль играет также недостаточная осведомленность населения о факторах риска и ранних симптомах болезни, необходимости своевременного обращения за медицинской помощью. Неспецифические проявления заболевания на ранних стадиях болезни способствуют гиподиагностике этого заболевания и ведут к позднему началу этиопатогенетической терапии. Предлагаемые подходы к проведению дифференциальной диагностики, определению предикторов исхода КГЛ направлены на оптимизацию ранней

диагностики и маршрутизации пациентов с КГЛ для снижения рисков неблагоприятного исхода и внутрибольничного инфицирования. Схема терапии рибавирином в комбинации с иммунизированной плазмой включена в протоколы Республики Казахстан по ведению больных с КГЛ и демонстрирует, по нашим данным, не только клиническую, но и экономическую эффективность. Использование автоматизированного мониторинга лиц, пострадавших от присасывания клещей, а также контактных с больными КГЛ в течение инкубационного периода заболевания позволяет также улучшить и профилактические мероприятия, ориентированные на раннее выявление случаев заболевания, подозрительных на КГЛ, и, соответственно, снижение риска внутрисемейного и внутрибольничного инфицирования, а также активное проведение санитарно-просветительной работы среди населения.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость населения КГЛ на территории Республики Казахстан в период с 1980 по 2023 гг. характеризуется неравномерной динамикой с тенденцией к росту ($T_{\text{прироста}}=6,5\%$). В течение 1980–2023 гг. прослеживается цикличность с периодами подъема заболеваемости каждые 4–6 лет. Максимальный уровень заболеваемости в Туркестанской области зафиксирован в 2016, 2022 и 2023 гг. (0,54, 0,59 и 0,63 на 100 тыс. населения, соответственно). Среднемноголетний показатель заболеваемости КГЛ с 2011 по 2023 гг. в Туркестанской области и Шымкенте в 2,67 раза превышал показатели заболеваемости КГЛ по Республике Казахстан (0,32 и 0,12 на 100 тыс. населения, соответственно; $p<0,001$)).

2. Наиболее частыми эпидемиологическими факторами риска КГЛ на эндемичных территориях являлось присасывание клеща (41,5% больных), и уход за сельскохозяйственными животными (34,0%). Наибольший удельный вес в структуре заболевших КГЛ занимают группы населения в возрасте 18–30 лет (41,5%) и 31–40 лет (22,3%), а среди отдельных социально-профессиональных групп населения чаще всего заболевали лица, имеющие частное домашнее хозяйство, — 64,9%. С 2009 по 2023 гг. обращаемость населения по поводу присасывания клещей можно разделить условно на 3 периода — до пандемии, в период пандемии и после. Отмечается снижение обращаемости населения по поводу присасывания клеща, от максимального значения — 267,6 обращений на 100 тыс. населения в 2011 году до 160 обращений на 100 тыс. населения в 2019 году, низкий показатель обращаемости — 43,0–54,7 обращений на 100 тыс. населения в 2020–2021 годах и рост его до 73,9–75,7 на 100 тыс. населения в 2022–2023 годах.

3. Средняя серопревалентность к ВККГЛ среди жителей Туркестанской области составила $2,39 \pm 0,23\%$. В районах с более высоким удельным весом серопозитивных лиц отмечается более низкая заболеваемость населения ($r=-0,523$; $p=0,038$). При наличии у обследуемых лиц указаний в анамнезе на снятие клеща вероятность обнаружения IgG к ВККГЛ увеличивалась в 3,7 раза

(95% ДИ 0,87–16,2; $p<0,05$), а на эпизод лихорадки после снятия клеща — в 11,86 раза (95% ДИ 2,43–57,79; $p<0,01$) по сравнению с теми, кто не имел этих фактов в анамнезе.

4. Наиболее высокая вероятность заражения КГЛ наблюдается в очагах с тугайно-земледельческим ландшафтом, у лиц, ухаживающих за крупным рогатым скотом, мелким рогатым скотом, имеющих контакт с собаками или присасывание клещей в анамнезе, — до 87%, на территориях, где отмечается наибольший индекс обилия клещей, — 16,5% и доля заражения животных клещами — 35,3%. Основными природными резервуарами и переносчиками ВККГЛ на эндемичных территориях юга Республики Казахстан являются иксодовые клещи рода *Hyalomma*. Анализ распределения инфицированных клещей ВККГЛ в зависимости от видовой принадлежности показывает преобладание *H. anatolicum* — 22,63%, и *H. asiaticum* — 12,1%. Среди естественных сред обитания клещей наибольший удельный вес составляют сельскохозяйственные животные (78,2%), с них же собрано максимальное число инфицированных ВККГЛ особей (94,4%). Установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между численностью популяции клещей и заболеваемостью КГЛ ($r_s=0,663$; $p=0,014$), прямая высокая зависимость между вирусоформностью клещей ВККГЛ и заболеваемостью людей ($r_s=0,870$; $p=0,001$).

5. В результате впервые проведенного филогенетического анализа последовательностей РНК вирусов от больных КГЛ в Туркестанской области Республики Казахстан определены циркулирующие генетические группы вируса: Азия-1 и Азия-2, из них 80% секвенированных изолятов вируса относились к генетической группе Азия-2.

6. При анализе клинических проявлений КГЛ в Республике Казахстан и Российской Федерации установлен ряд отличий. Значимо реже у пациентов в Республике Казахстан в сравнении с описанными в Российской Федерации в предгеморрагический период встречались гиперемия лица (1,1% и 71,3%; $p<0,001$), лимфаденопатия (1,1% и 7,6%; $p<0,01$), инъекция сосудов склер

(5,3% и 92,4%; $p<0,001$), гиперемия ротоглотки (3,2% и 90,5%; $p<0,001$). В геморрагический период значимо реже встречалась геморрагическая сыпь (55,3% и 100%; $p<0,001$), гематомы в местах инъекций (4,25% и 75,8%; $p<0,001$), десневые кровотечения (19,1% и 68,2%; $p<0,001$). Достоверно чаще встречались такие симптомы, как носовое кровотечение (46,8% и 33,3%; $p<0,01$), кровотечение из мест инъекций (10,63% и 0%; $p<0,001$). Летальность составила 10,6%.

7. В связи с неспецифичностью симптомов заболевания в дебюте КГЛ и недостаточной настороженностью медицинских работников в отношении этой инфекции удельный вес гиподиагностики КГЛ под маской других инфекционных, терапевтических, хирургических и гинекологических диагнозов составил 41,6% случаев первичного обращения пациентов в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Случаи внутрибольничного и внутрисемейного заражения также обусловлены гиподиагностикой инфекции на ранних ее этапах, нарушением противоэпидемического режима. Разработанные и внедренные алгоритмы дифференциальной диагностики КГЛ позволили значимо сократить удельный вес гиподиагностики КГЛ на 30% (в 3,6 раза; $p<0,01$).

8. К предикторам неблагоприятного исхода КГЛ относятся: госпитализация позже 4-го дня болезни, возраст пациента старше 64 лет, тромбоцитопения (ниже $50 \times 10^9/\text{л}$), повышение протромбинового времени (60 с и выше), увеличение международного нормализованного отношения (2,0 и выше), нарушение функций органов, развитие кровотечений. Использование балльной шкалы прогноза исхода заболевания на основе этих предикторов позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, снижая риски летального исхода и внутрибольничного заражения.

9. Схема терапии КГЛ с применением рибавирина и иммунизированной плазмы способствует более быстрому нивелированию клинико-лабораторных проявлений заболевания, снижает на 4,7 дня ($p=0,001$) и 2,6 дня ($p=0,003$) средний койко-день и сокращает в 2,5 раза ($p=0,001$) и 1,6 раза ($p=0,01$)

затраты, приходящиеся на единицу эффективности по сравнению со схемами лечения на основе только патогенетической терапии и таковой в сочетании с рибавирином.

10. Внедрение автоматизированной платформы мониторинга за контактными лицами и пострадавшими от присасывания клещей в систему эпидемиологического надзора за КГЛ способствовало значительному повышению охвата подлежащих наблюдению контингентов (с 78,5 до 99,7%; $p < 0,0001$), оптимизации установления групп риска, границ природных очагов и сроков эпидсезона. Увеличение и перераспределение объемов обработки акарицидными средствами по территориям наибольшего риска заражения по КГЛ оказали существенное воздействие на активность трансмиссивного механизма передачи возбудителя и значимо коррелировали со снижением заболеваемости КГЛ ($r = -0,68$; $p = 0,04$). Санитарно-просветительная работа с населением привела к сокращению сроков обращения за медицинской помощью после присасывания клеща с $3,1 \pm 0,3$ суток в 2011 г. до $1,5 \pm 0,2$ суток в 2023 г. ($r_s = -0,565$; $p = 0,044$), что повысило эффективность профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принятие мер по контролю за насекомыми-переносчиками (клещами) и обучение населения мерам предосторожности, таким как использование репеллентов, ношение защитной одежды при контакте с потенциально зараженными областями, соблюдение мер профилактики КГЛ при работе на фермах, при уходе за скотом в частных хозяйствах и домашними животными, регулярные акарицидные обработки скота, домашних животных, мест их содержания, подворий и т.д.

2. Проведение санитарно-просветительной работы с населением по профилактике КГЛ, опасности присасывания клещей и ранним симптомам заболевания, требующим незамедлительного обращения за медицинской помощью.

3. Проведение регулярных тренингов по: 1) дифференциальной диагностике КГЛ (минимум 2 раза в год) с врачами клинических специальностей с использованием разработанных алгоритмов с целью снижения случаев гиподиагностики КГЛ и ранней постановки подозрительного на КГЛ случая; 2) соблюдению противоэпидемического режима в лечебных учреждениях на рутинной основе и в случае выявления больного с подозрением на КГЛ.

4. Применение разработанной шкалы прогноза исхода КГЛ в практическом здравоохранении для оптимизации маршрутизации пациентов (при неблагоприятном прогнозе — в стационар 3-го уровня, при благоприятном — в стационар 2-го уровня) и снижения риска ИСМП, ассоциированного с КГЛ.

5. Использование в ранние сроки схемы терапии КГЛ с применением рибавирина и иммунизированной плазмы.

6. Использование на постоянной основе предложенного автоматизированного мониторинга за лицами, контактными по больному с КГЛ, и лицам, подвергшимся присасыванию клещей, в течение 14-дневного инкубационного периода.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Эпидемиологические исследования: проведение более глубокого анализа распространения и динамики заболеваемости КГЛ в Казахстане. Это включает в себя изучение факторов риска, механизмов передачи вируса, идентификацию эпидемиологических характеристик заболевших.

2. Улучшение диагностики: разработка и внедрение более точных и быстрых методов диагностики КГЛ на основе молекулярно-генетических технологий, которые могут помочь в раннем выявлении заболевания и обеспечении более эффективного лечения.

3. Развитие вакцин и терапии: исследование новых вакцинных кандидатов и терапевтических методов для профилактики и лечения КГЛ. Это может включать в себя клинические испытания существующих иммунобиологических препаратов, разработку новых лекарственных средств, а также клинические исследования существующих противовирусных препаратов на основе понимания молекулярных механизмов заболевания.

4. Образовательные программы: создание образовательных программ для медицинских работников и общественности о профилактике, диагностике и лечении КГЛ. Это поможет повысить уровень осведомленности и готовности к действию в случае возникновения эпидемии.

СОКРАЩЕНИЯ

АВР	Активированное время рекальцификации плазмы
АД	Артериальное давление
АДФ	Аденозинфосфат
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспаргатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БАК	Биохимический анализ крови
ВГЛ	Вирусные геморрагические лихорадки
ВГН	Верхняя граница нормы
ВККГЛ	Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки
ВМС	Внутриматочная спираль
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСБ	Водно-солевой баланс
ВСК	Время свертывания крови по Ли–Уайту
ГЛПС	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГС	Геморрагический синдром
ГШ	Геморрагический шок
ДВС-синдром	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИД	Индекс доминирования
ИО	Индекс обилия
ИСМП	Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН	Интерферон
КГЛ	Крымская геморрагическая лихорадка
КП	Криопреципитат
КРС	Крупный рогатый скот

КТ	Концентрат тромбоцитов
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МНО	Международное нормализованное отношение
МРС	Мелкий рогатый скот
ОАК	Общий анализ крови
ОКИ	Острая кишечная инфекция
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ООИ	Особо опасные инфекции
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПТВ	Протромбиновое время
ПЗМП	Первичное звено медицинской помощи
ПОН	Полиорганная недостаточность
ПСМП	Первичная медико-санитарная помощь
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразно-цепная реакция
РК	Республика Казахстан
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СЗП	Свежезамороженная плазма
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СП	Скорая помощь
Т	Температура тела
ТО	Туркестанская область
Тр	Тромбоциты
УЗИ	Ультразвуковое исследование

Фг	Фибриноген
ЦВД	Центральное венозное давление
ЦНИИ Эпидемиологии	Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора
ЦНС	Центральная нервная система
ЦРБ	Центральная районная больница
ЧДД	Частота дыхательных движений в 1 минуту
ЧСС	Частота сердечных сокращений в 1 минуту
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭП	Экстенсивные показатели
ЭМ	Эритроцитарная масса
CDC	Центр по контролю за заболеваниями США
CEA	Cost-effectiveness analysis — анализ затраты– эффективность
COI	Cost of illnesses — полная стоимость болезни
COVID-19	Коронавирусная болезнь 2019 года
DC	Direct costs — Прямые затраты
HELLP-синдром	Haemolysis (H), elevated liver enzymes (EL) low platelets (LP) — Гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения
IC	Indirect costs — Непрямые затраты
ICTV	Международный комитет по таксономии вирусов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуова, Г. Н. Современное состояние заболеваемости Конго-Крымской геморрагической лихорадкой и другими зоонозными инфекциями в Южно-Казахстанской области / Г. Н. Абуова // Дезинфекция. Антисептика. — 2012. — № 4. — С. 50–54.
2. Состояние проблемы диагностики и лечения Конго-Крымской геморрагической лихорадки в Южном Казахстане: достижения и перспективы / Г. Н. Абуова, Е. А. Акимжанова, Ж. Т. Жайыкбаева [и др.] // Сборник материалов V Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 2016. — С. 6–7.
3. Абуова, Г. Н. Сравнительные аспекты лабораторных данных при COVID-19 и ККГЛ / Г. Н. Абуова, Ф. А. Бердалиева, К. С. Казбекова, Д. С. Алиев // Журнал Инфектологии. Материалы VII внеочередного онлайн конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. — Санкт-Петербург. — 2021. — Т. 13, № 2. — С. 18.
4. Эпизоотологическая ситуация по Конго-Крымской геморрагической лихорадке в Туркестанской области / Г. Н. Абуова, М. В. Кулемин, Р. Сайлаубекулы [и др.] // Наука и здравоохранение. — 2018. — № 6. — С. 38–39.
5. Прогнозирование исхода Крымской геморрагической лихорадки / Г. Н. Абуова, Н. Ю. Пшеничная, Ф. А. Бердалиева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — Т. 4, № 9. — С. 28–34.
6. Крымская геморрагическая лихорадка у пациента с COVID-19: клинический случай / Г. Н. Абуова, Н. Ю. Пшеничная, Ф. А. Бердалиева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2022. — Т. 12, № 4. — С. 68–71. — DOI: 10.18565/epidem.2022.12.4.68-71
7. Агеев, А. И. Большой атлас Казахстана / А. И. Агеев [и др.]. — Москва : ИПЦ «Дизайн. Информация. Картография», 2010. — 880 с.

8. Амбалов, Ю. М. Применение методов математического моделирования в фармакоэкономическом анализе терапии рожи нижних конечностей / Ю. М. Амбалов, Н. Ю. Пшеничная, А. П. Коваленко // Успехи современного естествознания. — 2005. — № 10. — С. 32.

9. Беляков, В. Д. Эпидемиологический надзор — основа современной организации противоэпидемической работы / В. Д. Беляков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1986. — № 5. — С. 53–58.

10. Беляков, В. Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников. АМН СССР. — Ленинград : Медицина, 1981. — 304 с.

11. Современные аспекты патогенеза ККГЛ / Ф. А. Бердалиева, Г. Н. Абуова, В. Д. Беляков [и др.] // Вестник КазНМУ. — 2021. — № 3. — С. 228–231.

12. Брико, Н. И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней : Руководство / Н. И. Брико, Г. Г. Онищенко, В. И. Покровский. Т. 1. — Москва : Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2019. — 880 с. : ил.

13. Современное состояние природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации / Н. Ф. Василенко, Е. А. Манин, О. В. Малецкая [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2019. — № 4. — С. 46–52.

14. Василькова, В. В. Критерии дифференциальной диагностики Крымской геморрагической лихорадки и лептоспироза на территории Астраханской области / В. В. Василькова, Х. М. Галимзянов, И. В. Черенов // Инфекционные болезни : Новости. Мнения. Обучение. — 2014. — Т. 9, № 4 — С. 30–34.

15. Википедия: Шымкент. — URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%8B%D0%BC%D0%BA%D0%B5%D0%BD%D1%82ru.wikipedia.org> (дата обращения: 16.06.2023).

16. Добрица, П. Г. Эпидемиология и профилактика геморрагической лихорадки в Чимкентской области Южно-Казахстанского края. Эндемические вирусные инфекции. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Крымская геморрагическая лихорадка, Омская геморрагическая лихорадка, астраханский вирус из клеща *Nyalomma Pl. Plumbeum*. / П. Г. Добрица ; под ред. М. П. Чумакова. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук СССР. — Медицина, 1965. — Т. VII. — С. 262–270.

17. Егембердиева, Р. А. Описание подтвержденного и вероятных случаев Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Туркестанском районе Южно-Казахстанской области в 2007 году / Р. А. Егембердиева, М. Б. Шерметова // Байкальский медицинский журнал. — 2008. — Т. 8, № 7. — С. 131–133.

18. Ермакова, Л. А. Оценка эффективности многократного копрологического исследования для диагностики лямблиоза / Л. А. Ермакова и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2007. — № 4. — С. 32–34.

19. Ермакова, Л. А. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа при ларвальных гельминтозах (трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз) / Л. А. Ермакова, Т. И. Твердохлебова, Н. Ю. Пшеничная // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — №. 3. — С. 59–63.

20. Дифференциация территории по степени риска заражения Крым-Конго геморрагической лихорадки. Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане / О. У. Есходжаев, Т. И. Нурмаханов, А. Н. Вилкова [и др.]. — Алматы. — 2019. — Вып. 1 (38). — С. 63–69.

21. Каримов, С. К. Экологические и эпидемиологические аспекты Крымской-Конго геморрагической лихорадки / С. К. Каримов, Е. Е. Дурумбетов, С. В. Казаков. — Алматы : НЦ ПФЗОЖ, 2003. — с. 168.

22. Клинический протокол диагностики и лечения. Конго-Крымская лихорадка : утв. Министерством здравоохранения и социального развития

Республики Казахстан 12.12.2014 № 9. — Астана, 2014. — 22 с. (на русском языке).

23. Актуальные вопросы эпиднадзора за Крымской геморрагической лихорадкой / А. Н. Куличенко, О. В. Малецкая, А. Д. Антоненко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — № 6. — С. 123–130.

24. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты / А. Н. Куличенко, О. В. Малецкая, Н. Ф. Василенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № 3. — С. 42–53.

25. О проблемах профилактики зоонозного кожного лейшманиоза (ЗКЛ) в Республике Казахстан / В. Г. Мека-Меченко, З. З. Саякова, А. Б. Есжанов [и др.] // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане (Алматы). — 2019. — Т. 37, № 1. — С. 29–34.

26. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и профилактики Конго-Крымской геморрагической лихорадки среди населения Республики Казахстан : утв. приказом Министерства национальной экономики Республики Казахстан от 23.06.2015 № 144. — Астана, 2015. — 28 с.

27. Мусаев, К. И. Об эпидемиологической ситуации по Конго-Крымской геморрагической лихорадке в Южно-Казахстанской области / К. И. Мусаев // Наука о жизни и здоровье. — 2011. — № 2. — С. 9–10.

28. Результаты исследования распространенности вируса Крым-Конго геморрагической лихорадки в Южно-Казахстанской области / Т. И. Нурмаханов, Е. Б. Сансызбаев, А. Б. Даниярова [и др.] // Вестник КазНМУ. — 2017. — № 2.

29. Эпидемиологическая ситуация по некоторым опасным инфекционным заболеваниям на территории Республики Казахстан / Т. И. Нурмаханов, Т. К. Ерубасев, Г. Г. Ковалева [и др.] // Национальные приоритеты России. — 2021. — № 3 — С. 42.

30. Генетические варианты вируса Крым-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующие на территории Южно-Казахстанской области / Т. И. Нурмаханов, Е. Б. Сансызбаев, О. У. Есходжаев [и др.] // Медицина (Алматы). — 2018. — Т. 195, № 9 — С. 54–60.

31. Онищенко, Г. Г. Крымская геморрагическая лихорадка / Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 312 с.

32. Официальный сайт Туркестанской области. — URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/ontustik?lang=ru> (дата обращения 12.06.2025). — Текст : электронный.

33. Пшеничная, Н. Ю. Роза: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2005. — 38 с.

34. «Маски» Крымской геморрагической лихорадки в практике врача / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Ф. А. Бердалиева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2024. — Т. 2, № 14. — С. 87–93.

35. Раппопорт, Л. П. Природные очаги трансмиссивных болезней человека аридных областей Азиатской части СССР и их эволюция в антропогене на примере Южного Казахстана и Киргизии : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Чимкент, 1986. — 496 с.

36. Официальный сайт Министерства здравоохранения Республики Казахстан. — URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=ru> (дата обращения 12.06.2025). — Текст : электронный.

37. Официальный сайт Национального центра общественного здравоохранения Республики Казахстан. — URL: <https://hls.kz/ru/bs-front-page> (дата обращения 12.06.2025). — Текст : электронный.

38. Санникова, И. В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2009. — 150 с.

39. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: особенности течения тяжелых форм и предикторы летальности / И. В.

Санникова, А. Д. Пасечников, В. В. Малеев, Ю. В. Первушин // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 4, № 5. — С. 25–28.

40. Сафронов, В. А. Информационные технологии в эпидемиологическом надзоре за природно-очаговыми инфекционными болезнями (на примере Астраханской области) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2011. — 24 с.

41. Сержанов, М. О. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка: случаи из практики / М.О. Сержанов // Вестник КазНМУ. — 2014. — № 1. — С. 32–36.

42. Симонова, Е. Г. Концепция управления эпидемическим процессом — от теории к практике / Е. Г. Симонова // Медицинский альманах. — 2012. — № 3. — С. 43–46.

43. Симонова, Е. Г. Теоретические и методологические аспекты управления: старые проблемы и новые горизонты отечественной эпидемиологии / Е.Г. Симонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 1. — С. 4–8.

44. Суладзе, А. Г. Клинико-экономический анализ и лечение острых кишечных инфекций : дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 150 с.

45. Исследование крымской геморрагической лихорадки в Чимкентской области Казахской ССР. Сообщение 1 / Ж. Т. Темирбеков, П. Г. Добрица, В. М. Коттарук [и др.] // Эпидемиологическая характеристика. Труды ИПВЭ АМН СССР. — Москва, 1971. — Т. 19. — С. 160–166.

46. Исторические сведения о заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой в странах Европы, Африки и Азии в период 22 эпизоотология 1944–2022 годы / З. С. Турлиев, Т. К. Ерубаяев, С. В. Казаков [и др.] // Особо опасные инфекции и биологическая безопасность. — Алматы, 2023. — Вып. 5. — Эпидемиология. — С. 22. — ISSN 2789-4991, ISSN 2958-9002.

47. Турлиев, З. С. Эпидемиологическая ситуация в Республике Казахстан по Конго-Крымской геморрагической лихорадке / З. С. Турлиев, Г. М. Усатаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2019. — Вып. 2. — С. 20–23.

48. Сравнительная клиническая характеристика Астраханской пятнистой и Крымской геморрагической лихорадок в Астраханской области / С. В. Углева, В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2022. — № 2. — С. 42–49.

49. Уймаутов, М. У. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка / М. У. Уймаутов [и др.] // Молодёжь и медицинская наука: сборник статей научно-практической конференции молодых учёных и студентов. — 2010. — С. 204.

50. Черкасский, Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б. Л. Черкасский. — Москва : Медицина, 2001. — 506 с.

51. Черкасский, Б. Л. Современные представления о системе управления эпидемическим процессом / Б. Л. Черкасский, Е. Г. Симонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 5. — С. 4–7, 14.

52. Щелканов, М. Ю. Выявление циркуляции вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в предгорных степях Северного Кавказа / М. Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 5. — С. 9–15.

53. Seroepidemiological and molecular investigations of infections with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan / K. Abdiyeva, N. Turebekov, A. Dmitrovsky [et al.] // Int J Infect Dis. — 2019. — Vol. 78, No. 1. — P. 121–127.

54. Genotypes of the Congo-Crimean Hemorrhagic Fever Virus Occurring in the Turkestan Region / G. Abuova, N. Pshenichnaya, L. Karan [et al.] // Archives of Clinical Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 17, No. 6. — P. 126–129. — DOI: 10.5812/archcid-129126

55. Congo-Crimean hemorrhagic fever in the South Kazakhstan region / G. N. Abuova, N. Yu. Pshenichnaya, Sh. B. Bostanov [et al.] // Bulletin of the Kazakh National Medical University. — 2011. — No. 1. — P. 6–10.

56. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses / M. J. Adams, E. J. Lefkowitz, A. M. King [et al.] // Arch Virol. — 2017. — Vol. 162. — P. 2505–2538.

57. Akinci, E. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever / E. Akinci, H. Bodur, H. Leblebicioglu // Vector borne and zoonotic diseases. — 2013. — Vol. 13. — P. 429–437.

58. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever / E. Akinci, H. Bodur, M. Sunbul, H. Leblebicioglu // Antiviral Res. — 2016. — Vol. 132. — P. 233–243. — DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.06.011

59. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in the general population of Oman: results from four successive nationwide sero-epidemiological surveys / S. Al-Abri, A. Al-Wahaibi, H. Al-Kindi [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2021. — P. 112.

60. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions / S. S. Al-Abri, I. Al Abaidani, M. Fazlalipour [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2017. — No. 1. — P. 82–89.

61. Genetic analysis and epidemiology of Crimean Congo Hemorrhagic fever viruses in Baluchistan province of Pakistan / M. M. Alam, A. Khurshid, S. Sharif [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 13. — P. 201.

62. Albayrak, H. An antigenic investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) in hard ticks from provinces in northern Turkey / H. Albayrak, E. Ozan, M. Kurt // Tropical Animal Health and Production. — 2010. — Vol. 42. — P. 1323–1325.

63. Challenges in diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever: a case report on patient with self-referral / Z. K. Almayahi, H. Al Kindi, I. Al Jabri [et al.] // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. — 2022. — Vol. 30, No. 2. — Article e1108.

64. Andersen, L. K. Climate change and the epidemiology of selected tick-borne and mosquito-borne diseases: update from the International Society of Dermatology Climate Change Task Force / L. K. Andersen, M. D. P. Davis // *Int. J. Dermatol.* — 2017. — Vol. 56, No. 3. — P. 252–259. — DOI: 10.1111/ijd.13438.

65. Andersson, I. Type I interferon inhibits Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human target cells / I. Andersson, Å. Lundkvist, O. Haller, A. Mirazimi // *Journal of Medical Virology*. — 2006. — Vol. 78, No. 2. — P. 216–222.

66. Identification of the crucial parameters regarding the efficacy of ribavirin therapy in Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF) patients: a systematic review and meta-analysis / Z. Arab-Bafrani, A. Jabbari, M. Mostakhdem Hashemi [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 74, No. 12. — P. 3432–3439.

67. Arslan, S. Relationship between NF- κ B1 and NF- κ BIA genetic polymorphisms and Crimean-Congo hemorrhagic fever / S. Arslan, A. Engin // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 44, No. 2. — P. 138–143.

68. Ascioğlu, S. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis / S. Ascioğlu, H. Leblebicioğlu, H. Vahaboglu, K. A. Chan // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 1215–1222.

69. A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever / M. Bakir, A. Engin, M. G. Gozel Elaldi N. [et al.] // *Journal of Vector Borne Diseases*. — 2012. — Vol. 49, No. 2. — P. 105–110.

70. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) / M. Bakır, M. G. Gozel, I. Köksal Aşık Z. [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 34, No. 2. — P. 325–330.

71. Evaluation of first rapid diagnostic kit for anti-Crimean-Congo hemorrhagic fever virus IgM antibody using clinical samples from Iran / V. Baniasadi, M. H. Pouriayevali, T. Jalali [et al.] // *Journal of Virological Methods*. — 2019. — Vol. 265. — P. 49–52.

72. Barut, S. Investigation of the relation between thrombocyte counts and serum transaminases in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever / S. Barut, Ü. Gemici, O. Demir, F. Güneş // *Turkish Journal of Biochemistry*. — 2017. — Vol. 42, No. 3. — P. 365–368.

73. Worldwide epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in humans, ticks and other animal species, a systematic review and meta-analysis / J. T. Belobo, S. Kenmoe, C. Kengne-Nde [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2021. — Vol. 15, No. 4. — P. e0009299.

74. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model / D. A. Bente, J. B. Alimonti, W. J. Shieh [et al.] // *Journal of Virology*. — 2010. — Vol. 84, No. 21.

75. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity / D. A. Bente, N. L. Forrester, D. M. Watts [et al.] // *Antiviral Research*. — 2013. — Vol. 100. — P. 159–189.

76. Systematic review on Crimean-Congo hemorrhagic fever enzootic cycle and factors favoring virus transmission: special focus on France, an apparently free-

disease area in Europe / C. Bernard, P. Holzmuller, M. T. Bah [et al.] // *Frontiers in Veterinary Science*. — 2022. — Vol. 9. — Article 932304.

77. Detection of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma marginatum* ticks, southern France, May 2022 and April 2023 / C. Bernard, C. J. Kukla, I. Rakotoarivony [et al.] // *Eurosurveillance*. — 2024. — Vol. 29, No. 6. — Article 2400023.

78. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins / A. Bertolotti-Ciarlet, J. Smith, K. Strecker [et al.] // *Journal of Virology*. — 2005. — Vol. 79. — P. 6152–6161.

79. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis / F. J. Burt, R. Swanepoel, W. J. Shieh [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. — 1997. — Vol. 121. — P. 839–846.

80. Butenko, A. M. Isolation and investigation of Astrakhan strain ('Drozdov') of Crimean hemorrhagic fever virus and data on serodiagnosis of this infection / A. M. Butenko, M. P. Chumakov, V. N. Rubin, D. N. Stolbov // *Naval Medical Research Unit No 3 FPO New York 09527*. — 1968.

81. Casals, J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus / J. Casals // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. — 1969. — Vol. 131, No. 1. — P. 233–236.

82. An overview of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran / S. Chinikar, S. M. Ghiasi, A. Ghalyanchi-Langeroudi [et al.] // *Iranian Journal of Microbiology*. — 2009. — T. 1, No. 1. — P. 7–12.

83. Chumakov, M. P. New viral tick disease — hemorrhagic fever in the Crimea (acute infectious capillary-toxicosis) : Crimean hemorrhagic fever (acute

infectious capillary-toxicosis) / M. P. Chumakov // The Publishing of the Otdel'noy Primorskoy Armii, 1945. — P. 13–43.

84. New data on the viral agent of Crimean hemorrhagic fever / M. P. Chumakov, A. M. Butenko, N. V. Shalunova [et al.] // *Voprosy virusologii*. — 1968. — Vol. 13, No. 3. — P. 377.

85. Chumakov, M. P. Relationship between strains of Crimean haemorrhagic fever and Congo viruses / M. P. Chumakov, S. E. Smirnova, E. A. Tkachenko // *Acta virologica*. — 1970. — Vol. 14, No. 1. — P. 82–85.

86. Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009 / N. G. Conger, K. M. Paolino, E. C. Osborn [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 21. — P. 23–31.

87. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality / B. Dokuzoguz, A. K. Celikbas, Ş.E. Gök [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2013. — Vol. 57, No. 9. — P. 1270–1274.

88. Donets, M. A. Physicochemical characteristics, morphology and morphogenesis of virions of the causative agent of Crimean hemorrhagic fever / M. A. Donets, M. P. Chumakov, M. B. Korolev, S. G. Rubin // *Intervirology*. — 1977. — Vol. 5, No. 8. — P. 294–308.

89. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union / S. Dreshaj, S. Ahmeti, N. Ramadani [et al.] // *Travel Medicine and Infectious Disease*. — 2016. — Vol. 14. — P. 81–91. — DOI: 10.1016/j.tmaid.2016.03.012

90. The relationship between Crimean-Congo hemorrhagic fever and climate: does climate affect the number of patients / F. Duygu, T. Sari, T. Kaya [et al.] // *Acta Clinica Croatica*. — 2018. — Vol. 57, No. 3. — P. 443–448.

91. Viral metagenomics, genetic and evolutionary characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus in humans, Kosovo / P. Emmerich, X. Jakupi, R. von Possel [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2018. — Vol. 65. — P. 6–11.
92. Erduran, E. The treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, and fresh frozen plasma / E. Erduran, A. Bahadir, N. Palanci, Y. Gedik // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. — 2013. — Vol. 35, No. 1. — P. 19–24.
93. Ergonul, O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever / O. Ergonul // *Antiviral Research*. — 2008. — Vol. 78. — P. 125–131.
94. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever / O. Ergonul, A. Celikbas, U. Yildirim [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2010. — Vol. 16. — P. 647–650.
95. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever / O. Ergonul, S. Tuncbilek, N. Baykam [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2006. — Vol. 193. — P. 941–944.
96. Ergonul, O. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries / O. Ergonul // *Current Opinion in Virology*. — 2012. — Vol. 2, Iss. 2. — P. 215–220.
97. Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers / Ö. Ergönül, Ş. Keske, M. G. Çeldir [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2018. — Vol. 24, No. 9. — P. 1642.
98. Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic

areas / H. J. Esser, R. Mögling, N. B. Cleton [et al.] // *Parasites & Vectors*. — 2019. — Vol. 12. — P. 265. — DOI: 10.1186/s13071-019-3515-7

99. Unraveling the ecological complexities of tick-associated Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission: a gap analysis for the Western Palearctic / A. Estrada-Peña, L. Jameson, J. Medlock [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. — 2012. — Vol. 12. — P. 743–752.

100. Factors driving the circulation and possible expansion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western Palearctic / A. Estrada-Peña, F. Ruiz-Fons, P. Acevedo [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2013. — Vol. 114. — P. 278–286.

101. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Beyond Ribavirin: A Systematic Review / S. P. Fabara, R. Tirupathi, J. F. Ortiz [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 439. — Oxford University Press.

102. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Kosovo / L. Fajs, X. Jakupi, S. Ahmeti [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2014. — Jan 9. — Vol. 8, No. 1. — e2647.

103. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus Asia 2 genotype in Qeshm Island, southern Iran: A case report / M. Fazlalipour, V. Baniasadi, M. H. Pouriayevali [et al.] // *Journal of Vector Borne Diseases*. — 2019. — Vol. 56, No. 3. — P. 276–279.

104. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Central, Eastern, and South-eastern Asia / M. Fereidouni, D. A. Apanaskevich, D. B. Pecor [et al.] // *Virologica Sinica*. — 2023. — Vol. 38, No. 2. — P. 171–183.

105. Combination of RT-PCR and proteomics for the identification of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks / I. G. Fernández de Mera, I.

Chaligiannis, A. Hernández-Jarguín [et al.] // *Heliyon*. — 2017. — Vol. 3, No. 7. — e00353.

106. Fillâtre, P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update / P. Fillâtre, M. Revest, P. Tattevin // *Médecine et Maladies Infectieuses*. — 2019. — Vol. 49, No. 8. — P. 574–585.

107. Infection prevention and control practice for CCHF: a multi-center survey / T. E. Fletcher, G. Abuova, S. Ahmeti [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, No. 9. — P. e0182315.

108. Impact of climate change on risk of incursion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in livestock in Europe through migratory birds / P. Gale, B. Stephenson, A. Brouwer [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2012. — Vol. 112. — P. 246–257.

109. Gayretli Aydin, Z. G. The first pediatric case of hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange accompanying ribavirin and intravenous immunoglobulin / Z. G. Gayretli Aydin, O. Yesilbas, G. P. Reis, B. Guven // *Journal of Clinical Apheresis*. — 2021.

110. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection / J. W. Golden, C. J. Shoemaker, M. E. Lindquist [et al.] // *Science Advances*. — 2019. — Vol. 5, No. 7. — P. eaaw9535.

111. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / M. G. Gozel, I. Dokmetas, A. Y. Oztop [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2013. — Vol. 17, No. 11. — P. e1046–e1050.

112. Re-emergence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Central Africa / G. Grard, J. F. Drexler, J. Fair [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2011. — Vol. 10, No. 5. — P. e1350.

113. Increase in reported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases — country of Georgia / A. L. Greiner, N. Mamuchishvili, S. J. Salyer [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* — 2015. — Vol. 64, No. 8. — P. 228.

114. Health-related quality of life and the prevalence of post-traumatic stress disorder among Crimean-Congo hemorrhagic fever survivors / S. Gul, E. U. Gul, M. Yesilyurt [et al.] // *Japanese Journal of Infectious Diseases.* — 2012. — Vol. 65. — P. 392–395.

115. A new strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from Xinjiang, China / R. Guo, S. Shen, Y. Zhang [et al.] // *Virologica Sinica.* — 2017. — Vol. 1, No. 2. — P. 80–88.

116. Unraveling the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever: a novel approach via non-targeted metabolomics by NMR spectroscopy / O. Göcenler, K. Kahraman, D. Yapar [et al.] // *bioRxiv.* — 2023. — DOI: 10.1101/2023.08.16.23294178

117. Crimean-Congo hemorrhagic fever from the immunopathogenesis, clinical, diagnostic, and therapeutic perspective: a scoping review / M. A. Hamidinejad, H. E. Ghaleh, M. Farzanehpour [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* — 2021. — Vol. 14, No. 6. — P. 254–265.

118. Harris, I. Version 4 of the CRU TS monthly high-resolution gridded multivariate climate dataset / I. Harris, T. J. Osborn, P. Jones, D. Lister // *Sci Data.* — 2020. — Vol. 7, No. 1. — P. 109.

119. Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques / D. W. Hawman, E. Haddock, K. Meade-White [et al.] // *Antiviral Research*. — 2020. — Vol. 181. — P. 104858.

120. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice / D. W. Hawman, E. Haddock, K. Meade-White [et al.] // *Antiviral Research*. — 2018. — Vol. 157. — P. 18–26.

121. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination / T. Hemachudha, D. E. Griffin, J. J. Giffels [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 1987. — Vol. 316, No. 7. — P. 369–374.

122. Globale Erwärmung: Wegbereiter für tropische Infektionskrankheiten in Deutschland? [Global warming: trailblazer for tropical infections in Germany] / C. J. Hemmer, S. Frimmel, R. Kinzelbach [et al.] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. — 2007. — Vol. 132, No. 48. — P. 2583–2589.

123. Hoogstraal, H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa / H. Hoogstraal // *Journal of Medical Entomology*. — 1979. — Vol. 15, No. 4. — P. 307–417.

124. IMAI district clinician manual: hospital care adolescents and adults: guidelines for the management of illnesses with limited resources // World Health Organization. — 2011. — URL: https://www.who.int/influenza/patient_care/DCM_Volume1.pdf (дата обращения: 28.05.2025).

125. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Stavropol region in 2011 / L. N. Iashina, B. S. Malyshev, N. A. Netesova [et al.] // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. — 2014. — No. 4. — P. 25–29. — PMID: 25845138.

126. Ribavirin for treating Crimean-Congo haemorrhagic fever / S. Johnson, N. Henschke, N. Maayan [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2018. — Vol. 6, No. 6. — CD012713.

127. Kocaman, I. Tokat Sivas ve Yozgat illerinde gorulen Kirim Kongo Kanamali Atesi hastaligini yayilimi ve sicaklik degisikliginden etkilenisi / I. Kocaman, S. Akgunduz // *Dort Mevsim Meteoroloji Bulteni*. — 2006. — No. 2. — P. 37–40.

128. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey / I. Koksall, G. Yilmaz, F. Aksoy [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. — 2005. — Vol. 47. — P. 65–68.

129. Kouhpayeh, H. A. Systematic review of treatment strategies including future novel therapies in Crimean-Congo hemorrhagic fever / H. A. Kouhpayeh // *International Journal of Infection*. — 2021. — Vol. 2, No. 8.

130. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR / A. Kubar, M. Haciomeroglu, A. Ozkul [et al.] // *Japanese Journal of Infectious Diseases*. — 2011. — Vol. 64. — P. 439–443.

131. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions / A. Kubar, I. Saygun, A. Ozdemir [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. — 2005. — No. 2. — P. 40.

132. Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales / J. H. Kuhn, S. Adkins, B. R. Agwanda [et al.] // *Archives of Virology*. — 2021. — Vol. 166, No. 12. — P. 3513–3566.

133. A new genetic variant of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated in Crimea / A. N. Kulichenko, A. S. Volynkina, E. S. Kotenev [et al.] // *Molecular Genetics Microbiology and Virology*. — 2016. — Vol. 34, No. 2. — P. 76–80.

134. Kumar, S. MEGA3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment / S. Kumar, K. Tamura, M. Nei // *Briefings in Bioinformatics*. — 2004. — No. 5. — P. 150–163.

135. Leblebicioglu, H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia / H. Leblebicioglu // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2010. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 43.

136. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever / H. Leblebicioglu, H. Bodur, B. Dokuzoguz [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. — 2012. — No. 12. — P. 805–811.

137. Surgical site infection rates in 16 cities in Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) / H. Leblebicioglu, N. Erben, V. D. Rosenthal [et al.] // *American Journal of Infection Control*. — 2015. — Vol. 43, No. 1.

138. Leblebicioglu, H. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: current status and future challenges / H. Leblebicioglu, R. Ozaras, H. Irmak, I. Sencan // *Antiviral Research*. — 2016. — Vol. 126. — P. 21–34.

139. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002–2014: a multicentre retrospective cross-sectional study / H. Leblebicioglu, M. Sunbul, R. Guner [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2016. — Vol. 22, No. 4. — P. 387.e1.

140. Consensus report: preventive measures for Crimean-Congo hemorrhagic fever during Eid-al-Adha festival / H. Leblebicioglu, M. Sunbul, Z.A. Memish [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 38. — P. 9–15.

141. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever / H. Leblebicioglu, H. Bodur, B. Dokuzoguz [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. — 2012. — Vol. 12, No. 9. — P. 805–811.

142. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever / H. Leblebicioglu, H. Bodur, B. Dokuzoguz [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. — 2012. — Vol. 12, No. 9. — P. 805–811.

143. Letty, J. Lièvre France / J. Letty, A. Olivier, L. Tatin, O. Galaup // In: *Atlas des mammifères sauvages de France*. Vol. 2. — Paris: Publications scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle, 2021.

144. Phylogeography of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / A. N. Lukashev, A. S. Klimentov, S. E. Smirnova [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — No. 11. — P. e0166744.

145. Maltezou, H. C. Crimean–Congo hemorrhagic fever: Risk for emergence of new endemic foci in Europe / H. C. Maltezou, A. Papa // *Travel Medicine and Infectious Disease*. — 2010. — No. 8. — P. 139–143.

146. Mardani, M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran / M. Mardani, M. Keshtkar Jahromi, K. Holakouie Naieni, M. Zeinali // *Clinical Infectious Diseases*. — 2003. — Vol. 36, No. 12. — P. 1613–1618.

147. Mertens, M. The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health / M. Mertens, K. Schmidt, A. Ozkul, M. H. Groschup // *Antiviral Research*. — 2013. — Vol. 98. — P. 248–260.

148. New circulation of genotype V of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in humans from Spain / L. Monsalve Arteaga, J. L. Muñoz Bellido, A. I. Negrodo [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2021. — Vol. 2, No. 15. — P. e0009197.

149. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review / L. Monsalve-Arteaga, M. Alonso-Sardón, J. L. Muñoz Bellido [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2020. — Vol. 3, No. 14. — P. e0008094.

150. Detection of new Crimean-Congo haemorrhagic fever virus genotypes in ticks feeding on deer and wild boar, Spain / A. Moraga-Fernández, F. Ruiz-Fons, M. A. Habela [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases*. — 2020.

151. Murphy, H. South Central Asia / H. Murphy, P. Pandey, G. Abuova // *Infectious Diseases: A Geographic Guide*. 2nd ed. Ed. by E. Petersen, L. H. Chen, P. Schlagenhauf-Lawlor. — Chichester : John Wiley & Sons Ltd., 2017. — P. 185–202. — (Chapter 14).

152. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever / H. R. Naderi, M. R. Sarvghad, A. Bojdy [et al.] // *Epidemiology and Infection*. — 2011. — Vol. 139, No. 6. — P. 862–866.

153. Fatal case of Crimean-Congo hemorrhagic fever caused by reassortant virus, Spain, 2018 / A. Negrodo, R. Sánchez-Arroyo, F. Díez-Fuertes [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 27, No. 4. — P. 1211–1215.

154. Autochthonous Crimean–Congo hemorrhagic fever in Spain / A. Negrodo, F. de la Calle-Prieto, E. Palencia-Herrejón [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — Vol. 377, No. 2. — P. 154–161.

155. Outcome of the entomological monitoring for Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western and southern regions of Kazakhstan in

2021–2022 / T. Nurmakhanov, N. Tukhanova, Z. Sayakova [et al.] // *Frontiers in Epidemiology*. — 2024. — No. 4. — P. 1310071.

156. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan (1948–2013) / T. Nurmakhanov, Y. Sansyzbaev, B. Atshaba [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 38. — P. 19–23.

157. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever / L. Oestereich, T. Rieger, M. Neumann [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2014. — Vol. 8, No. 5. — P. e2804.

158. Onder, E. Crimean-Congo hemorrhagic fever / E. Onder // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2006. — No. 6. — P. 203–214.

159. Ostfeld, R. S. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans / R. S. Ostfeld, J. L. Brunner // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. — 2015. — Vol. 370. — P. 1–11.

160. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey / A. Ozdarendeli, K. Aydin, S. Tonbak [et al.] // *Archives of Virology*. — 2008. — Vol. 153. — P. 37–44.

161. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever / A. Papa, A. Mirazimi, I. Koksal [et al.] // *Journal of clinical virology*. — 2015. — Vol. 64. — P. 137–143.

162. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece / A. Papa, H. C. Maltezou, S. Tsiodras [et al.] // *Eurosurveillance*. — 2008. — Vol. 13, No. 33. — P. 18952.

163. History and classification of Aigai virus (formerly Crimean–Congo haemorrhagic fever virus genotype VI) / A. Papa, M. Marklewitz, S.

Paraskevopoulou [et al.] // *Journal of General Virology*. — 2022. — Vol. 103, No. 4. — P. 001734.

164. Paragas, J. Simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / J. Paragas, C. A. Whitehouse, T. P. Endy, M.A. Bray // *Antiviral research*. — 2004. — Vol. 62. — P. 21–25.

165. Genetic variants of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus circulating in endemic areas of the southern Tajikistan in 2009 / I. D. Petrova, Iu. V. Kononova, E. V. Chausov [et al.] // *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. — 2013. — No. 3. — P. 29–36.

166. Pickin, M. J. Comparison of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Aigai virus in life cycle modeling systems reveals a difference in I protein activity / M. J. Pickin, S. Devignot, F. Weber, M. H. Groschup // *Journal of Virology*. — 2022. — Vol. 96, No. 13. — P. e00599-22.

167. Melnik, V. Crimean-Congo Hemorrhagic fever in former Soviet Union countries based on ProMED-RUS reports (2005-2015 years) / V. Melnik, N. A. Rakhmanova, N. Pshenichnaya, B. Aslanov // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2016. — Vol. 45. — P. 183.

168. ProMED-mail. Crimean-Congo hem. fever — Spain: (CL) autochthonous, 1st rep. — 2016, 01 Sept: 20160901.4458484.

169. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Modeling Based on Climate Variables in Iran, Iraq, Kazakhstan, Russia and Turkey (1999-2022) / N. Y. Pshenichnaya, M. Fereidouni, I. Lizinfeld [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2025. — Vol. 152. — P. 107538.

170. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey / N. Y. Pshenichnaya, H. Leblebicioglu, I. Bozkurt [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 58. — P. 58–64.

171. Pshenichnaya, N. Y. A comprehensive analysis of climate change impact on crimean-congo hemorrhagic fever spread (Russia, Kazakhstan, Turkey and Iran from 1999 to 2022) / N. Y. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, L. Parolina // *International*

Journal of Infectious Diseases. — 2025. — Vol. 152. — P. 107465. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107465

172. Pshenichnaya, N. Y. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster / N. Y. Pshenichnaya, S. A. Nenadskaya // IJID. — 2015. — Vol. 33. — P. 120–122.

173. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever / N. Y. Pshenichnaya, I. S. Sydenko, E. P. Klinovaya [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2016. — Vol. 45. — P. 109–111.

174. Ramírez de Arellano E. Phylogenetic Characterization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Spain / E. Ramírez de Arellano, L. Hernández, M. J. Goyanes [et al.] // Emerg Infect Dis. — 2017. Vol. 23, No. 12. — P. 2078–2080. DOI: 10.3201/eid2312.171002

175. Rea, L. M. Designing and conducting survey research: A comprehensive guide / L. M. Rea, R.A. Parker // John Wiley Sons. — 2014. — 364 p.

176. Roth, C. Application for Inclusion of Ribavirin in the WHO Model List of Essential Medicines / C. Roth, P. Formenty // World Health Organisation. — 2006.

177. Detection of African genotype in Hyalomma tick pools during Crimean Congo hemorrhagic fever outbreak. Rajasthan / R. R. Sahay, S. Dhandore, P. D. Yadav [et al.] // India, 2019. Virus Res. — 2020. — Vol. 286. — P. 198046.

178. Sequential determination of viral load, humoral responses and phylogenetic analysis in fatal and non-fatal cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients from Gujarat / R. R. Sahay, A. M. Shete, P. D. Yadav [et al.] // India, 2019. PLoS neglected tropical diseases. — 2021. — Vol. 15, No. 8. — P. e0009718.

179. Salehi, H. Comparative study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo hemorrhagic fever / H. Salehi, M. Salehi, N. Adibi // Journal of research in medical sciences. — 2013. — Vol. 18. — P. 497–500.

180. Say Coskun, U. S. Genotypic analysis of S segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Turkey / U. S. Say Coskun, Z. Asik // *Acta Microbiol Immunol Hung.* — 2019. — Vol. 66, No. 1. — P. 79–89.

181. Schnittler, H. J. Viral hemorrhagic fever--a vascular disease? Thrombosis and haemostasis / H. J. Schnittler, H. Feldmann // *Thromb Haemost.* — 2003. — Vol. 89. — P. 967–972.

182. Semenza, J. C. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective / J. C. Semenza, J. E. Suk // *FEMS Microbiol Lett.* — 2018. — Vol. 365, No. 2. — P. fnx244. DOI: 10.1093/femsle/fnx244. PMID: 29149298; PMCID: PMC5812531.

183. The emerging tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: A narrative review / E. Serretiello, R. Astorri, A. Chianese [et al.] // *Travel Medicine and Infectious Disease.* — 2020. — Vol. 37. — P. 101871.

184. Prevalence and phylogenetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from Punjab province of Pakistan / M. F. Shahid, T. Yaqub, M. Ali [et al.] // *Acta Trop.* — 2021. — Vol. 218. — P. 105892.

185. Shayan, S. Crimean-Congo hemorrhagic fever / S. Shayan, M. Bokaeian, M. R. Shahrivar, S. Chinikar // *Laboratory medicine.* — 2015. — Vol. 46, No. 3. — P. 180–189.

186. Molecular epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in India / P. Singh, M. Chhabra, P. Sharma [et al.] // *Epidemiol Infect.* — 2016. — Vol. 144, No. 16. — P. 3422–3425. DOI: 10.1017/S0950268816001886

187. Persistent Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in the testes and within granulomas of non-human primates with latent tuberculosis / D. R. Smith, C. J. Shoemaker, X. Zeng [et al.] // *PLoS pathogens.* — 2019. — Vol. 15, No. 9. — P. e1008050.

188. Soares-Weiser, K. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and meta-analysis / K. Soares-Weiser, S. Thomas, P. Garner // *BMC infectious diseases.* — 2010. — Vol. 10, No. 1. — P. 1–9.

189. Risk factors of severe disease and methods for clinical outcome prediction in patients with COVID-19 / S. V. Sokologorskiy, A. M. Ovechkin, I. V. Khapov [et al.] // *Gen. Reanimatol.* — 2022. — Vol. 18. — P. 31–8.b.

190. Detection and genotyping of the CCHF virus in tick populations in the Zhambyl region / K. Sh. Sultankulova, G. O. Mukhami, N. N. Chervyakova [et al.] // *Bulletin of the L. N. Gumilyov Eurasian National University. Bioscience Series.* — 2021. — Vol. 138. — P. 17–28. doi: 10.32523/2616-7034-2022-138-1-17-28

191. The prevalence and genetic variants of the CCHF Virus circulating among ticks in the southern regions of Kazakhstan / K. T. Sultankulova, G. O. Shynybekova, N. S. Kozhabergenov [et al.] // *Pathogens.* — 2022. — Vol. 11, No. 8. — P. 841.

192. Sutherst, R. W. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases / R. W. Sutherst // *Clin Microbiol Rev.* — 2004. — Vol. 17. — P. 136–173.

193. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever / R. Swanepoel, D. E. Gill, A. J. Shepherd [et al.] // *Rev. Infect. Dis.* — 1989. — No. 11, Suppl. 4. — P.794–800.

194. Tignor, G. H. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection / G. H. Tignor, C. A. Hanham // *Antiviral research.* — 1993. — Vol. 22. — P. 309–325.

195. Tipih, T. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: advances in vaccine development / T. Tipih, F.J. Burt // *BioResearch Open Access.* — 2020. — Vol. 1, No. 9. — P. 137–150.

196. Nosocomial infections caused by Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. / K. Tsergouli, T. Karampatakis, A.B. Haidich [et al.] // *Journal of Hospital Infection.* — 2020. — Vol. 105, No. 1. — P. 43–52.

197. Genetic diversity and phylogenetic analysis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever viruses circulating in Pakistan during 2019 / M. Umair, A. Khurshid, M. M. Alam [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2020. — Vol. 14, No. 6. — P. e0008238.

198. Vasilenko, S. Investigations on Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria II. Serological examinations of people and animals in endemic and nonendemic areas for CCHF / S. Vasilenko // *Epidemiol Microbiol Infect Dis.* — 1971. — No. 8. — P. 150–156.

199. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever / S. M. Vasilenko, T. L. Vasilev, L.G. Bozadjiev [et al.] // *Lancet Vol.* — 1990. — Vol. 335. — P. 791–792.

200. Watts, D. M. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin / D. M. Watts, M. A. Ussery, D. Nash, C J. Peters // *The American journal of tropical medicine and hygiene.* — 1989. — Vol. 41. — P. 581–585.

201. Convenient single-step, one tube purification of PCR products for direct sequencing / E. Werle, C. Schneider, M. Renner [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 1994. — Vol. 22. — P. 4354–4359.

202. Woodall, J. P. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part 2. Identification studies / J. P. Woodall, M. C. Williams, D. I. Simpson // *East African medical journal.* — 1967. — Vol. 44(2): 93–8.

203. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever. — URL: https://www.who.int/health-topics/crimean-congo-haemorrhagic-fever#tab=tab_1 (date of treatment: 14.11.2024). — Text : electronic.

204. World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker. — Geneva : WHO. — 2014.

205. World Health Organization. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the front-line health worker: interim emergency guidance-generic draft for West African adaptation 30 March 2014. // World Health Organization. — 2014.

206. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever. — 31 January 2013.

207. Genetic characterization and molecular clock analyses of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human and ticks in India, 2010-2011 / P. D. Yadav, S. S. Cherian, D. Zawar [et al.] // *Infect Genet Evol.* — 2013. — Vol. 14. — P. 223–231.
208. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Current Scenario in India / P. D. Yadav, C. G. Raut, D.Y. Patil [et al.] // *Proc Natl Acad Sci India. Sect B Biol Sci.* — 2014. — Vol. 84, No. 1. — P. 9–18.
209. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007 / G. R. Yilmaz, T. Buzgan, H. Irmak [et al.] // *IJID.* — 2009. — Vol. 13. — P. 380–386.
210. Isolation, Characterization, and Phylo-genetic Analysis of Two New Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from the Northern Region of Xinjiang Province, China / Y. Zhang, S. Shen, Y. Fang [et al.] // *Viol Sin.* — 2018. — Vol. 33, No. 1. — P. 74–86.
211. Complete genome sequences of two crimean-congo hemorrhagic Fe-ver viruses isolated in China / Z. Zhou, W. Meng, F. Deng [et al.] // *Genome Announc.* — 2013. — Vol. 1, No. 4. — P. e00571–13.
212. Molecular insights into Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / M. Zivcec, F. E. Scholte, C. F. Spiropoulou [et al.] // *Viruses.* — 2016. — No. 8. — P. 106.
213. Therapeutic management of Crimean-Congo haemorrhagic fever / de la F. Calle-Prieto, A. Martín-Quirós, E. Trigo [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* — 2018. — Vol. 36, No. 8. — P. 517–522. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.04.007
214. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever / M. A. Çevik, A. Erbay, H. Bodur [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2007. — Vol. 45, No. 7. — P. 96–100.