

На правах рукописи

АБУОВА ГУЛЬЖАН НАРКЕНОВНА

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

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Акционерном обществе «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

Научные консультанты:

Пшеничная Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор

Акимкин Василий Геннадьевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Куличенко Александр Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Попов Александр Федорович - доктор медицинских наук, профессор, профессор Департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Сарксян Денис Сосович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» октября 2025 года в ____ час. на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

Актуальность темы исследования

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) представляет собой острую природно-очаговую зоонозную вирусную инфекцию, характеризующуюся высокой лихорадкой, тяжёлым интоксикационным синдромом, выраженными геморрагическими проявлениями и высоким риском летального исхода [Онищенко Г.Г., 2018]. Возбудитель — вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ВККГЛ), относящийся к семейству *Nairoviridae*, роду *Orthonairovirus*. Инфекция распространена к югу от 50-й параллели северной широты - географической границы распространения клеща рода *Hyalomma*, основного резервуара и переносчика КГЛ [Sempler A. et al., 2024]. Передача вируса осуществляется через присасывание инфицированных клещей или контакт с биологическими жидкостями больных животных и человека.

В Республике Казахстан эндемичными по КГЛ являются южные области – Жамбыльская, Кызылординская, Туркестанская область (ТО) и город Шымкент, чему способствуют разнообразный ландшафт, климатические условия, а также активная циркуляция клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacenter dagestanicus* [Нурмаханов Т.И. и др., 2018; Турлиев З.С. и др., 2023]. С 2006 года отмечается расширение природных очагов КГЛ в южном направлении Туркестанской области, отличающейся наиболее высокими показателями заболеваемости КГЛ в Казахстане. За последние 15 лет в регионе зарегистрировано 110 случаев данного заболевания.

Основными факторами активизации очагов стало сокращение планомерных акарицидных мероприятий, наряду с ростом численности сельскохозяйственных животных и их неконтролируемой миграцией. Существенное влияние на неблагоприятную эпидемиологическую обстановку оказывает отсутствие системной борьбы с клещами и недостаточный уровень охраны труда работников животноводства. Ухудшение ситуации дополняется случаями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), ассоциированных с КГЛ, вызванных несоблюдением противоэпидемического режима [Мусаев К.И., 2011]. Это диктует необходимость проведения детального анализа проявлений эпидемического процесса КГЛ на юге Казахстана для последующей оптимизации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В Казахстане остаётся недостаточно изученным генотипический спектр ВККГЛ и особенности его циркуляции в природных очагах на юге Казахстана. Это определяет необходимость проведения молекулярно-генетического мониторинга за возбудителем, включая его филогенетическое типирование у пациентов в Туркестанской области и Шымкенте, что способствовало бы повышению качества эпидемиологического надзора за КГЛ [Нурмаханов Т.И. и др., 2018; Sultankulova K. T. et al., 2022].

Критически важным аспектом проблемы КГЛ остаётся поздняя или ошибочная диагностика, особенно в продромальном и предгеморрагическом периодах заболевания ввиду неспецифических ранних симптомов КГЛ, сходных с проявлениями других инфекционных и соматических заболеваний. При этом уровень летальности варьирует от 3% до 40% [Санникова И.В., 2007], а эффективность терапии напрямую зависит от своевременности диагностики и начала лечения.

Госпитализация больных КГЛ обычно осуществляется в медицинские учреждения районного уровня. При тяжелой форме заболевания, несущей в себе высокую вероятность летального исхода, повышаются риски и внутрибольничного инфицирования. Актуальной является разработка методики прогноза риска летального исхода, позволившая бы своевременно маршрутизировать пациента в медицинские учреждения регионального уровня, что способствовало бы снижению риска летального исхода и внутрибольничной передачи инфекции.

Отсутствуют и данные о фармакоэкономической эффективности различных схем терапии лечения КГЛ, что дало бы возможность выбрать из них наиболее оптимальные как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Экологические и социальные факторы, способствующие росту числа укусов клещей – переносчиков и резервуаров ВККГЛ, расширение освоения территорий, выявление новых очагов инфекции — всё это повышает значимость КГЛ как медико-социальной проблемы. В условиях сохраняющейся эпидемиологической напряжённости требуется системная организация профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения [Нурмаханов Т.И. и др., 2017].

Таким образом, разработка программы оптимизации эпидемиологического надзора, совершенствование диагностики и лечения КГЛ представляется неотъемлемой частью стратегии контроля за данной инфекцией.

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 возбудителей 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). Среднеголетний показатель 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 преобладающее 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 летального 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 органические 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» (СAB 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии в рамках НИР «Актуальные природно-очаговые инфекции в Казахстане» № 230475 от 20.05.2019. Клинико-эпидемиологический этап охватывает 2013–2023 гг. Исследование проводилось на базе Городской инфекционной больницы г. Шымкента и 16 инфекционных отделений ЦРБ Туркестанской области. Включены пациенты с вероятным и подтвержденным диагнозом КГЛ из стационаров ТО, Шымкента, а также Жамбылской и Кызылординской областей. Применены методы: клинический (включая лабораторный и инструментальный), эпидемиологический, энтомологический, иммунологический, молекулярно-биологический и статистический.

Дизайн исследования — смешанный: ретроспективный, проспективный, наблюдательный и экспериментальный, рандомизированный без плацебо-контроля (представлен на Рис.1). Характеристика материалов и методов исследования представлена в таблице 1.

Методы исследования

Клинические методы исследования. При постановке диагноза КГЛ применяли общепринятые клинические методы исследования (жалобы, сбор анамнеза, эпидемиологического анамнеза, объективное исследование статуса пациента), рутинные лабораторные показатели (общеклинический анализ крови, основные биохимические показатели крови). Для оценки гемостаза использовали подсчет количества тромбоцитов в крови и определение их агрегации с различными индукторами; время свертывания крови по Ли–Уайту, активированное частичное

тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрация фибриногена (Фг) и растворимых фибрин-мономерных комплексов. При необходимости проводили рентгенологическое исследование или КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости.



Рисунок 1. Дизайн исследования

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. В ходе исследования проводился анализ распределения случаев КГЛ по административным районам, полу, возрасту, профессиональной принадлежности больных и клиническим формам заболевания. Территории ТО были ранжированы по уровню заболеваемости на основании среднесезонных показателей. Оценка влияния климата на заболеваемость населения КГЛ проводилась с использованием данных портала The Climate Change Knowledge Portal (<https://climateknowledgeportal.worldbank.org/>).

Энтомологический метод. Сбор иксодовых клещей проводили с крупного рогатого скота (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). Численность клещей, собранных

в открытых станциях, определяли с учетом числа особей, снятых с флага на 1 км маршрута. 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. Определены индексы обилия, среднемноголетние показатели за анализируемый период для всех видов клещей, снятых с КРС (контрольные группы животных)

Молекулярно-биологический метод. Исследования клинического материала методом полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проводились в ПЦР-лаборатории, устройство и режим работы которой отвечают требованиям, изложенным в приказе Министра здравоохранения РК 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).

Секвенирование S- и M-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.

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.

Статистические методы. С учётом характера задач были использованы методы современной статистики: количественные переменные описывались с помощью средних значений (M), стандартных ошибок (m) и представлены в виде $M \pm m$; проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Пирсона и Колмогорова–Смирнова. Для сопоставления средних использовались t -критерий Стьюдента (для нормальных распределений) и критерий Вилкоксона (при отклонении от нормальности). При анализе более двух независимых групп применялся дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и однофакторный ANOVA. Корреляционная связь между показателями оценивалась с помощью коэффициентов r (Пирсона) и r_s (Спирмена). Для анализа таблиц сопряженности использовался χ^2 -критерий, а также критерий V Крамера, интерпретированный по шкале Rea & Parker. Для изучения зависимости между переменными применялась линейная регрессия (оценка трендов, R^2 , $p < 0,05$). Статистическая обработка проводилась в SPSS 23.0. Достоверность различий оценивалась при уровне значимости $p < 0,05$.

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 гг.	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 г.	Эпидемиологический, иммунологический
Характеристика клещей — основных переносчиков КГЛ и анализ их распространенности в ТО	Энтомологический	122 307 экземпляров клещей	2016–2019 гг.	Энтомологический
Определение генотипов вирусов КГЛ, циркулирующих в Южном Казахстане — ТО и г. Шымкенте	ПЦР полногеномное секвенирование	152 пробы крови 12 проб крови	2011–2023 гг. 2020–2021 гг.	Молекулярно-биологический
Оценка влияния климатических факторов на заболеваемость КГЛ	Данные о минимальных и максимальных среднегодовых температурах	22 формы отчетности гидрометеоцентра ТО; данные портала The Climate Change Knowledge Portal	1999–2021 гг.	Эпидемиологический, статистический (регрессионный анализ, 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 гг.	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 населения по профилактике КГЛ	Использование средств массовой информации	8544 выступлений и экземпляров наглядной агитации	2011–2023 гг.	Эпидемиологический
Оценка связи акарицидных обработок местности с заболеваемостью и вирусформностью клещей	Данные государственной санитарно-эпидемиологической службы региона	8 статистических форм	2016–2024 гг.	Эпидемиологический

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления эпидемического процесса КГЛ на территории Казахстана

На территории южных регионов Казахстана, включая Шымкент и ТО, существует природный очаг КГЛ, где основным переносчиком и резервуаром вируса служат иксодовые клещи рода *Hyalomma*. Ареал распространения ВККГЛ практически совпадает с ареалом обитания этих клещей. Природно-очаговая по КГЛ территория в Казахстане приурочена к степным, полупустынным ландшафтам. Внутригодовая динамика при КГЛ характеризуется весенне-летне-осенней сезонностью. Первые эпизоды заболевания регистрируются в марте. Последние случаи регистрируются в ноябре.

Заболеемость КГЛ совокупного населения Казахстана в период с 1980 по 2023 гг. варьировала от $0,010 \pm 0,002$ случая на 100 тыс. населения (1980 г.) до $0,5 \pm 0,2$ в 1989 г. (Рисунок 2).

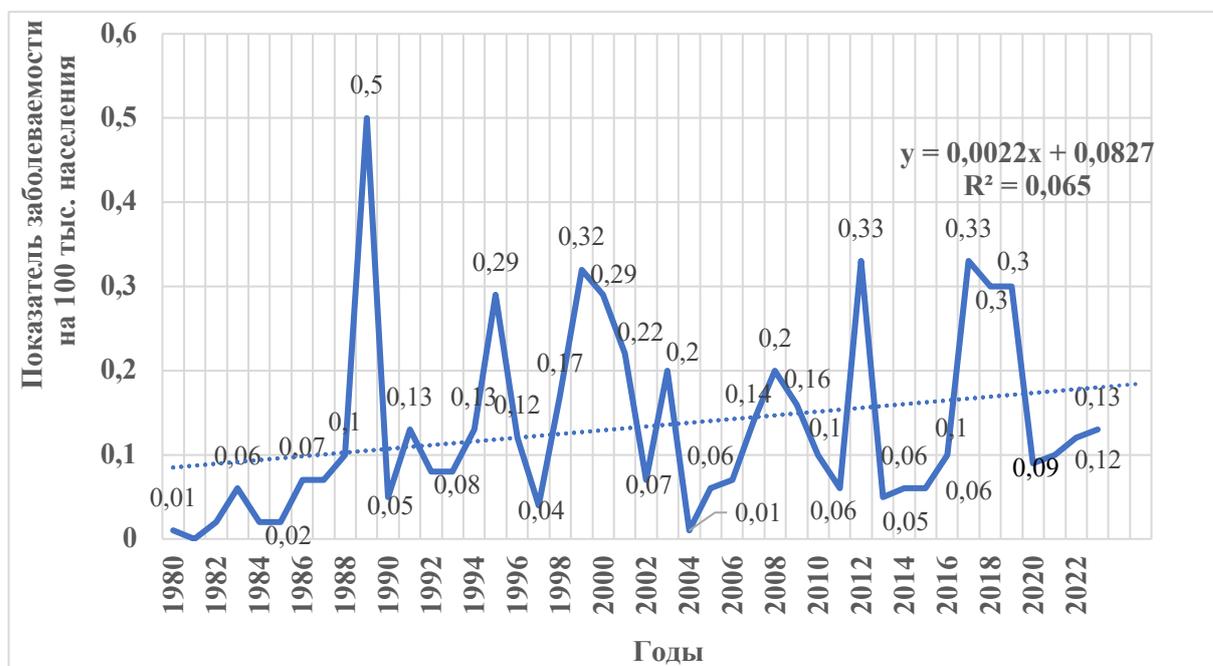


Рисунок 2. Заболеваемость КГЛ в Казахстане в 1980–2023 гг.

Среднегодовой 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. Среднемноголетний показатель заболеваемости КГЛ в ТО и Шымкенте за период с 2011 по 2023 гг. в 2,67 раза превышал заболеваемость в целом по Казахстану ($p < 0,01$). 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 активизацией сельскохозяйственных работ в природных очагах КГЛ.

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 отсутствия случаев в районах Тoleби, Тулкибас, Сузак 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. При увеличении индекса инфицированности клещей отмечался рост заболеваемости КГЛ. Корреляционная связь между заболеваемостью КГЛ и инфицированностью клещей за изучаемый период оказалась средней ($r = 0,42$), но статистически незначимой ($p = 0,12$) (Рисунок 3).

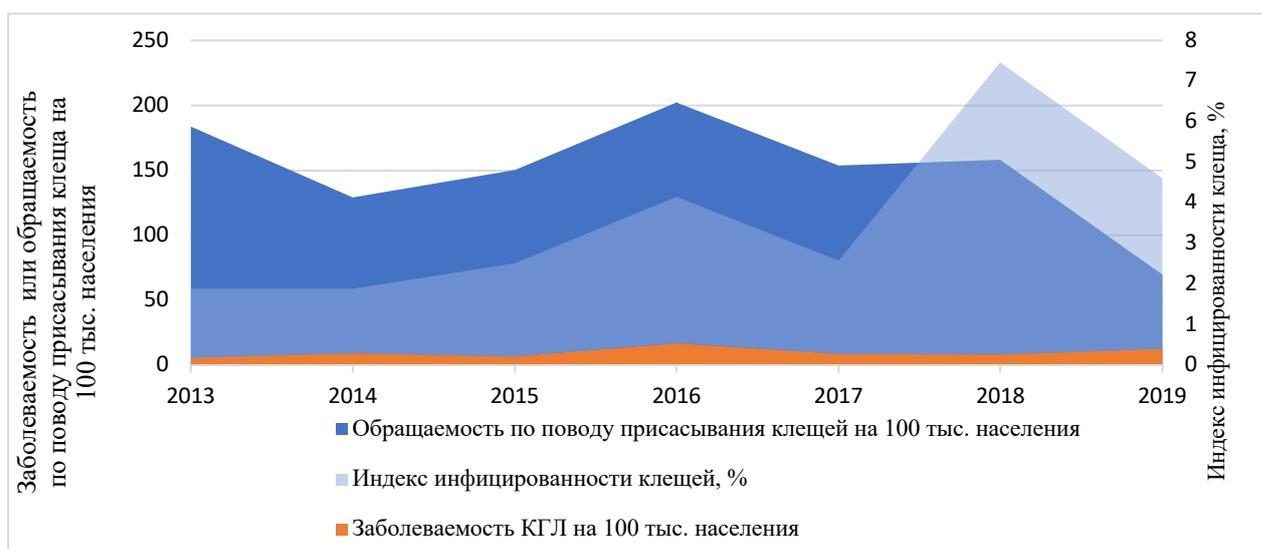


Рисунок 3. Многолетняя динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей (на 100 тыс. населения), заболеваемостью населения КГЛ (на 100 тыс. населения) и индекс инфицированности клещей

Анализ случаев заболевания КГЛ выявил различия в возрастных группах. 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 данных возрастных категорий с природными очагами КГЛ. 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%. Остальные факторы были менее значимыми (Рисунок 4).

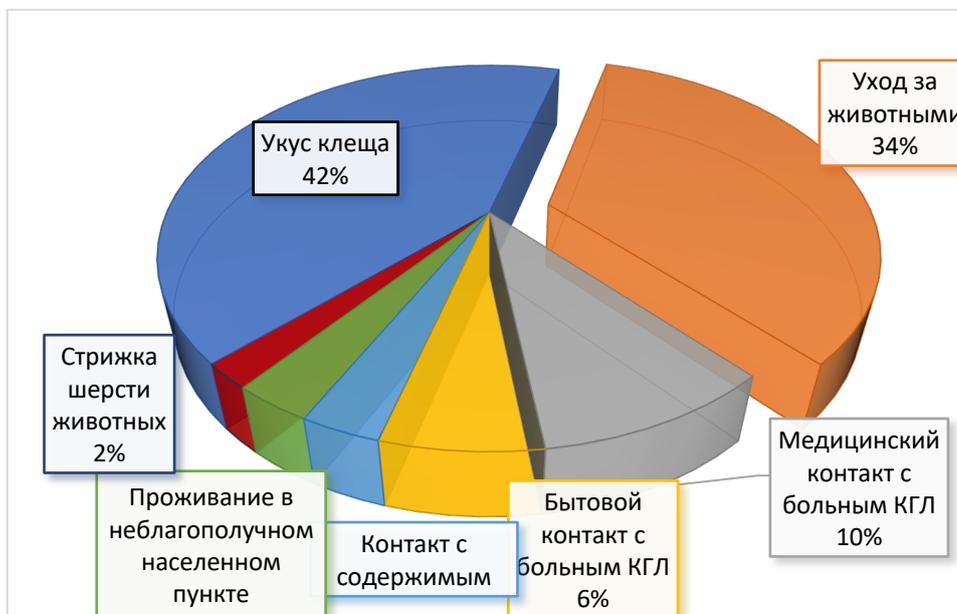


Рисунок 4. Факторы риска в эпидемиологическом анамнезе больных КГЛ (n=94) клещей на территории ТО и г. Шымкента

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. 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. 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» ($CP=5,0$; $p=0,001$), «уход за МРС» ($CP=3,8$; $p=0,002$), «уход за собаками» ($CP=4,0$; $p=0,001$) у пациентов с лабораторно подтвержденными случаями КГЛ и больными со сходной клинической симптоматикой, у которых КГЛ не была подтверждена лабораторно.

Нами был изучен уровень серопревалентности населения к ВККГЛ в отдельных районах ТО, отражающий латентную иммунизацию 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). 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.

При сравнении уровня серопревалентности в зависимости от возраста 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.

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% (Рисунок 5).

Также нами была оценена вирусоформность собранных клещей в различных районах ТО за 2019 г. Наиболее пораженными районами с удельным весом инфицированных клещей оказались Жетысайский, Келесский и Сарыагашский, 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. Сила связи между серопревалентностью и заболеваемостью КГЛ оказалась заметной отрицательной: в районах с более высоким удельным весом серопозитивных индивидуумов к ВККГЛ отмечается более низкая заболеваемость этой инфекцией ($r=-0,523$; $p=0,038$).

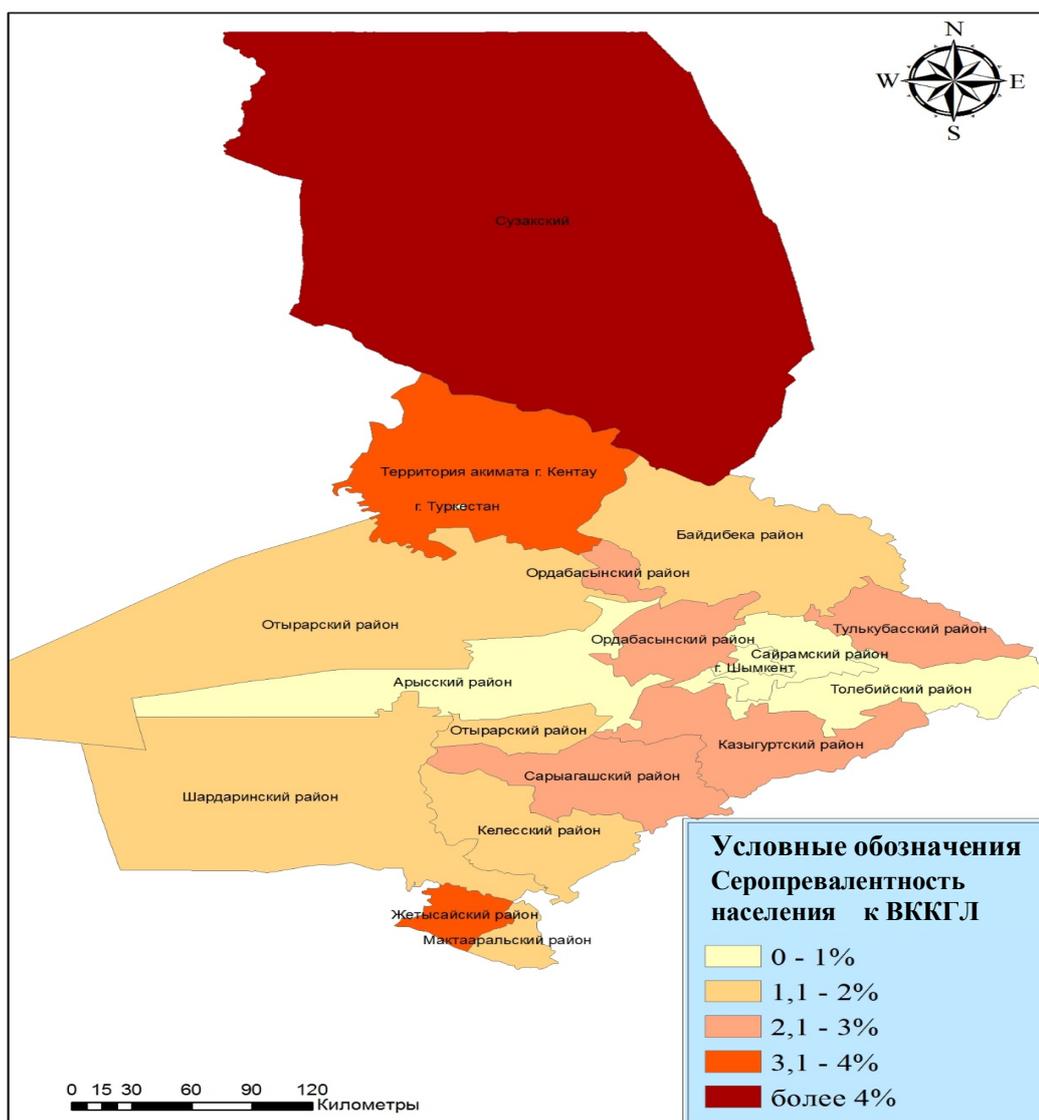


Рисунок 5. Серопревалентность населения ТО к ВККГЛ в 2019 г.

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 ($r=0,04$; $p=0,8$). 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.

Эпидемиологическая и энтомологическая характеристика природных очагов Крымской геморрагической лихорадки на эндемичных территориях Казахстана

В 2019 г. в ходе исследования была выполнена комплексная оценка распространения иксодовых клещей в ТО и Шымкенте, всего собрано 4902 клеща в 14 районах ТО. Из них 190 оказались положительными на наличие вируса КГЛ.

Количество положительных анализов/образцов составило 3,88% от общего числа исследованных клещей. На отдельных административных территориях ТО в 2011–2023 г. установлен самый высокий индекс инфицированности клещей в Шардаре 5,03%, низкий индекс инфицированности в Тулькубасе. 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 6). Среди инфицированных особей также преобладают клещи рода *Hyalomma*: *H. anatolicum* — 22,63% и *H. asiaticum* — 12,1%. Увеличение активности клещей влечет за собой рост заболеваемости КГЛ. Между этими параметрами

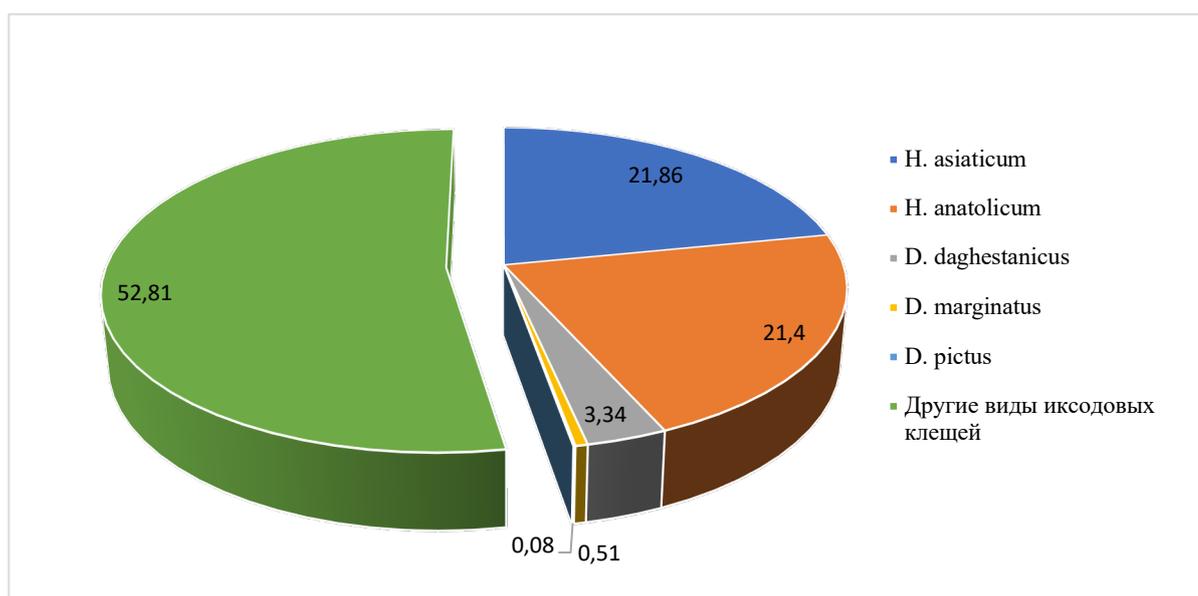


Рисунок 6. Удельный вес (%) видовой принадлежности иксодовых клещей в ТО и г. Шымкент

установлена умеренная прямая зависимость ($r_s=0,663$; $p<0,05$). Рост удельного веса положительных проб имеет сильную прямую связь с увеличением числа случаев КГЛ ($r_s=0,870$; $p<0,05$). 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 7).

Предположение, сделанное в нашем исследовании, о возможном воздействии климатических факторов на заболеваемость КГЛ в эндемичных регионах Республики

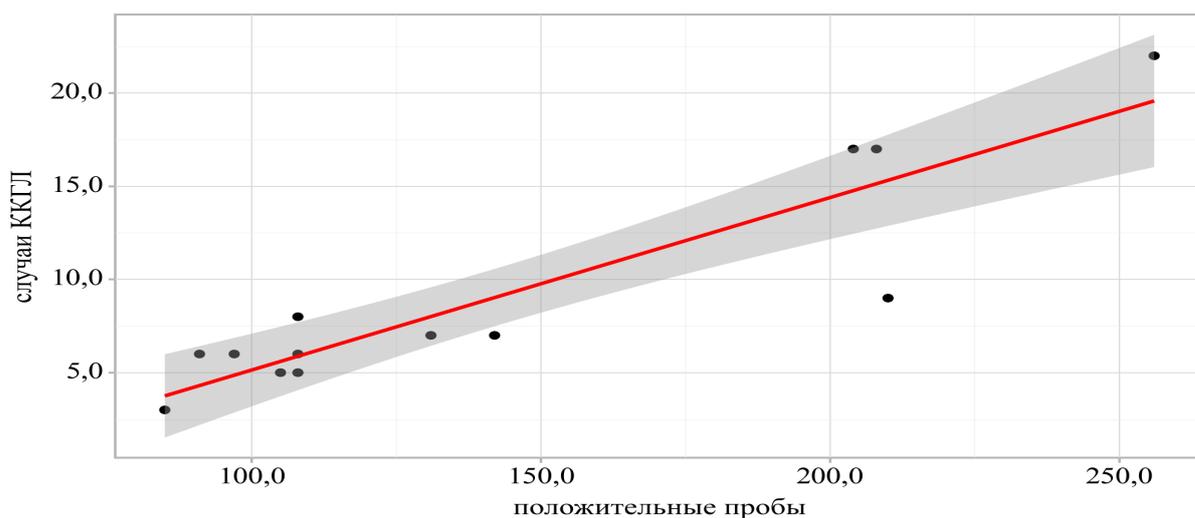


Рисунок 7. График регрессионной функции, характеризующий зависимость случаев КГЛ от количества положительных проб на вирусоформность

Казахстан, таких как ТО, Жамбылская и Кызылординская области, отчасти нашло свое подтверждение. Среди них можно выделить среднегодовую температуру, среднюю летнюю температуру и среднюю зимнюю температуру за период с 1999 по 2021 гг., 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). Значимой статистической связи между среднегодовым количеством выпавших осадков и случаями КГЛ не установлено ($r_s=0,219$; $p=0,070$). что подчеркивает необходимость учета комплекса факторов для полного понимания динамики эпидемического процесса КГЛ в эндемичных регионах.

Генотипы возбудителя Крымской геморрагической лихорадки, циркулирующие на территории Казахстана

Нами **впервые** были установлены генотипы вируса КГЛ, циркулирующих в Южном Казахстане, — ТО и городе Шымкенте. В 10 образцах сыворотки концентрация 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 КГЛ из базы данных GenBank показал, что изоляты из Казахстана принадлежат к генетическим группам Азия-1 (1 образец) – 20% всех исследуемых проб и Азия-2 (4 образца) - 80% всех исследуемых проб. Кроме того, генотип Азия-2 показывает свое доминирующее положение помимо ТО в Китае, Таджикистане, Узбекистане и Туркменистане. Что касается изолятов, относящихся к генотипу Азия-1 (20%), то с учетом самой южной в стране локации региона можно предполагать, что происходит возможная миграция этого генотипа вируса из стран Ближнего Востока, где в

основном регистрируется генотип Азия-1 (Рис. 8). 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.

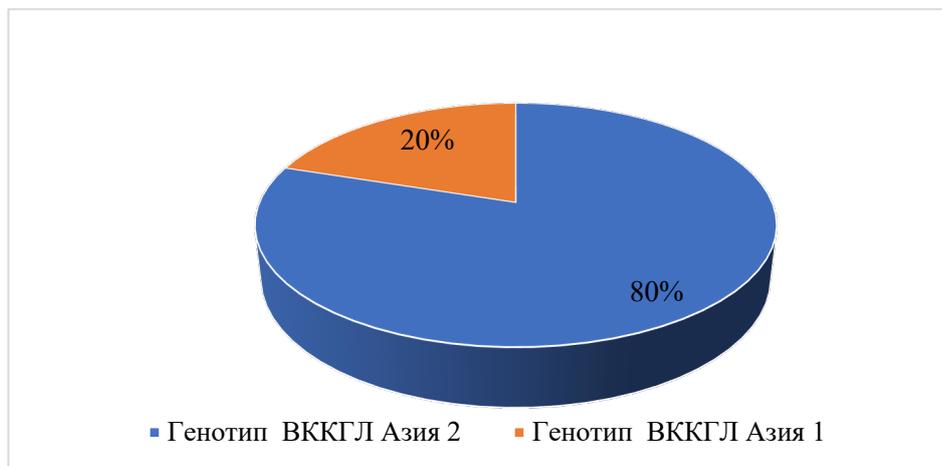


Рисунок 8. Соотношение удельного веса генотипов вируса КГЛ, принадлежащих к линиям Азия-1 и Азия-2, выделенных из крови у пациентов с КГЛ

Особенности клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана

Проведен 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. Исследованные нами больные были распределены по возрасту, полу, степени тяжести, исходам, дням болезни на день обращения за медицинской помощью.

Среди заболевших значимо по сравнению со всеми остальными возрастными группами преобладали пациенты в возрасте 18–29 лет (41,5%), удельный вес группы в возрасте 30–39 лет составил 22,3% и существенно не отличался от группы 40–49 лет (12,6%). В возрасте 50–59 лет и 60 лет и старше зарегистрировано 9,6% и 6,4 % пациентов, соответственно ($p > 0,05$). Дети и подростки составили 7,4%, Незначимо преобладали лица мужского пола (57,4%, $p > 0,05$). 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. 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. Наибольшее число больных (44,7%) было госпитализировано на 4–6-й день от начала болезни. 17,0% больных обратились и были госпитализированы в инфекционные стационары позднее 7-го дня от начала заболевания (Рисунок 9).

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 ($\chi^2=81,929$; $p<0.001$), что явилось причиной тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания с высоким риском летальных исходов.

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. Переводы в другие стационары

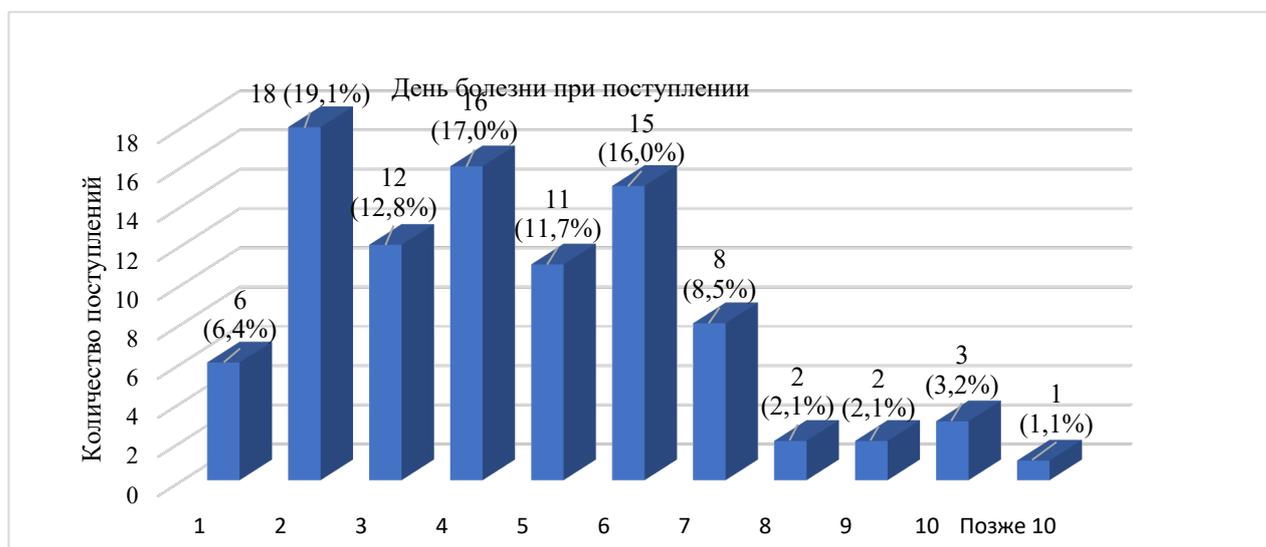


Рисунок 9. Сроки поступления больных КГЛ в стационар

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).

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.

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%. 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%).

Характеристика основных симптомов в предгеморрагическом периоде КГЛ в Казахстане представлена на рисунке 10, в геморрагическом периоде – на рисунке 11.

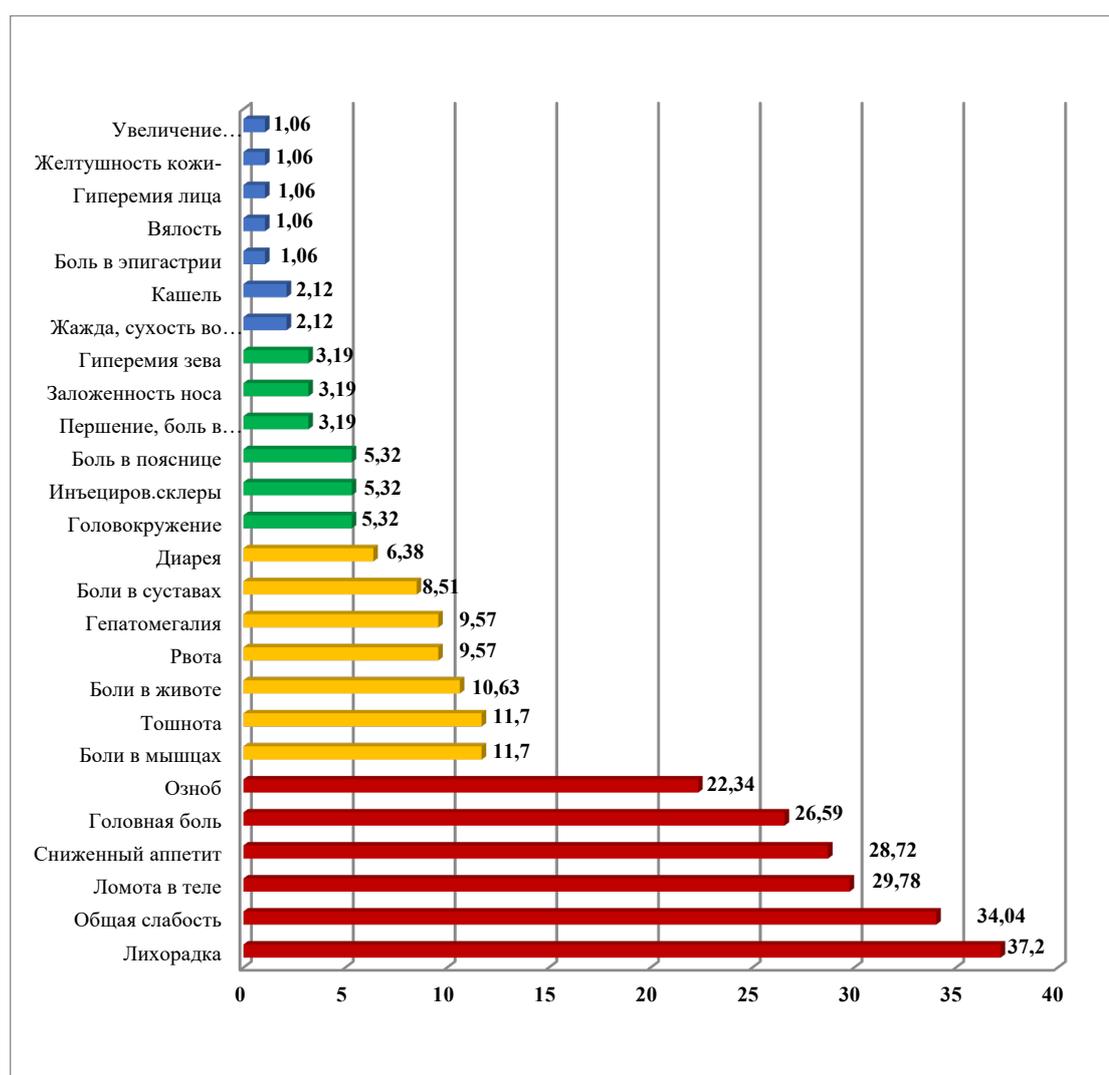


Рисунок 10. Основные клинические проявления КГЛ в предгеморрагический период, % ($n=94$)

Был выполнен сравнительный анализ частоты имевшихся у пациентов с КГЛ клинических симптомов с встречаемостью клинических проявлений болезни у

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%; $p < 0,001$). 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%; $p < 0,001$). По ряду геморрагических симптомов (желудочно-кишечное, легочное, маточное кровотечение) различий в частоте встречаемости не было. 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.

Анализ клинических ошибок в постановке диагноза Крымской геморрагической лихорадки, разработка алгоритмов дифференциальной диагностики заболевания и оценка их эффективности

При анализе 51 историй болезни подтвержденных случаев КГЛ за 2011–2016 гг. нами был выявлен 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) случай гиподиагностики КГЛ, которая в последующем распознавалась уже в поздние сроки, при развитии развернутой клиники геморрагического синдрома. 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.

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, с октября 2016 г.

При анализе 43 историй болезни больных с КГЛ, проходивших лечение в инфекционных стационарах после проведения тренингов в этих медицинских организациях 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 ($p<0,01$) (Рисунок 12). 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.

Предикторы риска летального исхода Крымской геморрагической лихорадки и обоснование на их основе порядка маршрутизации пациентов

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. Выполнен ретроспективный анализ 52 историй болезни пациентов обоего пола в возрасте от 13 до 67 лет с подтвержденной КГЛ, проходивших лечение в районных медицинских учреждениях ТО 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 (Таблица 2).



Рисунок 12. Удельный вес случаев гиподиагностики КГЛ до и после проведения тренировок с медицинскими работниками

Таблица 2.

Клинические и лабораторные проявления КГЛ, ранжированные по баллам

Показатель	Бал- лы	Крите- рии	Выжили (n=43)		Умерли (n=9)		χ^2	p
			абс.	%	абс.	%		
День болезни на момент госпитализации	0	1-й	3	7	0	0	12,8	0,0061
	1	2-й	1	2,3	1	11,1		
	2	3–4-й	21	48,8	5	55,5		
	3	≥5-й	18	41,9	3	33,3		
Возраст, лет	0	< 36	24	55,8	6	66,6	4,149	0,126
	1	≥ 36 – <65	15	34,9	2	22,2		
	2	≥ 65	4	9,3	1	11,1		
АСТ, ЕД/л	0	< 46	41	95,3	8	88,8	3,610	0,058
	1	≥ 46	2	4,6	1	11,2		
АЛТ, ЕД/л	0	< 41	12	27,9	5	55,5	15,014	0,0041
	1	≥ 41	31	72,1	4	44,4		
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	0	≥ 2,5 – <10	16	27,9	4	4,4	11,594	0,004
	1	< 2,5	25	58,1	3	33,3		
	2	≥ 10	6	14,0	2	22,2		
Гепатомегалия	0	Нет	20	46,5	3	33,3	4,083	0,044
	1	Да	23	53,5	6	66,6		
Нарушение функции органов	0	Нет	39	90,7	0	0	166,9	0,001
	1	Да	4	9,3	9	100		
Кровотечение	0	Нет	9	20,9	0	0	23,46	0,001
	1	Да	34	79,0	9	100		
Показатели гемостаза								
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	0	≥ 150	0	0	0	0	19,783	< 0,001
	1	≥ 100 – <150	7	16,3	0	0		
	2	≥ 50 – <100	8	18,6	1	11,1		
	3	< 50	28	65,11	8	88,8		
Протромбиновое время, с	0	< 30	29	67,5	0	0	101,42	< 0,001
	1	≥ 30 – <60	8	18,6	4	44,4		
	2	≥ 60	6	13,9	5	55,5		
Фибриноген, г/л	0	≥ 2	42	97,7	5	55,5	48,3	0,001
	1	< 2	1	2,3	4	44,4		
МНО, ед.	0	< 1,3	43	100	1	11,1	156,73	0,001
	1	≥ 1,3 – <2	0	0	1	11,1		
	2	≥ 2	0	0	7	77,8		

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность предлагаемой методики оказались равными, соответственно, 100%, 98% и 90%. Бинарная логистическая регрессия и построение ROC-кривой с AUC=0,99 ± 0,04 (95% ДИ 0,98–1,0), также продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность разработанной шкалы. Таким образом, основными факторами риска летального исхода являются возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть

клинических проявлений, уровень тромбоцитов, показатели функции печени и почек и вирусная нагрузка.

Клинико-экономическая оценка эффективности различных схем лечения Крымской геморрагической лихорадки

Рекомендованным ВОЗ препаратом для этиотропного лечения КГЛ является рибавирин. 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 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.

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, применяемая в лечении КГЛ согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения КГЛ, используемому в Республике Казахстан. 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. Анализ динамической клиническо-лабораторной картины заболевания 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) (Рисунок 13).

Клинико-экономический анализ по критерию «затраты-эффективность» (СЕА) показал, что наименьшие затраты на единицу эффективности приходились на пациентов 3-й группы (Рисунок 14). Они были в 2,5 раза меньше, чем в 1-й группе и в 1,5 раза меньше, чем во 2-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. Это выражается в сокращении периода клинических и лабораторных проявлений заболевания, длительности пребывания в стационаре, достоверном сокращении непрямых затрат на терапию и также подтверждается снижением полной стоимости болезни.

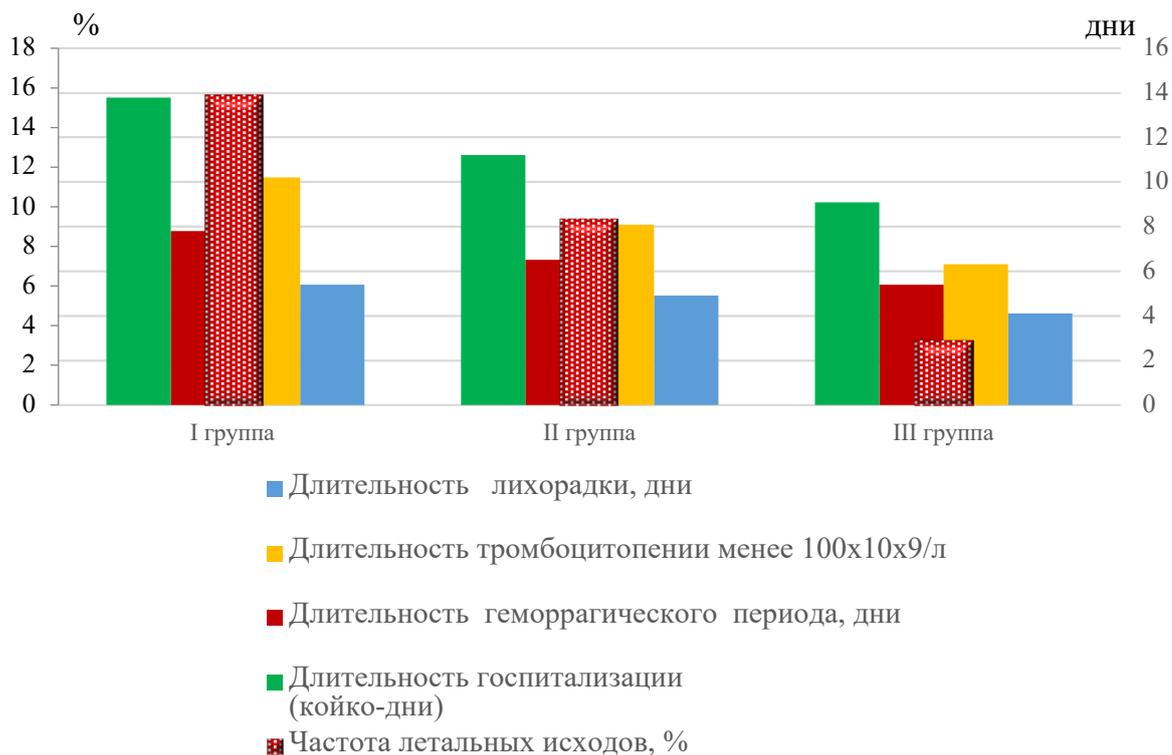


Рисунок 13. Клинические и лабораторные симптомы в анализируемых группах больных, получающих различные схемы терапии КГЛ схемы терапии

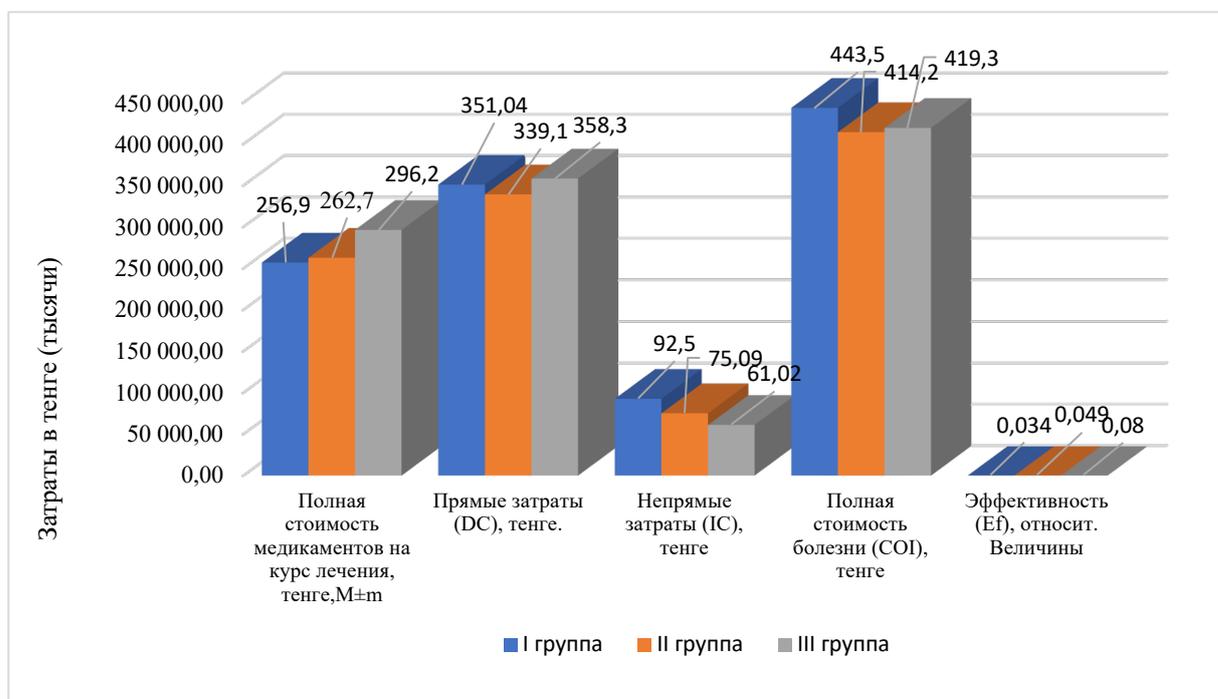


Рисунок 14. Клинико-экономические показатели в группах больных, получавших различные схемы терапии

Анализ динамической клиническо-лабораторной картины заболевания 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). 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 (Рисунок 12).

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.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора и комплекса мероприятий по профилактике Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана

Современный эпидемиологический надзор представляет собой три взаимосвязанные подсистемы (Рис.15):

- 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).

В настоящее время санитарно-эпидемиологическая служба Республики Казахстан использует традиционный мониторинг за контактными лицами с больным КГЛ и за лицами, подвергшимися присасыванию клещей, 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 и 1500-5000 человек, подвергшихся присасыванию клещей. 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 и автоматизированная платформа эпидемиологического мониторинга за лицами, обратившимися за медицинской помощью по поводу присасывания иксодовых клещей, на территории ТО и г.

Шымкент», 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.



Рисунок 15. Схема системы эпидемиологического надзора и управления эпидемическим процессом

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.

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% ($p < 0,0001$). Это также позволило сократить на 1,0 день

($p < 0,0001$) период с момента начала заболевания до госпитализации, что оказалось статистически значимо.

Разработанные автоматизированные платформы позволили усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за КГЛ, позволяя с большей эффективностью и оперативностью принимать управленческие решения с целью предотвращения распространения заболевания (Рисунок 15).

Эпидемиологический надзор, первичная профилактика КГЛ посредством акарицидных обработок эндемичных территорий и санитарно-просветительная работа взаимодополняют друг друга в рамках профилактики КГЛ.

В разные годы объем акарицидных обработок на территории ТО и г. Шымкента за 2016–2024 гг. варьировал, 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 ($y = 0,0086x + 0,0815$; $R^2 = 0,0826$) за период с 2016 по 2024 г. С увеличением объема акарицидных обработок за исследуемый период отмечается снижение вирусоформности клещей и заболеваемости населения КГЛ, $R^2 = -0,7844$ и $R^2 = -0,0005$, соответственно (Рисунок 16).

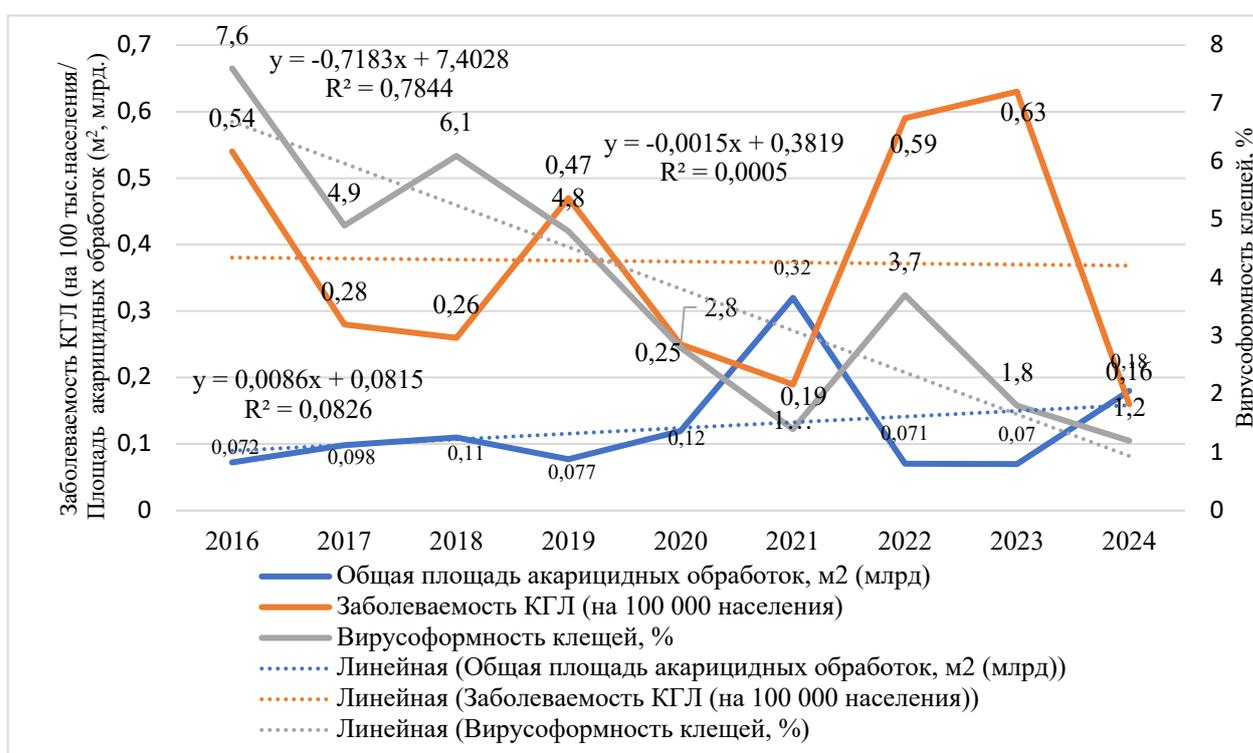


Рисунок 16. Данные по проведенным акарицидным мероприятиям в ТО, вирусоформности клещей и заболеваемости

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 вирусоформностью популяции клещей — переносчиков ВККГЛ оказалась положительной средней ($r=0,70$; $p=0,035$). Санитарно-просветительная работа с населением повышает осведомленность и способствует снижению заболеваемости. В 2011–2023 гг. сотрудниками кафедры инфекционных болезней Южно-Казахстанской медицинской академии проводилась активная санитарно-просветительная работа с населением г. Шымкента и ТО. 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.

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 информации 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. 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. 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.

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, подвергшихся 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1.Абуова, Г.Н. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка как угроза внутрибольничной инфекции / Пшеничная Н.Ю. // *Дезинфекция. Антисептика.* – 2012. – № 1(9). – С. 46–52.

2.Абуова, Г.Н. Современное состояние заболеваемости Конго-Крымской геморрагической лихорадкой и другими зоонозными инфекциями в Южно-Казахстанской области / Пшеничная Н.Ю. // *Дезинфекция. Антисептика.* – 2012. – № 4(12). – С. 50–54.

3.Abuova, G.N. Clinical and epidemiological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnant women in South Kazakhstan / Abuova G., Pshenichnaya N., Irsimbetova N., Apsatarov Z. // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 16, Suppl. 1. – e66. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.05.163.

4.Abuova, G.N. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: a systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey / Pshenichnaya N.Yu., Leblebicioglu H., Bozkurt I., Sannikova I.V., Zhuravlev A.S., Barut S., Shermetova M.B., Fletcher T.E. // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 58. – P. 58–64. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.02.019.

5.Abuova, G.N. Chapter 14 South Central Asia /Murphy H., Pandey P. South Central Asia // In: Petersen E., Chen L.H., Schlagenhauf-Lawlor P. (eds.) // *Infectious Diseases: A Geographic Guide.* – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2017. – P. 185–202.

6.Abuova, G.N. Infection prevention and control practice for Crimean-Congo hemorrhagic fever: a multi-center cross-sectional survey in Eurasia / Fletcher T.E., Ahmeti S., Al-Abri S.S., Asik Z., Atilla A., Beeching N.J., Bilek H., Bozkurt I., Christova I., Duygu F., Esen S., Khanna A., Kader Ç., Mardani M., Mahmood F.,

Mamuchishvili N., Pshenichnaya N., Sunbul M., Yalcin T.Y., Leblebicioglu H. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12(9). – e0182315. P.1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0182315.

7. Abuova, G.N. Nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: description of cases / Pshenichnaya N.Yu., Ermakova L.A., Gopatza G.V., Zhuravlev A.S. // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2017. – № 2(63). – С. 42–47.

8. Abuova, G.N. Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers / Ergönül Ö., Keske Ş., Çeldir M.G., Kara İ.A., Pshenichnaya N., Blumberg L., Gönen M. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 24(9). – P. 1642–1648. DOI: 10.3201/eid2409.171709.

9. Абуова, Г.Н. Эпизоотологическая ситуация по Конго-Крымской геморрагической лихорадке в Туркестанской области / Кулемин М.В., Сайлаубекұлы Р.С., Ходжабеков Б.К., Алиев Д.С. // *Наука и здравоохранение*. – 2018. – № 6. – С. 38–39.

10. Абуова, Г.Н. О необходимости скринингового обследования населения отдельных районов Южно-Казахстанской области на предмет перенесённой ККГЛ / Ходжабеков Б.К., Киргизбаев Р.Б. // *Материалы X Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием* (Москва, 2018). – С. 4–5.

11. Абуова, Г.Н. Фармакоэкономический анализ различных схем терапии Крымской геморрагической лихорадки // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 78–83. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.3.78–83.

12. Абуова, Г.Н. Прогнозирование исхода Крымской геморрагической лихорадки / Пшеничная Н.Ю., Бердалиева Ф.А., Ходжабеков Б.К., Ермакова Л.А. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 28–34. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.28–34.

13. Абуова, Г.Н. Эпизоотология Конго-Крымской геморрагической лихорадки в Туркестанской области в 2018 году / Кулемин М.В., Сайлаубекұлы Р.С., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С. // *Материалы XI Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием* (Москва, 1–3 апреля 2019 г.). – С. 106.

14. Абуова, Г.Н. Результаты скрининга населения отдельных регионов Туркестанской области на серопревалентность к вирусу Конго-Крымской геморрагической лихорадки / Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Бердиярова Н.А., Ауезханов С.П., Раимкулов Г.С. // *Материалы XI Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием* (Москва, 1–3 апреля 2019 г.). – С. 5–6.

15. Абуова, Г.Н. Способ прогнозирования исхода Конго-Крымской геморрагической лихорадки (Патент на изобретение RU 2706603 С1). / Пшеничная Н.Ю., Абуова Г.Н., Бердалиева Ф.А., Сарыпбекова Л.Л., Ходжабеков Б.К. // *Изобретения. Полезные модели, Бюллетень №32-2019* 11.11.2019-20.11.2019

16. Абуова, Г.Н. Критерии и классификация эндемичности территорий по Конго-Крымской геморрагической лихорадке в условиях Туркестанской области / Алиев Д.С., Бердалиева Ф.А., Джанабаев Р.Т., Ерманова С.А. // *Материалы XI Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием* (Москва, 1–3 апреля 2019 г.). – С. 9.

17. **Абуова, Г.Н.** Вопросы эпидемиологии и эпизоотологии ККГЛ в Туркестанской области / Кулемин М.В., Сайлаубекұлы Р.С., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Раимкулов Г.С., Сарыпбекова Л.Л. // *Материалы междунар. науч.-практ. конф. "Global Science and Innovations – 2019: Central Asia"* (Нур-Султан, 13 мая 2019 г.). – С. 8.
18. **Абуова, Г.Н.** Критерии и классификация эндемичности ККГЛ в условиях юга Казахстана / Алиев Д.С., Абуова Г.Н., Бердалиева Ф.А., Джанабаев Р.Т., Ерманова С.А. // *Материалы VI Всерос. междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием* (Сочи, 30 окт. – 2 нояб. 2019 г.). – С. 10–11.
19. **Абуова, Г.Н.** Определение площади санитарно-защитной зоны по Конго-Крымской геморрагической лихорадке на эндемичной территории / Алиев Д.С., Бердалиева Ф.А., Джанабаев Р.Т., Ерманова С.А. // *Материалы VI Всерос. междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием* (Сочи, 30 окт. – 2 нояб. 2019 г.). – С. 11–12.
20. **Абуова, Г.Н.** Клинико-диагностические проявления ККГЛ при определении стандартных случаев в Туркестанской области / Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Шалабаев С., Ахметова Г.Ш. // *Материалы VI Всерос. междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием* (Сочи, 30 окт. – 2 нояб. 2019 г.). – С. 31.
21. **Абуова, Г.Н.** Вопросы эпидемиологии и эпизоотологии Конго-Крымской геморрагической лихорадки в Туркестанской области / Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Кулемин М.В., Сайлаубекұлы Р.С., Сарыпбекова Л.Л., Раимкулов Г.С. // *Материалы VI междунар. науч.-практ. конф. "Global Science and Innovations – 2019: Central Asia"*. – Т. XI. – Нур-Султан, 2019. – С. 12.
22. **Абуова, Г.Н.** Прогнозирование исхода Крымской геморрагической лихорадки / Пшеничная Н.Ю., Ермакова Л.А. // *Материалы XII Всерос. конгресса по инфекционным болезням* (Москва, 7–9 сентября 2020 г.). – С. 4.
23. **Абуова, Г.Н.** Фармакоэкономический анализ различных схем лечения Конго-Крымской геморрагической лихорадки / Пшеничная Н.Ю., Ермакова Л.А., Заходякина С.Е. // *Материалы XII Всерос. конгресса по инфекционным болезням* (Москва, 7–9 сентября 2020 г.). – С. 189.
24. **Абуова, Г.Н.** Клинические аспекты Конго-Крымской геморрагической лихорадки у больных в Туркестанской области / Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Ауезханов С.П., Раимкулов Г.С. // *Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии: сб. науч. ст. Международной научно-практической конференции* (Уфа, 13–14 ноября 2020 г.). – Уфа: Социально-гуманитарное знание, 2020. – С. 41–47.
25. **Абуова, Г.Н.** Сравнительные аспекты лабораторных данных при COVID-19 и ККГЛ / Бердалиева Ф.А., Казбекова К.С., Аширова М., Нуразимова К., Нигматов Ф. // *Журнал Инфектологии*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 18–19.
26. **Абуова, Г.Н.** Применение плазменной терапии при лечении Конго-Крымской геморрагической лихорадки. / Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Алиев Э.Ю. // *Вестник КазНМУ*. – 2021. – Вып. 3. – С. 321–325.
27. **Абуова, Г.Н.** Генетическое разнообразие вирусов Конго-Крымской геморрагической лихорадки, циркулирующих в мире / Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Сарыпбекова Л.Л., Кулемин М.В. // *Вестник КазНМУ*. – 2021. – Вып. 3. – С. 325–332.

28. **Абуова, Г.Н.** Современные аспекты патогенеза ККГЛ / Бердалиева Ф.А., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Ауезханов С.П. // *Вестник КазНМУ*. – 2021. – Вып. 3. – С. 228–231.

29. **Абуова, Г.Н.** Сравнительные аспекты лабораторных данных при COVID-19 и ККГЛ / Бердалиева Ф.А., Казбекова К.С., Алиев Д.С., Ауезханов С.П., Нуразимова К., Нигматов Ф., Аширова М. // *Материалы VII внеочередного онлайн-конгресса Евроазиатского общества по инфекционным болезням* (Санкт-Петербург, 19–21 мая 2021 г.) // *Журнал Инфектологии*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 18.

30. **Абуова, Г.Н.** Сравнительные аспекты лабораторных данных при COVID-19 и ККГЛ / Нуразимова К.Н., Аширова М.З., Нигматов Ф.Ф., Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Алиев Д.С., Ауезханов С.П. // *Журнал Казахско-Российского медицинского университета. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. – 2021. – № 1 (31). – С. 101.

31. **Abuova, G.N.** Population screening results of separate regions of the Turkestan region for seroprevalence to the Crimean-Congo haemorrhagic fever virus / Pshenichnaia N., Berdalieva F., Aliyev D., Lizinfeld I. // *ESCMID eAcademy*. – 9 July 2021.

32. **Абуова, Г.Н.** Pharmacoeconomic analysis of various treatment regimens of Congo-Crimean hemorrhagic fever / Pshenichnaya N., Ermakova L., Berdalieva F., Khodzhabekov B., Golovchenko N., Zhuravlev A., Parolina L. // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 527. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1367.

33. **Abuova, G.N.** Crimean-Congo haemorrhagic fever outcome forecasting / Pshenichnaya N., Berdalieva F., Ermakova L., Khodzhabekov B., Tverdokhlebova T., Zhuravlev A., Parolina L. // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 513–514. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1333.

34. **Abuova, G.N.** Genotypes of the Congo-Crimean Hemorrhagic Fever Virus occurring in the Turkestan Region/ Pshenichnaya N., Karan L.S., Berdalieva F.A., Aliyev D.S., Sadyhova D.K., Polukchi T.V., Nurmagambet S.D. // *Archives of Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 17(6). – e129126. DOI: 10.5812/archcid-129126.

35. **Абуова, Г.Н.** Крымская геморрагическая лихорадка у пациента с COVID-19: клинический случай / Пшеничная Н.Ю., Бердалиева Ф.А., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Садыхова Д.К., Алиев Э.Ю., Лизинфельд И.А., Акимкин В.Г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 68–71. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.4.68–71.

36. **Абуова, Г.Н.** Генотипы вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки, циркулирующего в Южном Казахстане / Карань Л.С., Пшеничная Н.Ю., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С., Садыхова Д.К., Полукчи Т.В., Нурмагамбет С.Д., Лизинфельд И.А., Акимкин В.Г. // *Инфекционные болезни*. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 49–54. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-4-49-54.

37. **Абуова, Г.Н.** Определение площади санитарно-защитной зоны по ККГЛ на эндемичной территории / Алиев Д.С., Бердалиева Ф.А., Джанабаев Р.Т., Ерманова С.А. // *Сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. "Современные технологии диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных болезней"* (Бухара, 8–9 апреля 2023 г.). – С. 34–35.

38. **Абуова, Г.Н.** Распространённость клещей — переносчиков вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки на территории Казахстана /

Кулемин М.В., Сарыпбекова Л.Л., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Садыхова Д.К., Хасанова Г.М. // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2023. – Т. 18, № 2 (104). – С. 84–87.

39. Abuova, G.N. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Central, Eastern, and South-Eastern Asia / Fereidouni M., Apanaskevich D.A., Pecor D.B., Pshenichnaya N.Yu., Tishkova F.H., Bumburidi Ye., Zeng X., Kuhn J.H., Keshtkar-Jahromi M. // *Virologica Sinica*. – 2023. – Vol. 38(2). – P. 171–183. DOI: 10.1016/j.virs.2023.01.001.

40. Абуова, Г.Н. Особенности клинических проявлений Конго-Крымской геморрагической лихорадки в эпоху COVID-19 / Хангельды К.Ж., Бердалиева Ф.А., Полукчи Т.В., Садыкова Д.К. // *Журнал Инфектологии*. – 2023. – Т. 2. – С. 6–7.

41. Abuova, G.N. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the population of Turkestan region / Berdalieva F.A., Polukchi T.V., Aliyev D.S., Raymkulov G.S., Kulemin M.V., Saylaubekuly R. // *Le Infezioni in Medicina*. – 2024. – № 1. – P. 83–89. DOI: 10.53854/liim-3201-11.

42. Абуова, Г.Н. Гемоперитонеум — одна из редких тяжёлых форм Конго-Крымской геморрагической лихорадки у детей / Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (КМАХ)*. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 229–236.

43. Абуова, Г.Н. Оценка влияния климатических факторов на заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой: комплексный анализ данных по России, Казахстану, Турции и Ирану с 1999 по 2022 гг. / Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Найденова Е.В., Гуркин Г.А., Блинова К.Д., Абуова Г.Н., Leblebicioglu H., Mardani M., Акимкин В.Г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2024. – № 3. – С. 133–142.

44. Абуова, Г.Н. «Маски» Крымской геморрагической лихорадки в практике врача / Абуова Г.Н., Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Бердалиева Ф.А., Садыхова Е., Бухарбаев Е. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 87–93.

45. Abuova, G.N. Crimean-congo hemorrhagic fever in the Turkestan region of Kazakhstan: key role of ticks in the dynamics of incidence / Lizinfeld I., Pshenichnaya I., Abuova I. / Crimean-congo hemorrhagic fever in the Turkestan region of Kazakhstan: key role of ticks in the dynamics of incidence // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 152. – Suppl. - №107463

46. Abuova, G.N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Modeling Based on Climate Variables in Iran, Iraq, Kazakhstan, Russia and Turkey (1999-2022) / Lizinfeld I., Fereidouni M., Pshenichnaya N., Abuova G., Shirzadi M. R., Khaleel H. A., Hilfi R. A., Keshtkar-Jahromi M. // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 152. – Suppl. - №107538

47. Абуова Г.Н. Изучение маркеров и генотипирование вируса ККГЛ, циркулирующего в Туркестанской области Республики Казахстан / Абуова Г.Н., Пшеничная Н.Ю., Бухарбаев Е.Б., Кулемин М.В., Шишкина Т.С., Шевцов А.Б., Бондаренко Е.И. // Материалы XVIII научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России. (Краснодар, 22-23 мая 2025 года). 2025. – Краснодар: Изд-во «Новация» - С.3-5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВККГЛ	Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГС	Геморрагический синдром
ГШ	Геморрагический шок
ДВС-синдром	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИСМП	Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ИФА	Иммуноферментный анализ
КГЛ	Крымская геморрагическая лихорадка
КРС	Крупный рогатый скот
КТ	Концентрат тромбоцитов
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МНО	Международное нормализованное отношение
МРС	Мелкий рогатый скот
ОАК	Общий анализ крови
ОКИ	Острая кишечная инфекция
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПТВ	Протромбиновое время
ПЗМП	Первичное звено медицинской помощи
ПСМП	Первичная медико-санитарная помощь
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразно-цепная реакция
РК	Республика Казахстан
СЗП	Свежезамороженная плазма
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ТО	Туркестанская область
Тр	Тромбоциты
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
COVID-19	Коронавирусная болезнь 2019 года
HELLP-синдром	Haemolysis (H), elevated liver enzymes (EL) low platelets (LP) — Гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения