

На правах рукописи



Корнеев Алексей Геннадьевич

**ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
НА ТЕРРИТОРИИ ЛЕСОСТЕПНОЙ И СТЕПНОЙ ЗОН:
ПРОЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА
ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Сергеев Виктор Иванович

Официальные оппоненты:

Ботвинкин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии;

Андаев Евгений Иванович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Иркутский Орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», заведующий лабораторией природно-очаговых вирусных инфекций;

Углева Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, руководитель научно-аналитического отдела.

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

Защита состоится 24 октября 2024 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.040.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcrisk.ru ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах www.fcrisk.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Марина Александровна Землянова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одним из наиболее распространенных вирусных природно-очаговых инфекционных заболеваний человека во всем мире (Ткаченко Е.А. с др., 2019; Jiang, H. at al., 2017). В Российской Федерации в течение последних 10 лет (2013 – 2022 гг.) показатель заболеваемости населения колеблется от 3,0 до 9,5 случаев на 100 тыс. населения (Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации...», 2013 – 2022 гг.). В структуре природно-очаговых вирусных болезней доля ГЛПС достигает 90 %.

На территории Российской Федерации эпидемически активные очаги ГЛПС расположены в европейской части страны, Западной Сибири и на Дальнем Востоке (Нафеев А.А., 2017, 2019). На европейские очаги России в разные годы приходилось 80–95 % случаев заболевания ГЛПС от суммарного числа заболевших (Савицкая Т.А. и др., 2020, 2022). Наибольшее количество заболевших ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе, включая Оренбургскую область (Иванова А.В. и др., 2020).

Степень разработанности темы исследования. Анализ заболеваемости ГЛПС обычно проводят в пределах административных территорий. В то же время сравнительная оценка проявлений и факторов риска эпидемического процесса ГЛПС среди населения разных географических ландшафтов, в частности лесостепной зоны (ЛСЗ) и степной зоны (СЗ), представлена лишь в отдельных исследованиях (Мутных Е.С. и др., 2013; Нафеев А.А., 2011). Исследования по серотипированию возбудителя ГЛПС, циркулирующего среди мелких млекопитающих (ММ) природных очагов Оренбуржья единичны (Гаранина С.Б., 2007; Санков Д.И., 2016), а генотипирование вируса, выделенного от больных ГЛПС и источников возбудителя инфекции, до настоящего исследования не проводилось вообще.

Известно, что показатель заболеваемости ГЛПС существенно занижен, имеет место несоответствие фактической заболеваемости населения официально регистрируемой (Агафонова Е.В. и др., 2017, Seung-No Lee at al., 2020). Одной из причин такого несоответствия является трудность диагностики ГЛПС в силу многообразия клинических проявлений (Бородина Ж.И., 2019). При этом до настоящего времени отсутствует общепринятое стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС, которое бы позволило решать, имеется ли у конкретного индивидуума данное заболевание и тем самым обеспечить сопоставимость показателей

заболеваемости, выявленных в разных наблюдениях.

В научной литературе представлены лишь единичные наблюдения, ориентированные на сравнительную оценку численности и инфицированности отдельных видов ММ в лесостепном и степном ландшафтах в сопоставлении с заболеваемостью населения этих территорий (Хайсарова А.Н. и др., 2021).

В настоящее время предложены классификации типов эпидемического процесса (заболеваемости) зоонозов по условиям заражения людей (Мясников Ю.А., 1971). Вместе с тем очевидна необходимость адаптации этих классификаций к отдельным зоонозным инфекциям, в том числе к ГЛПС. Соответственно целесообразна ландшафтно-ориентированная типизация эпидемического процесса ГЛПС с выявлением конкретных факторов риска.

В последние годы в качестве потенциальных факторов риска заболеваемости населения ГЛПС все чаще рассматриваются гелио-метеорологические условия изучаемой территории (Савицкая Т.А. и др., 2020; Hong Xiao et al., 2014). К таким условиям относят, прежде всего, температуру окружающей среды (Смолянинова О.Л. и др., 2018), осадки (Евстегнеева В.А. и др., 2014) и уровень снежного покрова (Транквилевский Д.В., 2014), а также солнечную активность (Коломинов С.И., 2012). Значения названных параметров используют для прогнозирования заболеваемости населения (Жигальский О.А., 2012). Вместе с тем в литературе практически отсутствуют работы по сравнительному изучению метеофакторов риска заболеваемости ГЛПС населения ЛСЗ и СЗ. Соответственно, особенности прогнозирования интенсивности эпидемического процесса на основе гелио-климатических факторов указанных географических зон остаются недостаточно ясными.

Цель исследования – на основе сравнительной оценки проявлений и факторов риска эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории лесостепной и степной ландшафтных зон разработать предложения по совершенствованию эпизоотолого-эпидемиологического надзора.

Задачи исследования

1. Среди административных районов пяти смежных субъектов Российской Федерации выявить приоритетные территории по заболеваемости ГЛПС в пределах лесостепного и степного ландшафтов.

2. Провести сравнительную оценку проявлений эпидемического процесса ГЛПС среди населения лесостепной и степной зон.

3. Определить серогруппы и генотипы хантавирусов, циркулирующие среди людей и мелких млекопитающих на территории лесостепной и степной зон.

4. На основе изучения клинических особенностей инфекции населения лесостепной и степной зон разработать стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС.

5. По результатам анализа численности и инфицированности хантавирусами мелких млекопитающих лесостепной и степной зон оценить роль эпизоотического процесса как биологического фактора риска заболеваемости населения ГЛПС.

6. Дифференцировать эпидемический процесс ГЛПС по типам заражения и выявить социальные факторы риска инфицирования хантавирусами населения изучаемых ландшафтных зон.

7. Оценить роль гелио-метеорологических факторов риска эпизоотического и эпидемического процесса ГЛПС и разработать модель краткосрочного прогноза заболеваемости с учетом гелио-климатических особенностей изучаемых ландшафтных зон.

8. Разработать рекомендации по совершенствованию эпизоотолого-эпидемиологического надзора за ГЛПС на основе ландшафтно-ориентированного подхода.

Научная новизна. Определены различия в проявлениях манифестного и скрыто протекающего эпидемического процесса ГЛПС среди населения лесостепной и степной зон. На территории степной зоны по сравнению с лесостепной выявлена более высокая заболеваемость ГЛПС с вовлечением в эпидемический процесс широких слоев населения в летне-осенний период на фоне действия специфических природных условий, активизирующих эпизоотический процесс.

На фоне циркуляции среди населения лесостепного и степного ландшафтов одной и той же серогруппы хантавирусов (вирусы Пуумала) и при низком уровне генетических различий изолятов внутри каждой зоны генетические варианты возбудителя, выделенные от мелких млекопитающих и населения в лесостепной и степной зонах, различаются между собой значительно.

Разработано единое стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС для лесостепного и степного ландшафтов.

Модифицирована классификация типов эпидемического процесса (заболеваемости) зоонозов по условиям заражения.

Определены типы эпидемического процесса и социальные факторы риска заболеваемости ГЛПС среди населения лесостепной и степной зон.

Выявлены природные (гелио-метеорологические) факторы риска заболеваемости ГЛПС, специфичные для лесостепной и степной зон.

С учетом климатических особенностей лесостепной и степной зон разработаны уравнения, на основе которых выполнен количественный краткосрочный прогноз заболеваемости населения изучаемых ландшафтов.

Впервые в эпидемиологической теории и практике сформулирована концепция ландшафтно-ориентированного эпизоотолого-эпидемиологического надзора за ГЛПС.

Теоретическая и практическая значимость. *Теоретическое значение* имеет получение новых знаний в области эпидемиологии природно-очаговых зоонозных инфекций на примере ГЛПС. Расширены представления о проявлениях эпидемического процесса ГЛПС, генетической характеристике хантавирусов и факторах риска заболеваемости населения на территории разных ландшафтных зон. На примере ГЛПС модифицирована классификация типов эпидемического процесса (заболеваемости) зоонозов по условиям заражаемости.

Практическая значимость работы заключается в разработке стандартного эпидемиологического определения клинически подтвержденного случая ГЛПС, который может быть использован в процессе эпидемиологического анализа специалистами санитарно-эпидемиологической службы. Предложен и апробирован вариант прогнозирования заболеваемости ГЛПС с учетом гелио-метеофакторов на территории лесостепного и степного ландшафтов.

Методология и методы исследования. Методология исследования включала оценку проявлений и факторов риска эпидемического процесса ГЛПС и разработку мер совершенствования эпизоотолого-эпидемиологического надзора. Использованы эпидемиологический, серологический, молекулярно-генетический, клинический, зоологический и статистический методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс ГЛПС в лесостепной и степной зонах различается по интенсивности, характеру многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости, возрастной структуре заболевших и генетическим вариантам вируса Пуумала.

2. Разработанное стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС, включающее в себя набор высокоспецифичных и высокочувствительных клинических и лабораторных признаков инфекции, в равной степени может быть использовано в эпидемиологической практике в изучаемых ландшафтных зонах.

3. Более высокий уровень заболеваемости ГЛПС населения степной зоны по сравнению с лесостепной обусловлен природными факторами риска, способствующими активизации эпизоотического процесса инфекции среди доминантных видов мелких млекопитающих, прежде всего, рыжей полевки. Социальные факторы риска заболеваемости ГЛПС населения лесостепной и степной зон, выявленные на основе модифицированной классификации типов эпидемического процесса зоонозов, имеют существенные различия.

4. Особенности гелио-метеорологических условий лесостепной и степной зон определяют специфику ландшафтно-ориентированного эпизоотолого-эпидемиологического надзора, включая разработанную модель прогнозирования заболеваемости ГЛПС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (номер госрегистрации 01200712280) в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Достоверность результатов исследования, основных положений, выводов и рекомендаций определена аналитическим обобщением данных по изучаемой проблеме из открытых и проверяемых источников научной литературы, применением комплекса общепризнанных способов сбора и обработки информации официального статистического наблюдения, значительным объемом эпидемиологических и микробиологических исследований (анализ заболеваемости ГЛПС в Оренбургской области за 1995 – 2019 гг.; изучение уровня антител к хантавирусам в сыворотке крови здоровых лиц по данным отчетов лаборатории особо-опасных инфекций (ООИ) ЦГиЭ в Оренбургской области (931 проба); оценка частоты встречаемости основных клинических симптомов ГЛПС по данным «История болезни стационарного больного» (ф.003у) (2 854 форм); генотипирование хантавирусов, изолированных от больных людей (65 проб) и ММ (107 проб); определение видовой структуры и численности ММ (13 696 особей) и определение инфицированности хантавирусами ММ (1 675 особей) по данным лаборатории ООИ ЦГиЭ в Оренбургской области; оценка условий заражения хантавирусами по данным карт эпидемиологического обследования больного трансмиссивными заболеваниями и зоонозами (форма 171-в) (1140 форм); оценка влияния гелио-метеорологических факторов на заболеваемость ГЛПС (1995 – 2023 гг.) и использованием современных приемов эпидемиологического, серологического, молекулярно-генетического, клинического, зоологического и статистического методов исследования.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Организация противоэпидемических мероприятий по профилактике геморрагической лихорадки с почечным синдромом» (Оренбург, 2007); VIII Межрегиональной научно-практической конференции эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и паразитологов «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (Оренбург, 2010); IX Межрегиональной научно-практической конференции эпидемиологов и инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционных болезней и эпидемиологии» (Оренбург, 2011); II Междисциплинарном медицинском конгрессе ПФО «Эффективное здравоохранение – залог здоровья общества» (Пермь, 2013); Научно-практической конференции «Актуальные вирусные инфекции Оренбургской области» (Оренбург, 2016); Международной научно-практической конференции «Здоровье как предмет комплексного междисциплинарного исследования» (Луганск, 2017); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (Оренбург, 2018); Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы» (Тюмень, 2018); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней Оренбуржья» (Оренбург, 2019); Региональной научно-практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, профилактика и диагностика на современном этапе» (Казань, 2019); I Конгрессе инфекционистов Приволжского Федерального округа (Казань, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, 2020); Российская конференция с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина (Екатеринбург, 2021); Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (Уфа, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 04 от 15.12.2023 г.).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации использованы при подготовке методических рекомендаций МР 3.1.7.0250-21 «Тактика и объемы зоологических работ в природных очагах инфекционных болезней» (Москва, 2021),

методических указаний МУ 3.1.3844-23 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» (Москва, 2023), методических рекомендаций для военно-медицинских организаций Центрального военного округа «Стандартное эпидемиологическое определение случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом» (Екатеринбург, 2018); региональных информационно-методических писем «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)» для врачей-эпидемиологов, врачей инфекционистов и врачей общего профиля (Оренбург, 2007) и «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС): этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, стандартное эпидемиологическое определение случая ГЛПС, эпидемиология, эпизоотология и профилактика» для эпидемиологов, врачей лечебно-профилактических учреждений (Оренбург, 2018), и учебно-методических пособий «Атлас инфекционных и паразитарных заболеваний Оренбургской области» для студентов стоматологического, педиатрического, лечебного и медико-профилактического факультетов (Оренбург, 2011) и «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (для студентов медико-профилактического, лечебного факультетов)» (Оренбург, 2014).

Результаты исследования внедрены в работу Управления Роспотребнадзора по Оренбургской области (акт внедрения от 13.03.2024 г.), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области» (акт внедрения от 12.03.2024 г.), ФБУП «Центр дезинфекции в Оренбургской области, г. Оренбург» (акт внедрения от 11.03.2024 г.), ФГРКУ «1026 ЦГСЭН» МО РФ (акт внедрения от 12.03.2024 г.) и в учебный процесс кафедр ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России: эпидемиологии и инфекционных болезней (акт внедрения от 18.03.2024 г.), сестринского дела (акт внедрения от 15.03.2024 г.), биологии (акт внедрения от 14.03.2024 г.), микробиологии, вирусологии, иммунологии (акт внедрения от 18.03.2024 г.), общественного здоровья и здравоохранения № 1 (акт внедрения от 15.03.2024 г.).

Результаты филогенетического анализа РНК-изолятов вируса Пуумала зарегистрированы в международной базе данных «GenBank».

Личный вклад автора. Автором разработан дизайн исследования, организованы и проведены эпидемиологические и лабораторные исследования, статистическая обработка результатов, анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации по теме диссертации. Доля участия автора в сборе и обобщении материалов составляет 75 %.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 40 работ, в том числе 20 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, 3 Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 монография, 1 атлас.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 251 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 51 таблицей; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 354 источников, в том числе 257 работ отечественных и 97 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены методология и методы исследования, степень достоверности и результаты апробации исследования, практический выход, личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

В главе 1 представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по проблеме эпидемиологии ГЛПС, включая вопросы проявления эпидемического процесса ГЛПС на территории разных географических ландшафтов, механизмов развития и факторов риска эпидемического процесса ГЛПС, проблем эпизоотолого-эпидемиологического надзора и контроля за ГЛПС.

В главе 2 представлены материалы, методы и объемы исследований.

Исследование проведено на кафедре эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Использованы эпидемиологический, серологический, молекулярно-генетический, клинический, зоологический и статистический методы исследования.

Анализ проявлений эпидемического процесса ГЛПС выполнен по данным официально зарегистрированной заболеваемости населения Оренбургской области за 1995 – 2019 гг. (в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции в 2020 – 2022 гг. последние 3 года были исключены из анализа). Для выявления тенденции заболеваемости применяли общепринятый метод наименьших квадратов с расчетом трендовой линии по параболе первого порядка. Количественную оценку изменения интенсивности эпидемического процесса осуществляли путем расчета темпа прироста тенденции (%). Изучение циклических колебаний заболеваемости проводили с помощью методики

В.Д. Белякова и соавт. в модификации В.И. Речкина и А.И. Лебедева (1988). Вычисляли верхний предел круглогодичной заболеваемости и долю круглогодичной, сезонной и вспышечной форм эпидемического процесса.

С целью выбора приоритетных территорий с помощью кластерного анализа (Канюков В.Н., Екимов А.К., 2010) проведена типизация районов Оренбургской области и сопредельных территорий. Использовали данные месячной заболеваемости населения ГЛПС за 15 лет в 155 районах.

Для оценки скрыто протекающего эпизоотического процесса ГЛПС обобщены результаты исследований 931 образца сыворотки крови практически здоровых и ранее не болевших ГЛПС жителей ЛСЗ и СЗ на наличие специфических антител. Исследования проведены на базе лаборатории ООИ ФБУЗ ЦГиЭ в Оренбургской области. Сыворотку исследовали с культуральным поливалентным диагностикумом геморрагической лихорадки с почечным синдромом для непрямого метода иммунофлуоресценции (Государственный институт стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича; ИПиВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН). Показатель серопозитивности рассчитывали на 100 обследованных (%). Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее значение; m – стандартная ошибка.

Для изучения генетического разнообразия хантавирусов исследовали 65 проб сыворотки крови больных ГЛПС и 107 проб суспензии легких ММ. Молекулярно-генетические исследования проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе ФГУН ЦНИИ эпидемиологии (Москва) согласно усовершенствованной методике С.Б. Гараниной (2009). Все этапы анализа ПЦР выполняли с использованием реагентов производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии. Первоначально с помощью универсальных S-праймеров выявляли принадлежность изолятов к хантавирусам. Далее в исследованных пробах с помощью специфичных праймеров была идентифицирована РНК соответствующего вируса. После проведения ПЦР-исследований качественные амплифицированные образцы (с высокой РНК нагрузкой в пробе) для подтверждения принадлежности вируса к генотипу Пуумала были секвенированы.

Генетические различия РНК-изолятов определяли на основе выявленных нуклеотидных последовательностей (н.п.) по фрагменту N-гена (426 н.п.). Уровень генетических различий выражался средним значением доли (%) несовпадающих нуклеотидов у разных изолятов, а также генетическим расстоянием (p-distance), рассчитанным с использованием программы «Mega». С помощью этой же программы проводили построение филогенетического дерева методом «Neighbor Joining» по

алгоритму «Kimura 2-parameter» с выполнением «Bootstrap Test of Phylogeny» (Kumar S., Tamura K., Nei M., 2004). На основе выявленных различий проводили группировку РНК-изолятов.

Клинико-эпидемиологический анализ историй болезни (форма 003) проводили за 1995 – 2019 гг. Изучено 890 историй болезни лиц, заразившихся ГЛПС на территории ЛСЗ (360 историй болезни) и СЗ (530 историй болезни). Истории болезни предоставлены центральными районными больницами (ЦРБ) Илекского, Ташлинского, Кувандыкского и Тюльганского районов, ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница» (ООКИБ, в настоящее время ГАУЗ «ООКИБ»). В исследование вошли случаи только с серологически подтвержденным диагнозом. Изучали частоту проявлений наиболее значимых клинических признаков ГЛПС (%) в соответствии с информационно-методическим письмом «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» (Каган Ю.Д., 1998).

Стандартное эпидемиологическое определение случая ГЛПС определяли по изучаемым зонам в двух группах взрослых пациентов. Первую группу составили 360 (ЛСЗ) и 530 (СЗ) пациентов с подтвержденным диагнозом на основе клинико-эпидемиологических данных и серологических тестов (тест-систем «ВектоХанта – IgM» и «ВектоХанта – IgG»). В качестве группы сравнения (контрольная группа) взяты 852 и 1 112 пациентов соответственно, у которых диагноз ГЛПС не был подтвержден. В исследование включены пациенты, постоянно проживающие на территории изучаемых зон и в течение последних 2-х месяцев не выезжавшие за их пределы.

Изучены различия по частоте регистрации клинико-лабораторных признаков в основной и контрольной группах пациентов. По результатам статистической обработки отобраны те признаки, которые у пациентов с подтвержденным диагнозом ГЛПС (IgM «+») встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. Для таких клинико-лабораторных признаков были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности (Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., Еремин С.Р., 2003). Показатель чувствительности симптома (или сочетания симптомов) определяли как долю (%) пациентов первой группы, у которых эти симптомы наблюдали. Показатель специфичности рассчитывали как долю (%) пациентов контрольной группы, у которых анализируемые симптомы отсутствовали. По результатам расчета показателей чувствительности и специфичности каждого из клинических признаков сформулировано стандартное эпидемиологическое определение случая ГЛПС применительно к ЛСЗ и СЗ.

Анализ структуры, численности и инфицированности ММ проводили по

результатам отлова животных, проведенного ЦГиЭ и Центром дезинфекции в Оренбургской области в 1995 – 2019 гг. в ЛСЗ и СЗ. Отлов ММ осуществляли в весенний и осенний сезоны в соответствии с СП 3.1.7.2614-10 и МУ 3.1.1029-01 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекций» (Москва, 2001) методом ловушек-линий с использованием ловушек Геро в открытых станциях (лесокустарниковые, луго-полевые, околородные). Всего отловлено 13 696 экземпляров ММ (4 415 в ЛСЗ и 9 281 в СЗ). Численность особей каждого вида ММ рассчитывали на 100 ловушко-суток (л/с). Для выявления основных (доминирующих) видов определяли индекс доминирования (Балог И., 1958), отражающий отношение числа особей какого-либо вида или видов к общему числу видов в биоценозе.

Определение хантавирусного антигена в суспензии легких ММ проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы «Хантагност». Постановку ИФА осуществляли согласно инструкции к тест-системе. При этом использовали классический принцип постановки твердофазного ИФА (Фримель Г., 1987). Показатели инфицированности (%) рассчитывали исходя из общего числа отловленных ММ каждого биологического вида за сезон.

Условия заражения ГЛПС изучены по данным карт эпидемиологического обследования больного трансмиссивными заболеваниями и зоонозами (форма 171-в). Проведена оценка возможных условий и обстоятельств заражения ГЛПС, имевших место в течение 45 дней до начала заболевания. Всего проанализирован 731 случай болезни за 1995 – 2019 гг. (369 в ЛСЗ и 362 в СЗ). Отбирали только те карты эпидемиологического обследования больного, в которых пациент указывал условия инфицирования, относящиеся лишь к одному типу/подтипу заболеваемости. Больные сравниваемых групп сопоставимы по полу, возрасту, социальному составу и сезону заражения (август – декабрь). Информационную базу данных составили случаи заражения только с взаимоисключающими условиями инфицирования. Показатели рассчитывали на 100 опрошенных в виде $M \pm m$.

Выявленные условия заражения хантавирусами сгруппированы соответственно классификации «типов эпидемического процесса (заболеваемости) при зоонозах и сапронозах по условиям заражения людей», предложенной Сергеевным В.И. (2017) и дополненной подтипами заболеваемости, характерными для ГЛПС (Корнеев А.Г. и др., 2022).

Влияние климата на заболеваемость ГЛПС изучали по воздействию на эпидемический процесс таких гелио-метеорологических факторов, как количество дней с

засухой, уровни снегового покрова, относительная влажность, температура приземного воздуха, количество осадков и числа Вольфа как показателя солнечной активности.

За каждый год с 1995 по 2019 гг. отобраны следующие параметры метеофакторов: месячное количество дней с засухой в апреле – сентябре; месячные уровни снегового покрова в см (максимальный, минимальный, средний) в феврале – марте; месячные значения относительной влажности в приземного воздуха в апреле – октябре; месячные значения температуры приземного воздуха в °С в январе – декабре; месячное количество осадков в мм в январе – декабре. Числа Вольфа брали ежемесячно в январе – декабре. Всего использовано 43 параметра за каждый год. Параметры метеофакторов для ЛСЗ отбирали по метеопостам, расположенным в с. Троицкое (Тюльганский район), для СЗ – в с. Илек (Илекский район) Оренбургской области.

Проводили оценку связи показателей многолетней заболеваемости ГЛПС населения изучаемых территорий с многолетними параметрами каждого отдельно взятого гелио-метеофактора с помощью коэффициента корреляции. Кроме того, проводили кросскорреляционный анализ, сдвигая параметры метеофакторов назад на 1 год. Учитывая, что числа Вольфа, как параметр солнечной активности, характеризуются строгой цикличностью в 11 лет (Чижевский А.Л., 1930), провели кросскорреляционный анализ со сдвигом значений чисел Вольфа от 1 года до 11 лет.

Для получения уравнения, описывающего зависимость уровня прогнозируемой заболеваемости ГЛПС на год от гелио-метеофакторов (далее «расчетная заболеваемость»), применяли метод множественной регрессии (Максимова Т.Г., Попова И.Н., 2018). Для этого отбирали параметры со статистически значимыми коэффициентами корреляции ($p \leq 0,05$).

Для проверки полученных уравнений на работоспособность вычислены годовые показатели расчетной заболеваемости за весь анализируемый период (1995 – 2019 гг.), которые сравнивали с годовыми показателями фактической (регистрируемой) заболеваемости ГЛПС за каждый год. При трансгрессии (пересечении) доверительных интервалов ($\pm 3m$) расчетной и фактической заболеваемости уравнения считали приемлемыми для прогнозирования заболеваемости. На последнем этапе рассчитаны прогнозируемые показатели заболеваемости ГЛПС населения ЛСЗ и СЗ на 2022 – 2023 гг.

Статистическая обработка материалов. Помимо статистических приемов, предусмотренных вышеназванными методиками оценки многолетней и внутригодовой динамики эпидемического процесса, кластерного и корреляционно-регрессионного анализа заболеваемости проводили оценку достоверности различий показателей.

Предварительно оценивали характер распределения значений показателей по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном (параметрическом) распределении применяли t-критерий Стьюдента. При непараметрическом распределении значимость различий определяли с помощью метода ХИ-квадрат (χ^2). При частоте встречаемости признаков менее 10 применяли поправку Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. В ходе оценки факторов риска рассчитывали отношения шансов (Odds Ratio, OR) и соответствующие 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Формирование базы данных и расчет показателей осуществляли в программах Excel (MSOffice 2010) и STATISTICA 10 (правообладатель ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России).

В главе 3 дана ландшафтная характеристика изучаемой территории и выделены приоритетные зоны риска заболеваемости населения ГЛПС.

Изучение ландшафтной характеристики Оренбургской области позволило выделить 2 ландшафта – лесостепной и степной. В целом оказалось, что степной ландшафт по сравнению с лесостепным отличается более засушливым климатом с более продолжительным теплым периодом.

Анализ многолетней динамики заболеваемости ГЛПС совокупного населения Оренбургской области за 1995 – 2019 гг. выявил тенденцию к снижению со среднегодовым темпом -2,6 % (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС населения Оренбургской области и РФ за 1995–2019 гг.

В РФ за этот же период наблюдалась стабилизация заболеваемости. Среднегодовое значение показателя заболеваемости в Оренбургской области оказалось равным $17,3 \pm 0,9$ на 100 тыс., в РФ за этот же период – $5,4 \pm 0,1$ на 100 тыс.

Кластерный анализ заболеваемости ГЛПС показал, что 4 территории Оренбургской области – Кувандыкский и Тюльганские районы, относящиеся к лесостепному ландшафту, и Илекский и Ташлинский районы, относящиеся к степному ландшафту, формируют 2 кластера, характеризующиеся наибольшими показателями среднемесячной заболеваемости и наибольшим приростом заболеваемости во времени. Таким образом, приоритетными районами риска заболеваемости ГЛПС на территории лесостепного ландшафта оказались Кувандыкский и Тюльганский районы (в дальнейшем эти районы были объединены в единую территорию, обозначенную как «лесостепная зона – ЛСЗ»), а на территории степного ландшафта – Илекский и Ташлинский («степная зона – СЗ»).

В главе 4 представлена оценка проявлений эпидемического процесса ГЛПС среди населения лесостепной и степной зон.

Сравнительный анализ многолетней динамики эпидемического процесса ГЛПС населения изучаемых зон за 1995 – 2019 гг. позволил установить (Рисунок 2), что в ЛСЗ наблюдается выраженная тенденция к снижению заболеваемости со среднегодовым темпом 8,6 %. Среди населения СЗ первый случай ГЛПС был зарегистрирован лишь в 1997 г., в 2000 – 2006 гг. наблюдался значительный подъем заболеваемости, а затем заболеваемость стала снижаться. В целом за анализируемый период среднегодовой темп снижения интенсивности эпидемического процесса на территории СЗ составил 2,1 %. Среднегодовое значение показателя заболеваемости ГЛПС населения СЗ ($118,2 \pm 15,9$ на 100 тыс.) оказалось выше заболеваемости населения ЛСЗ ($76,8 \pm 14,7$ на 100 тыс.) в 1,5 раза ($p=0,02$).

Изучение внутригодовой динамики заболеваемости населения ЛСЗ и СЗ показало, что для заболеваемости населения обеих зон за 1995 – 2019 гг. характерна ярко выраженная сезонность. Вместе с тем в ЛСЗ активизация эпидемического процесса наблюдается в летне-осенний период (июль – август), а в СЗ – в осенне-зимний (сентябрь – март). В структуре годовой заболеваемости в ЛСЗ и СЗ доля сезонной заболеваемости составляет 66,6 и 67,6 %, на долю круглогодичной приходится лишь 33,4 и 32,6 % соответственно. Вспышечная заболеваемость в обеих зонах не зарегистрирована.

Более раннее начало сезонного подъема в ЛСЗ (июль) по сравнению со СЗ (сентябрь), возможно, связано с активизацией условий заражения при осуществлении деятельности в быту, на приусадебном участке и во время сельскохозяйственных работ.

Этому способствует расположение населенных пунктов ЛСЗ в непосредственной близости от лесных массивов, где обитает рыжая полевка, в отличие от СЗ, где оптимальные условия для нее существуют только в поймах рек. Позднее залегание снежного покрова в конце ноября – середине декабря в СЗ, по сравнению ЛСЗ (конец октября – середина ноября), ограничивающее рекреационную деятельность населения и снижающее активность воздушно-пылевого – основного пути заражения хантавирусами, вероятно, обуславливает продолжительность сезонного подъема в СЗ до марта месяца.

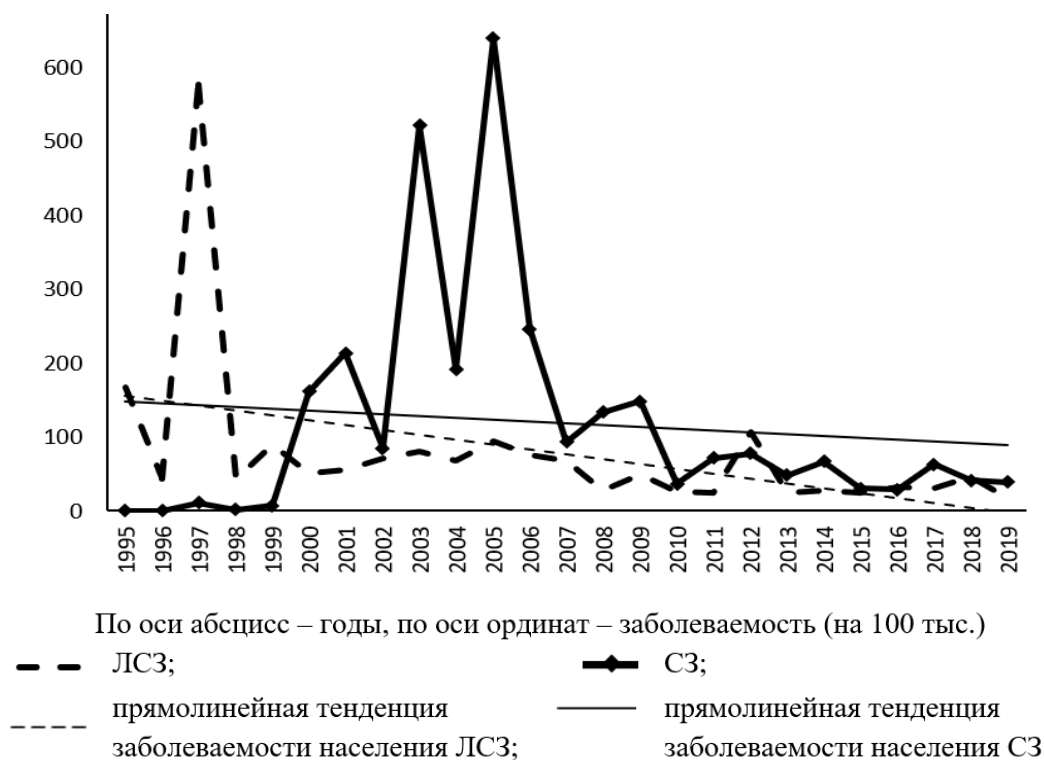


Рисунок 2 – Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС населения лесостепной и степной зон в 1995–2019 гг.

Оценка возрастной структуры заболеваемости ГЛПС выявила, более 93 % случаев ГЛПС в ЛСЗ и СЗ приходится на взрослое население. Среди взрослых в ЛСЗ наибольший показатель заболеваемости отмечается в группе 17 – 29 лет ($254,3 \pm 10,9$ на 100 тыс.). В СЗ группами риска заболеваемости являются лица 17 – 29 лет ($208,6 \pm 9,1$ на 100 тыс.) и 30 – 39 лет ($197,3 \pm 10,8$ на 100 тыс.) ($p < 0,05$ во всех парах сравнения с другими возрастными группами).

В ЛСЗ заболеваемость мужского населения ($241,2 \pm 6,8$ на 100 тыс.) выше заболеваемости женского ($20,6 \pm 1,8$ на 100 тыс.) в 11,7 раз, а в СЗ ($269,8 \pm 6,6$ и $0,3 \pm 0,2$ на 100 тыс. соответственно) – в 899,3 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Доля случаев болезни мужского населения ЛСЗ составила $90,7 \pm 0,8$ %, в СЗ – $99,9 \pm 0,1$ %.

В структуре больных взрослых доля неработающих (включая неработающих

пенсионеров) в ЛСЗ составляет $33,0 \pm 1,3$ %, рабочих промышленных предприятий и служащих – $26,7 \pm 1,2$ %, работников сельскохозяйственной отрасли – $25,9 \pm 1,2$ %, учащихся – $10,2 \pm 0,8$ % соответственно. В СЗ неработающие составляют $39,1 \pm 1,3$ %, рабочие предприятий и служащие – $30,2 \pm 1,2$ %, работники сельскохозяйственной отрасли – $19,4 \pm 1,1$ %, учащиеся – $10,4 \pm 0,8$ % соответственно. Таким образом, выявлено примерно равное распределение случаев ГЛПС по социальным группам в ЛСЗ и СЗ. При этом в обеих зонах в эпидемический процесс вовлекается преимущественно неработающее население.

Оценка скрыто протекающего эпидемического процесса ГЛПС по частоте встречаемости антител к хантавирусам в сыворотке крови лиц, постоянно проживающих на изучаемых территориях, показала, что показатель серопревалентности населения в ЛСЗ составила $9,9 \pm 1,4$ на 100 обследованных, тогда как в СЗ – лишь $4,4 \pm 0,9$ ($p=0,002$). При этом на территории ЛСЗ серопревалентность мужчин ($13,7 \pm 2,3$ на 100 обследуемых) была выше серопревалентности женщин ($5,4 \pm 1,6$) в 2,5 раза ($\chi^2=7,4$; $p=0,006$), на территории СЗ ($7,3 \pm 1,7$ и $1,6 \pm 0,8$ на 100) в 4,6 раз выше ($\chi^2=8,1$; $p=0,004$). Относительно низкая степень интенсивности скрыто протекающего эпидемического процесса ГЛПС среди населения СЗ по сравнению с ЛСЗ объясняется, прежде всего, сравнительно недавним (с 1997 г.) вовлечением этой территории в эпидемический процесс ГЛПС. Выявленные различия между изучаемыми зонами в степени «проэпидемичивания» как мужского, так и женского населения, вероятно, объясняются разными условиями и обстоятельствами их инфицирования.

С помощью универсальных праймеров из общего количества проб от больных из ЛСЗ принадлежность выделенных РНК-изолятов к хантавирусам была подтверждена в 34,8 % случаев, из СЗ – в 26,2 %. РНК хантавирусов от ММ выявлена в 42,9 % случаев в ЛСЗ, и в 42,4 % в СЗ. Все «положительные» пробы были от рыжей полевки. При этом во всех положительных пробах на хантавирусы в сыворотке крови от больных людей и в суспензии легких рыжей полевки из ЛСЗ и СЗ с помощью специфичных праймеров была выявлена РНК вируса Пуумала.

В выделенных РНК-изолятах вируса Пуумала в позиции 299 – 307 (SPDDIESPN) были определены аминокислотные последовательности, которые оказались соответствующими вирусам Волго-Уральской группы (Гаранина С.Б., 2007). Все секвенированные пробы от людей (11) и ММ (13) были зарегистрированы в базе данных «GenBank» под номерами EU562997 – 563016 и EU652423 – EU652426.

По фрагменту аминокислотной последовательности позиции 232 – 241 для

хантавирусов из ЛСЗ была характерной последовательность **PEKIREFMЕK**, а для вирусов из степной зоны – **PERIREFMER** (жирным курсивом выделены различающиеся фрагменты). Проведенный филогенетический анализ позволил установить низкий уровень генетических различий (0,2 %; $0,006 \pm 0,0014$) между РНК-изолятами вируса Пуумала, выявленными от больных и рыжей полевки из ЛСЗ Оренбургской области. Аналогичные результаты были получены и при анализе РНК-изолятов из СЗ: уровень генетических различий изолятов составил лишь 0,3 % ($0,0085 \pm 0,0016$). В то же время изоляты из ЛСЗ значительно отличались от изолятов из СЗ, в среднем на 6,5 %.

Генетические варианты вирусов ЛСЗ Оренбуржья близки к изолятам из Республики Башкортостан, а изоляты СЗ Оренбуржья – к изолятам Самарской области. Степень различий в первом случае составила лишь 0,9 %, во втором – 3,0 %. Вероятно, процесс формирования природных очагов ГЛПС на территории Оренбургской области происходил за счёт расширения ареалов различных геновариантов хантавирусов, циркулирующих в Самарской области и Республики Башкортостан.

В главе 5 рассмотрены клинические особенности ГЛПС населения лесостепной и степной зон и представлены результаты разработки стандартного эпидемиологического определения клинически подтвержденного случая инфекции.

Сравнительная оценка основных клинических проявлений ГЛПС на территории ЛСЗ и СЗ выявила, что больные СЗ, по сравнению с ЛСЗ, чаще предъявляли жалобы на головную боль, ухудшение зрения, боли в пояснице; у них чаще регистрировали кровотечения, рвоту, лихорадку, олигурию, патологические изменения в анализе мочи. В целом отмечено более тяжелое течение инфекционного процесса ГЛПС у больных СЗ, по сравнению с ЛСЗ, что нашло отражение и в более длительных сроках госпитализации больных СЗ.

Как уже было отмечено, в ЛСЗ регистрация ГЛПС ведется с 1972 г., тогда как первые случаи ГЛПС в СЗ появились лишь в 1997 г. Очевидно, более длительная циркуляция хантавирусов в ЛСЗ по сравнению с СЗ сформировала среди населения значительную иммунную прослойку, что и обусловило более легкую клинику инфекции в ЛСЗ. Кроме того, нельзя исключить, что высокий популяционный иммунитет способствовал вытеснению наиболее вирулентных геновариантов вируса.

Выявленные особенности клинической картины ГЛПС явились базой для разработки стандартного эпидемиологического определения случая инфекции. Прежде всего, были выявлены клинико-лабораторные признаки, которые чаще встречались в группе больных с лабораторно-подтвержденным диагнозом ГЛПС по сравнению с

контрольной группой. Результаты этого анализа по ЛСЗ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости клинико-лабораторных признаков у больных лесостепной зоны

Клинико-лабораторные признаки	Больные с лабораторным подтверждением диагноза «ГЛПС» (n=360)		Больные, у которых диагноз «ГЛПС» не подтвердился (n=852)		Значимость различий (χ^2 ; p)
	кол-во	на 100 обследованных	кол-во	на 100 обследованных	
Головная боль	138	38,3±2,6	512	60,1±1,7	47,3; 0,001
Боль в пояснице	279	77,5±2,2	422	49,5±1,7	80,0; 0,001
Ухудшение зрения	261	72,5±2,4	11	1,3±0,4	733,2; 0,001
Геморрагии	209	58,1±2,6	12	1,4±0,4	540,9; 0,001
Кровотечения	21	5,8±1,2	15	1,8±0,5	13,4; 0,001
Склерит	286	79,4±2,1	29	3,4±0,6	759,8; 0,001
Рвота	184	51,1±2,6	273	32,0±1,6	38,4; 0,001
Субфебрилитет	92	25,6±2,3	574	67,4±1,6	177,1; 0,001
Фебрильная лихорадка	216	60,0±2,6	318	37,3±1,7	51,9; 0,001
Олигурия	257	71,4±2,4	27	3,2±0,6	718,0; 0,001
Анурия	5	1,4±0,6	1	0,1±0,1	5,9; 0,001
Протеинурия	216	60,0±2,6	204	23,9±1,5	143,7; 0,001
Эритроцитурия	109	30,3±2,4	124	14,6±1,2	55,8; 0,001
Лейоцитурия	216	60,0±2,6	373	43,8±1,7	26,0; 0,001

В условиях СЗ так же выявлены клинические симптомы ГЛПС, которые чаще встречались в группе больных с подтвержденным диагнозом, чем в контрольной группе (Таблица 2).

Анализ чувствительности и специфичности клинико-лабораторных признаков у больных СЗ показал, что признаками, обладающими одновременно наибольшей чувствительностью и наибольшей специфичностью, оказались: ухудшение зрения (чувствительность – 78,7 %; специфичность – 98,4 %), склерит (76,6 % и 96,0 %), олигурия (77,7 % и 96,9 % соответственно).

Анализ чувствительности и специфичности различных сочетаний клинических признаков у пациентов СЗ выявил, что сочетание любых двух из отобранных признаков (ухудшение зрения + склерит; ухудшение зрения + олигурия; склерит + олигурия; ухудшение зрения + склерит + олигурия) обладает высокими значениями чувствительности (66,8–70,6 %) и крайне высокими (99,7–100,0 %) значениями специфичности. Сочетание же всех трех клинико-лабораторных признаков дает наименьший показатель чувствительности (66,8 %) при высоком показателе специфичности (100,0 %).

Таблица 2 – Частота встречаемости клинико-лабораторных признаков больных степной зоны

Клинико-лабораторный признак	Больные с лабораторным подтверждением диагноза «ГЛПС» (n=530)		Больные, у которых диагноз «ГЛПС» не подтвердился (n=1112)		Значимость различий (χ^2 ; p)
	кол-во	на 100 обследованных	кол-во	на 100 обследованных	
Головная боль	415	78,3±1,8	813	73,1±1,3	4,9; 0,028
Боль в пояснице	504	95,1±0,9	676	60,8±1,5	207,2; 0,001
Ухудшение зрения	417	78,7±1,8	18	1,6±0,4	1090,6; 0,001
Геморрагии	152	28,7±2,0	34	3,1±0,5	232,0; 0,001
Кровотечения	102	19,2±1,7	85	7,6±0,8	46,7; 0,001
Склерит	406	76,6±1,8	45	4,0±0,6	944,8; 0,001
Рвота	321	60,6±2,1	162	14,6±1,1	363,5; 0,001
Субфебрилитет	132	24,9±1,9	162	14,6±1,1	25,4; 0,001
Фебрильная лихорадка	368	69,4±2,0	894	80,4±1,2	23,6; 0,001
Олигурия	412	77,7±1,8	34	3,1±0,5	1008,0; 0,001
Анурия	29	5,5±1,0	3	0,3±0,2	48,1; 0,001
Протеинурия	408	77,0±1,8	376	33,8±1,4	266,4; 0,001
Эритроцитурия	233	44,0±2,2	104	9,4±0,9	261,5; 0,001
Лейкоцитурия	408	77,0±1,8	722	64,9±1,4	23,7; 0,001

Таким образом, несмотря на более тяжелое течение инфекции в СЗ по сравнению с ЛСЗ, для обеих территорий стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС должно включать в себя наличие у больного двух из трех клинических признаков: ухудшение зрения, склерит, олигурия. Полученное стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС для больных из ЛСЗ и СЗ имеет прикладное значение для уточнения уровня заболеваемости на территории изучаемых зон при проведении ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа.

В главе 6 дана видовая структура, численность и инфицированность хантавирусами мелких млекопитающих лесостепной и степной зон и их влияние на эпидемический процесс ГЛПС.

В отловах ММ на территории ЛСЗ за 1995 – 2019 гг. обнаружено всего 8 биологических видов ММ, а именно: рыжая полевка, малая лесная мышь, желтогорлая мышь, полевая мышь, мышь домовая, обыкновенная полевка, бурозубка обыкновенная и бурозубка малая. В отловах в условиях СЗ выявлены те же виды ММ, кроме полевой мыши.

По долевого присутствию в отловах в ЛСЗ доминировали: рыжая полевка (44,7±1,0 %), малая лесная мышь (24,9±0,8 %) и мышь домовая (20,3±0,7 %). В СЗ

доминантными видами ММ оказались малая лесная мышь ($48,9 \pm 0,7$ %) и рыжая полевка ($38,8 \pm 0,6$ %).

По результатам расчета коэффициента корреляции в осенний период в ЛСЗ и в СЗ обнаружена связь средней силы между заболеваемостью и численностью рыжей полевки ($r=0,52$ и $0,56$ соответственно; $p<0,05$ в обоих случаях).

Следует отметить, что в ЛСЗ рыжая полевка, обитая в лесах, расположенных в колках, балках по склонам холмов, лесах, распространена более широко и, соответственно, более многочисленна, чем в СЗ. Расселение животных в СЗ происходит, прежде всего, по руслам рек (Скачков М.В., Яковлев А.Г., 2007), поскольку в степном ландшафте обитание рыжей полевки возможно в пределах 150 м от границы водоема (Шерстнев В.М., 2004, 2005), где террасово расположенная растительность поймы обеспечивает этому биологическому виду достаточную кормовую базу.

При сравнительном анализе инфицированности ММ по данным сезонных отловов оказалось, что в ЛСЗ и СЗ как весной, так и осенью максимально инфицированной была рыжая полевка. В ЛСЗ этот показатель весной составил $17,3 \pm 1,6$ %, осенью – $11,7 \pm 0,9$ %, в СЗ – $28,4 \pm 1,6$ % и $19,3 \pm 0,7$ % соответственно (по отношению к показателям инфицированности других видов ММ $p<0,05$ во всех случаях). Сопоставление многолетней динамики заболеваемости населения изучаемых зон и инфицированностью хантавирусами рыжей полевки показало, что на территории ЛСЗ между указанными параметрами имеется корреляция осенью ($r=0,49$; $p<0,05$), а на территории СЗ – весной ($r=0,66$; $p<0,05$).

Таким образом, преобладание инфицированности рыжей полевки в СЗ по сравнению с ЛСЗ и корреляция этого показателя с заболеваемостью соответствует повышенному уровню заболеваемости ГЛПС населения СЗ и указывает на приоритетную роль рыжей полевки как источника возбудителя ГЛПС на территории изучаемых ландшафтных зон.

В главе 7 представлены условия и обстоятельства заражения ГЛПС населения лесостепной и степной зон.

Для определения условий заражения ГЛПС была использована классификация «типов эпидемического процесса (заболеваемости) при зоонозах и сапронозах по условиям заражения людей» (Сергевнин В.И., 2017). Применительно к особенностям инфицирования ГЛПС в условиях изучаемых ландшафтов классификация была модифицирована (Таблица 3). Жилищный (бытовой) тип заболеваемости определен не только как случаи инфицирования в быту от источника (ММ), находящегося по месту

проживания заболевшего, но и заражение при работе на приусадебном участке. Дополнены сельскохозяйственный и промышленный типы заболеваемости: сельскохозяйственный – заготовительным подтипом, инфицирование при котором происходит во время работ, связанных с заготовкой сена и соломы; промышленный – природно-профессиональным подтипом, включающие инфицирование работников лесного хозяйства, нефтегазодобывающей промышленности и других категорий работ, производящихся в природных условиях.

Анализ условий заражения хантавирусами показал, что в ЛСЗ и СЗ преобладал рекреационный тип эпидемического процесса ГЛПС. На территории ЛСЗ частота встречаемости рекреационного типа ($50,1 \pm 2,6$ % заболевших) была в 1,5 – 26,4 раз выше, чем сельскохозяйственного ($17,1 \pm 2,0$ %), промышленного ($1,9 \pm 0,7$ %) и жилищного ($32,8 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$ во всех случаях). В условиях СЗ количество заражений рекреационного типа ($71,3 \pm 2,4$ %) оказалось в 3,9 – 68,4 раз больше, чем сельскохозяйственного ($10,5 \pm 1,6$ %), промышленного ($1,1 \pm 0,5$ %) и жилищного ($18,2 \pm 2,0$ %; $p < 0,05$ во всех случаях). При этом рекреационный тип эпидемического процесса чаще регистрировался на территории СЗ, тогда как реже встречающиеся сельскохозяйственный и жилищный типы заражения чаще реализовались в условиях ЛСЗ ($p < 0,05$ во всех случаях). Различий в частоте встречаемости редкого промышленного типа эпидемического процесса между зонами не отмечено.

В пределах рекреационного типа эпидемического процесса на территории обеих зон наиболее часто встречался природный подтип заболеваемости ГЛПС. Эта разница определялась за счет случаев, связанных с рыбалкой и отдыхом в лесу, количество которых в СЗ ($19,1 \pm 2,1$ и $11,3 \pm 1,7$ %), превышали аналогичные показатели в ЛСЗ ($9,8 \pm 1,5$ и $4,3 \pm 1,1$ %) в 2,0 и 2,6 раз соответственно ($p < 0,001$ в каждой паре сравнения). В то же время не были обнаружены различия в условиях заражения во время «охоты», «сбора грибов», «сбора ягод» и «случайного посещения леса» ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Типы заболеваемости ГЛПС по условиям заражения людей

Типы	Подтипы	Условия заражения
1	2	3
Рекреационный	Природный	Инфицирование при отдыхе на природе от ММ или объектов внешней среды (почва, открытые водоемы) в т.ч. во время рыбалки, охоты, сбора грибов и ягод, при кратковременном посещении леса

Продолжение таблицы 3

1	2	3
	Дачный	Инфицирование при отдыхе в коллективных садах или на дачах от ММ или внешней среды
	Лесопарковый	Инфицирование при отдыхе в парках, скверах от ММ или объектов внешней среды
Сельскохозяйственный	Животноводческий	Инфицирование при обслуживании сельскохозяйственных животных в коллективных хозяйствах
	Заготовительный	Инфицирование во время работы, связанной с заготовкой сена и соломы
	Другие	Инфицирование во время мелиоративных работ, кормопроизводства, и др.
Промышленный	Природно-профессиональный	Инфицирование работников лесного хозяйства, нефтегазодобывающей промышленности и др.
	Рыболовно-охотничий	Инфицирование во время промысловой рыбалки или охоты
	Другие	Инфицирование в условиях предприятий рыбо-, овоще-, зерноперерабатывающей, комбикормовой, кожевенной, меховой и др. промышленности
Жилищный (бытовой)		Инфицирование в быту от источника (ММ), находящегося по месту проживания заболевшего (включая инфицирование при работе на приусадебном участке)

Изучаемые зоны различались так же по условиям инфицирования в рамках жилищного типа заболеваемости. Частота инфицирования во время «работы в приусадебном хозяйстве» в ЛСЗ ($19,5 \pm 2,1$ %) превысила таковую в СЗ ($11,3 \pm 1,7$ %; $p=0,003$). Частота случаев, возможно связанных с инфицированием в быту по месту проживания от ММ или объектов окружающей среды в ЛСЗ ($13,3 \pm 1,8$ на 100 опрошенных), превысила аналогичный показатель в СЗ ($6,8 \pm 1,3$ на 100 опрошенных) в 1,9 раз ($p=0,006$). Не обнаружено различий между зонами по условиям инфицирования «работа в коллективном саду» ($p=0,699$).

При сборе эпидемиологического анамнеза пациентами не отмечались условия инфицирования, связанные с отдыхом в лесопарковой зоне, то есть характерные для лесопаркового подтипа заболеваемости.

Таким образом, различия изучаемых ландшафтных зон по типам и подтипам заболеваемости ГЛПС обусловлены в первую очередь наличием в СЗ пойменных лесов, территория которых характеризуется большей вероятностью инфицирования в связи с высокой степенью заселенностью рыжей полевкой, по сравнению с лесными угодьями ЛСЗ. Изучаемые зоны отличались, прежде всего, по условиям инфицирования, входящих в структуру рекреационного типа эпидемического процесса ГЛПС, преобладающего в СЗ.

Сельскохозяйственный и жилищный типы в большей степени выявлялись в ЛСЗ против СЗ. Не обнаружены различия между ландшафтными зонами в пределах условий инфицирования промышленного типа. Конкретизация обстоятельства заражения хантавирусами в пределах изучаемых зон в сравнении, показала, что в ЛСЗ чаще, чем в СЗ, инфицирование происходит во время работы в приусадебном хозяйстве, в быту по месту проживания от ММ или объектов окружающей среды, а также в условиях сельскохозяйственного типа эпидемического процесса вследствие ухода за сельскохозяйственными животными и работами, связанными с заготовкой сена и соломы. В СЗ, в отличие от ЛСЗ, чаще происходит инфицирование на рыбалке и при отдыхе в лесу.

Преобладание заражений хантавирусами Пуумала во время рыбалки и отдыха в природных условиях в СЗ, по сравнению с ЛСЗ, можно объяснить ограниченностью территории обитания рыжей полевки в СЗ поймой рек и более плотным заселением сравнительно небольшого ареала обитания, что увеличивает количество контактов между животными. Вследствие этого эпизоотический процесс в СЗ, несмотря на локальность, протекает более интенсивно, чем в ЛСЗ. Последнее подтверждается и более высокой степенью инфицированности рыжей полевки в СЗ по сравнению с ЛСЗ.

Относительное преобладание условий заражения при работе в приусадебном хозяйстве жилищного типа в ЛСЗ по сравнению со СЗ объясняется, прежде всего, расположением населенных пунктов лесостепного ландшафта в непосредственной близости от лесных массивов, что создает более благоприятные условия для сезонной миграции рыжей полевки (и других биологических видов ММ) в приусадебные хозяйства. При этом не исключается заражение мыши домовая от рыжей полевки. В СЗ такое было бы возможно при расположении населенных пунктов в пойменной зоне рек, однако с учетом их весеннего разлива, приусадебные хозяйства, как правило, находятся на значительном удалении от береговой линии вне пойменных лесов или в местности со скудной древесно-кустарниковой растительностью, где отсутствуют оптимальные условия обитания рыжей полевки.

Более частое заражение хантавирусами в ЛСЗ, по сравнению с СЗ, в быту можно объяснить, как и при сельскохозяйственном типе, большей вероятностью сезонной миграции рыжей полевки в населенные пункты лесостепной зоны, в виду их расположения в непосредственной близости от лесных массивов, что наблюдается в СЗ крайне редко.

В главе 8 показано влияние гелио-метеорологических факторов на эпидемический

процесс ГЛПС и возможности «климатического» прогнозирования заболеваемости на территории лесостепной и степной зон.

Сопоставление многолетней динамики заболеваемости ГЛПС с гелио-метеофакторами показало, что на территории ЛСЗ показатели заболеваемости имели прямую средней силы связь с параметрами количества осадков в марте текущего года ($r=0,60$; $p=0,002$) и в октябре предыдущего года ($r=0,74$; $p<0,001$). Кроме того, получена прямая средней силы связь между заболеваемостью ГЛПС населения и числами Вольфа со сдвигом, предшествующим заболеваемости на 6 лет ($r=0,49$; $p=0,01$). Исходя из величин коэффициентов корреляции и их статистической значимости представилось возможным использовать отобранные параметры гелио-метеофакторов для построения уравнения множественной регрессии зависимости заболеваемости от отобранных показателей гелио-метеофакторов.

Для осадков в марте текущего года коэффициент регрессии составил значение $+0,06$ ($p=0,03$); для осадков в октябре предыдущего года $+0,63$ ($p=0,001$); для чисел Вольфа со сдвигом в 6 лет $+0,35$ ($p=0,013$). Полученные результаты свидетельствуют, что при изменении количества осадков в марте текущего года на 1 мм следует ожидать изменение уровня заболеваемости на 0,06 случаев на 100 тыс.; количества осадков в октябре – на 0,63 на 100 тыс.; изменение числа Вольфа на единицу изменит уровень заболеваемости на 0,35 случаев на 100 тыс.

По результатам регрессионного анализа получено уравнение множественной регрессии следующего вида:

$$y_1 = -12,16 + 0,06 * a + 0,63 * b + 0,35 * c, \quad (1)$$

где y_1 – расчетный показатель заболеваемости ГЛПС населения ЛСЗ в текущем году, сл. на 100 тыс.;

a – количество осадков в марте текущего года (мм);

b – количество осадков в октябре предыдущего года (мм);

c – число Вольфа (со сдвигом на 6 лет).

Коэффициент множественной регрессии составил значение 0,82; коэффициент детерминации 71,19 %; F-отношение 14,55 при $p<0,001$.

Для проверки возможности использования полученного уравнения для прогнозирования заболеваемости было проведено сравнение расчетной и фактической заболеваемости ГЛПС населения лесостепного ландшафта за 1995 – 2019 гг. (Рисунок 3). Оказалось, что пересечение (трангрессия) доверительных интервалов показателей расчетной и регистрируемой заболеваемости в пределах $\pm 3m$ наблюдалось во все годы

изучаемого периода, что позволило считать правомерным использование полученного регрессионного уравнения для расчета прогнозируемого показателя заболеваемости ГЛПС на текущий год. Прогнозируемый показатель заболеваемости ГЛПС населения на 2023 г. составил значение $37,3 \pm 8,0$ случаев на 100 тыс. (от 13,3 до 61,2 случаев на 100 тыс. при $I \pm 3m$).

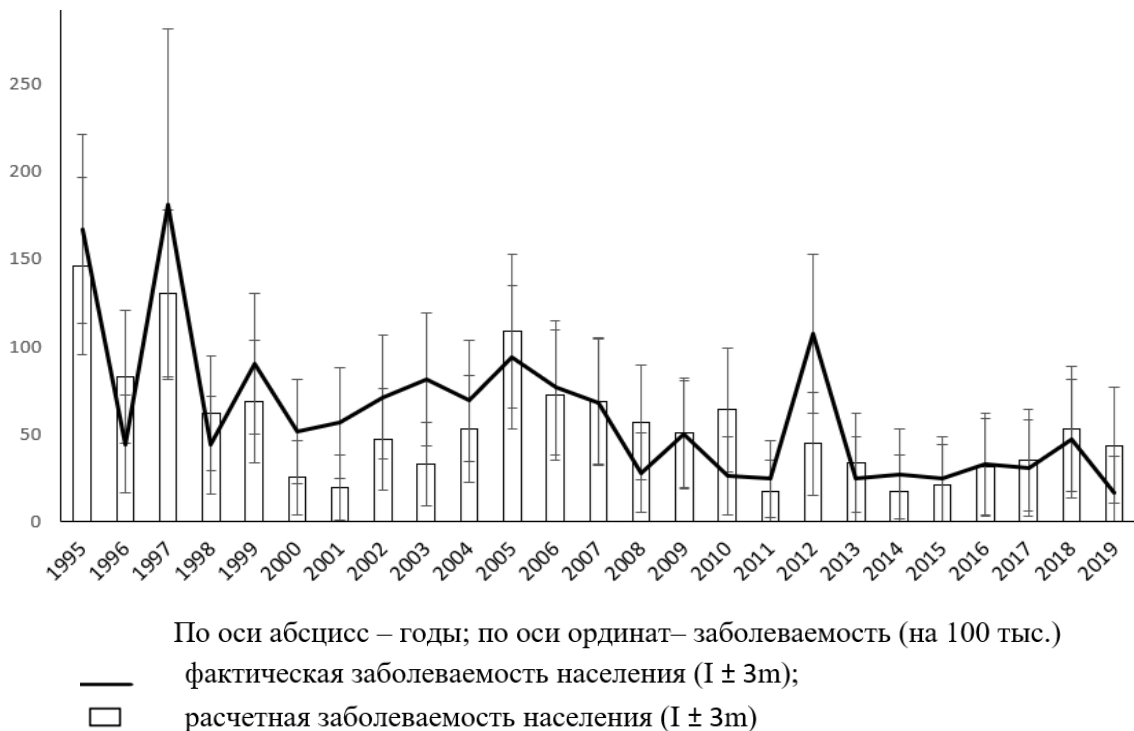


Рисунок 3 – Расчетная и фактическая заболеваемость ГЛПС населения лесостепного ландшафта за 1995 – 2019 гг.

Корреляционный анализ, проведенный на территории СЗ за 1995 – 2019 гг., выявил обратную средней силы связь заболеваемости ГЛПС с количеством осадков в феврале текущего года ($r=-0,59$; $p=0,003$), прямую средней силы связь с количеством осадков в июне предыдущего года ($r=0,65$; $p=0,007$) и прямую средней силы связь с числом Вольфа со сдвигом 3 года ($r=0,65$; $p=0,001$).

Регрессионный анализ выявил, что для осадков в феврале текущего года коэффициент регрессии составил $-0,36$ ($p=0,04$); для осадков в июне предыдущего года $+0,441$ ($p=0,016$); для чисел Вольфа со сдвигом в 3 года $+0,40$ ($p=0,03$). При изменении количества осадков в феврале текущего года на 1 мм следует ожидать изменения уровня заболеваемости на 0,36 случаев на 100 тыс.; количества осадков в июле – на 0,44 на 100 тыс.; изменение числа Вольфа на единицу – изменит уровень заболеваемости на 0,40 случаев на 100 тыс.

По результатам регрессионного анализа получено уравнение множественной регрессии следующего вида:

$$y_2 = 47,12 - 0,36 * a + 0,44 * b + 0,40 * c, \quad (2)$$

где y_2 – расчетный показатель заболеваемости ГЛПС населения СЗ в текущем году, сл. на 100 тыс.;

a – количество осадков в феврале текущего года (мм);

b – количество осадков в июле предыдущего года (мм);

c – число Вольфа (со сдвигом на 3 года).

В результате расчета множественной линейной регрессии установлено наличие сильной прямой связи между изучаемыми параметрами гелио-метеофакторов и заболеваемостью ГЛПС населения степной зоны. Коэффициент множественной регрессии составил 0,88; коэффициент детерминации 72,26 %; F-отношение 13,16 при $p < 0,001$.

Связь гелио-метеофакторов и эпидемического процесса ГЛПС может быть реализована в первую очередь через изменения в популяции ММ. Влияние количества осадков в марте текущего года на заболеваемость населения ЛСЗ объясняется тем, что осадки в виде снега в этот период являются благоприятным условием для подснежного размножения рыжей полевки силу малой ее доступности для хищников. Осадки в октябре предыдущего года в виде дождя (средний срок устойчивого залегания снегового покрова в этом ландшафте – середина ноября) продлевают период вегетации трав и кустарников, создавая достаточную комовую базу для рыжей полевки, способствуя росту численности ее популяции. В то же время на территории СЗ незначительное количество осадков в феврале текущего года, проявляющееся дождем и мокрым снегом, способствует образованию ледяной корки на снеговом покрове, что в отличие от лесостепного ландшафта препятствуют интенсивному размножению рыжей полевки. Поскольку засушливое лето способствует депрессии популяции, рост числа осадков в июле (наиболее засушливый месяц в условиях степи) прошлого года способствует увеличению численности популяции рыжей полевки за счет формирования значительной кормовой базы. Что касается чисел Вольфа, то влияние солнечной активности на эпидемический процесс широко описаны в литературе (Чижевский А.Л., 1930; Скачков М.В., 2004 – 2007; Шерстнев В.М., 2004, 2005 и др.).

Сопоставление расчетной и фактической (регистрируемой) заболеваемости ГЛПС населения степного ландшафта за 2005 – 2019 гг. (первые случаи ГЛПС на этой территории появились лишь в 1997 г., а система выявления и регистрации случаев инфекции была налажена только к 2004 г.) показало (Рисунок 4), что пересечение

(трансгрессия) доверительных интервалов показателей расчетной и регистрируемой заболеваемости в пределах $\pm 3m$ наблюдалось практически за все годы изучаемого периода. Это позволило судить о правомерности использования полученного регрессионного уравнения для расчета прогнозируемого показателя заболеваемости ГЛПС на последующие годы. Прогнозируемый показатель заболеваемости ГЛПС на 2023 г. составил $55,5 \pm 10,9$ случаев на 100 тыс. (от 22,9 до 88,1 случаев на 100 тыс. при $I \pm 3m$).

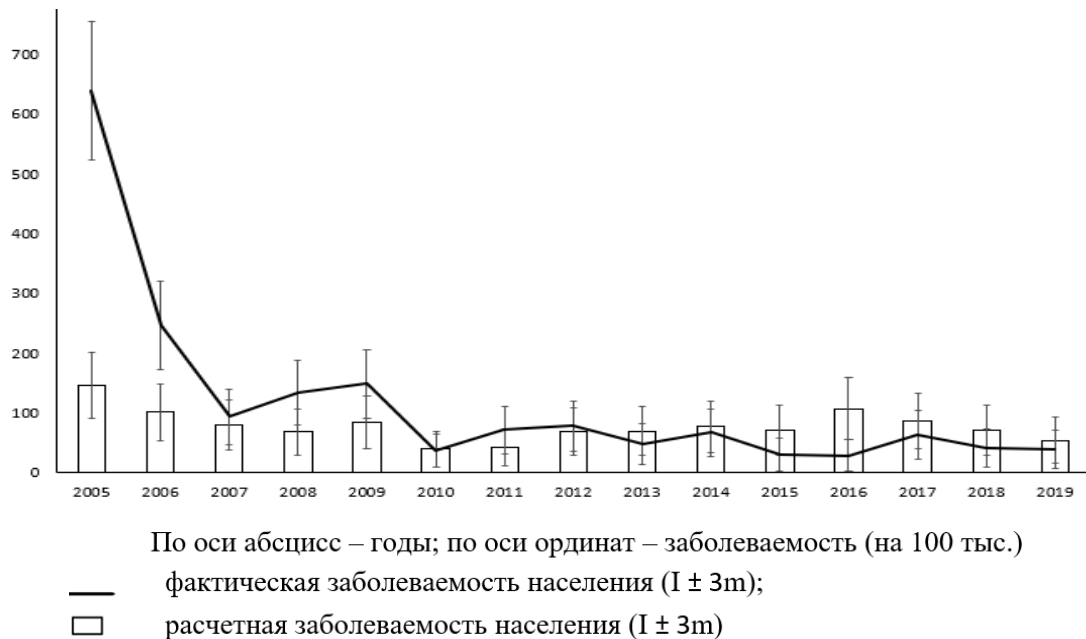


Рисунок 4 – Расчетная и фактическая заболеваемость ГЛПС населения степного ландшафта за 2005 – 2019 гг.

Полученные уравнения краткосрочного (на текущий год) прогноза интенсивности эпидемического процесса ГЛПС с учетом гелио-метеофакторов на территории лесостепного и степного ландшафтов проверены на соответствие фактическим показателям заболеваемости и могут быть рекомендованы для практического использования.

В заключении представлены основные результаты исследования, свидетельствующие о том, что проявления и факторы риска эпидемического процесса ГЛПС среди населения лесостепного и степного ландшафтов имеют существенные различия, связанные с территориальными особенностями гелио-метеорологических и социальных условий, численностью и инфицированностью хантавирусами ММ. Обосновано стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС и методика прогнозирования заболеваемости ГЛПС на основе оценки ландшафтных гелио-метеорологических факторов. Сформулирована концепция ландшафтно-ориентированного эпизоотолого-эпидемиологического надзора за ГЛПС,

предусматривающая необходимость оценки проявлений эпидемического и эпизоотического процессов инфекции и факторов, их обуславливающих, среди населения лесостепных и степных территорий, имеющих специфику природных и социальных условий.

Перспективы дальнейшей разработки темы определяются ее актуальностью и типичностью для лесостепных и степных ландшафтных территорий. Одним из важных направлений научных исследований в области эпидемиологии ГЛПС в условиях разных ландшафтов может быть изучение обстоятельств и условий попадания хантавирусов в ротовую полость человека при разных типах и подтипах эпидемического процесса, что возможно при разработке эффективных тест-систем выявления маркеров возбудителя на объектах окружающей среды.

Выводы

1. По результатам кластеризации 155 административных районов Оренбургской области и сопредельных территорий Челябинской и Самарской областей, Республик Башкортостан и Татарстан по сходным характеристикам помесечной заболеваемости ГЛПС за 1995 – 2019 гг. выделено 4 территории Оренбургской области – Кувандыкский и Тюльганские районы, относящиеся к лесостепному ландшафту, и Илекский и Ташлинский районы, относящиеся к степному ландшафту, характеризующиеся наибольшими показателями среднемесячной заболеваемости и максимальным приростом заболеваемости в многолетней динамике.

2. Проявления заболеваемости ГЛПС населения лесостепной и степной зон имеют сходства и различия. Для обеих зон характерным является преимущественное вовлечение в эпидемический процесс взрослых (более 93 % заболевших), мужчин (более 90 % заболевших) и неработающих (более 30 % заболевших). Среди населения степной зоны, по сравнению с лесостепной, интенсивность эпидемического процесса в 1,5 раза выше, заболеваемость снижается менее выраженным среднегодовым темпом (2,2 против 8,6 %), регистрируется более поздний сезонный подъем заболеваемости (в осенне-зимний период против летне-осеннего), группами риска заболеваемости являются лица не только молодого, но и среднего возраста (17 – 39 лет против 17 – 29 лет).

3. На территории лесостепной и степной зон Оренбургской области, как среди мелких млекопитающих, так и среди населения, циркулирует вирус Пуумала. При низком уровне генетических различий изолятов внутри каждой зоны, изоляты из лесостепных и степных зон различаются между собой значительно. В лесостепной зоне Оренбуржья циркулируют генетические варианты вируса Пуумала, близкие хантавирусам из соседней

Республики Башкортостан, а на территории степной зоны – генетически близкие штаммам вируса, выделенным на территории Самарской области.

4. Отмечено более тяжелое клиническое течение ГЛПС на территории степной зоны по сравнению с лесостепной, что обусловило более длительный срок госпитализации больных, который составил в первом случае $17,5 \pm 0,2$ дней, во втором – $14,3 \pm 0,3$ дней ($p < 0,001$). Установлено, что несмотря на более тяжелое течение инфекции в степной зоне по сравнению с лесостепной для обеих территорий стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС должно включать в себя наличие у больного двух из трех клинических признаков: ухудшение зрения, склерит, олигурия.

5. На территории лесостепной зоны доминантными видами мелких млекопитающих являются рыжая полевка, мышь лесная и мышь домовая, на территории степной зоны – рыжая полевка и малая лесная мышь. Выявлена более высокая инфицированность доминантных видов мелких млекопитающих, прежде всего, рыжей полевки, в степной зоне по сравнению с лесостепной. По данным осенних отловов коэффициент корреляции Пирсона между заболеваемостью ГЛПС и инфицированностью рыжей полевки в степи ($r = 0,66$; $p = 0,001$) оказался более высоким, чем в лесостепи ($r = 0,49$; $p = 0,018$). Более интенсивное течение эпизоотического процесса ГЛПС в степной зоне по сравнению с лесостепной обуславливает более высокий уровень заболеваемости ГЛПС населения степного ландшафта.

6. На основе усовершенствованной классификация типов эпидемического процесса (заболеваемости) зоонозов по условиям заражения дифференцированы социальные факторы риска заболеваемости ГЛПС. Установлено, что в условиях степной зоны доля рекреационного типа эпидемического процесса ГЛПС ($82,6 \pm 2,0$ % случаев заражения) выше, чем в лесостепной ($69,6 \pm 2,4$ %) за счет более частого инфицирования во время рыбалки и отдыха в лесу. На территории лесостепного ландшафта, по сравнению со степным, заражение населения ГЛПС относительно чаще происходит по жилищному типу на приусадебном участке и в быту от мелких млекопитающих или объектов окружающей среды.

7. На территории лесостепного ландшафта приоритетными гелио-метеорологическими факторами риска заболеваемости ГЛПС являются: увеличение количества осадков в марте текущего года и в октябре предыдущего года, а также увеличение числа Вольфа со сдвигом относительно заболеваемости влево на 6 лет. На территории степного ландшафта ведущими гелио-метеофакторами риска эпидемического процесса ГЛПС являются: увеличение количества осадков в феврале текущего года и в

июле предыдущего года, увеличение числа Вольфа со сдвигом влево относительно заболеваемости на 3 года.

8. С учетом выявленных особенностей эпидемиологии ГЛПС на территории лесостепного и степного ландшафтов разработана система ландшафтно-ориентированного эпизоотолого-эпидемиологического надзора за ГЛПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям учреждений санитарно-эпидемиологической службы и медицинских организаций при осуществлении ландшафтно-ориентированного эпизоотолого-эпидемиологического надзора за ГЛПС:

- в целях оптимизации мониторинга заболеваемости проводить сбор информации о проявлениях эпидемического процесса в границах ландшафтных зон;
- для приведения в соответствие истинной и регистрируемой заболеваемости использовать разработанное стандартное эпидемиологическое определение клинически подтвержденного случая ГЛПС;
- в рамках эпизоотолого-диагностической подсистемы осуществлять выявления факторов риска заболеваемости ГЛПС на территории ландшафтных зон модифицированную классификацию типов эпидемического процесса зоонозов по условиям заражения;
- при прогнозировании заболеваемости ГЛПС применять разработанную модель краткосрочного прогноза интенсивности эпидемического процесса с учетом ландшафтных параметров гелио-метеофакторов;
- целевое гигиеническое воспитание населения по вопросам личной профилактики ГЛПС в границах ландшафтных зон проводить с учетом специфики выявленных факторов риска заболеваемости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России,
в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus**

1. Формирование новых природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Оренбургской области / А.Г. Корнеев, С.Б. Гаранина, А.Г. Яковлев, М.В. Скачков, Е.Л. Нехаева // Дезинфекционное дело. – 2007. – № 4. – С. 43-48.

2. Скачков, М.В. Прогнозирование эпидемического процесса ГЛПС / М.В. Скачков, В.М. Шерстнев, **А.Г. Корнеев** // Дезинфекционное дело. – 2007. – № 4. – С. 58-59.
3. Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia / S.B. Garanina, A.E. Platonov, V.I. Zhuravlev, A.N. Murashkina, V.V. Yakimenko, **A.G. Korneev**, G.A. Shipulin // Zoonoses and Public Health. – 2009. – Vol. 56, No. 6-7. – P. 297-309.
4. Опыт снижения количества раттицидов при проведении дератизации на открытых территориях / А.Г. Турышев, **А.Г. Корнеев**, Е.Л. Константинова // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 32-33.
5. **Корнеев, А.Г.** Оренбургская область как продолжение природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом сопредельных территорий / А.Г. Корнеев, Р.М. Аминев, М.В. Скачков // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С. 108-110.
6. Аминев, Р.М. Эпидемиологическая характеристика территорий расположения воинских частей в Оренбургской области / Р.М. Аминев, **А.Г. Корнеев**, М.В. Скачков // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 2. – С. 38-40.
7. **Корнеев, А.Г.** Влияние Тоцкого гарнизона на общую картину заболеваемости ГЛПС военнослужащих Центрального военного округа / А.Г. Корнеев, Р.М. Аминев, В.С. Поляков // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 6 (142). – С. 13-18.
8. Эпидемиологический анализ причин роста заболеваемости ГЛПС военнослужащих в ЦВО в 2011 году / А.А. Калмыков, Р.М. Аминев, **А.Г. Корнеев**, В.С. Поляков // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (22). – С. 96-99.
9. **Корнеев, А.Г.** Генотипы хантавирусов, циркулирующие среди людей и мелких млекопитающих на территории степных и лесостепных зон / А.Г. Корнеев, С.Б. Гаранина, В.И. Сергевнин // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – № 4 (4). – С. 66-73.
10. Особенности эпидемиологии и клиники ГЛПС у военнослужащих в различных воинских частях Оренбургской области / **А.Г. Корнеев**, Р.М. Аминев, Д.Ю. Тучков, М.И. Самойлов // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 6 (243). – С. 30-31.
11. Сравнительная характеристика эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в степных и лесостепных ландшафтных провинциях Оренбургской области / Р.М. Аминев, **А.Г. Корнеев**, А.В. Слободенюк, В.В. Соловых // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 3 (252). – С. 44-47.

12. Значимость отдельных климатических факторов в формировании заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения района дислокации воинских частей / А.А. Калмыков, **А.Г. Корнеев**, Р.М. Аминев, А.А. Косова, В.С. Поляков // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335, № 4. – С. 50-53.

13. Генотипы хантавирусов Пуумала, циркулирующие на территории степных и лесостепных зон / **А.Г. Корнеев**, В.В. Соловых, И.В. Боженова, М.И. Самойлов // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – № 7 (63). – С. 156-157.

14. Численность и инфицированность хантавирусами мелких млекопитающих лесостепных и степных зон и влияние этих показателей на заболеваемость населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергевнин, Н.Н. Верещагин, А.С. Паньков, Д.И. Санков // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. – № 2. – С. 47-57.

15. Характеристика популяций доминантных видов мелких млекопитающих и их влияние на заболеваемость населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / **А.Г. Корнеев**, Н.Н. Верещагин, Д.И. Санков, А.С. Паньков, Н.Р. Михайлова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 3 (178). – С. 206-210.

16. Потенциальные факторы риска эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Пуумала, среди населения лесостепной и степной зон / **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергевнин, Д.И. Санков, А.С. Паньков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 32-35.

17. Санков, Д.И. Проявления заболеваемости и условия заражения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом сельского и городского населения степной ландшафтной зоны / Д.И. Санков, **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергевнин // Санитарный врач. – 2018. – № 4. – С. 55-59.

18. Санков, Д.И. Стандартное эпидемиологическое определение случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.И. Санков, **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергевнин // Санитарный врач. – 2018. – № 7. – С. 16-20.

19. Условия заражения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения лесостепного и степного ландшафтов / **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергевнин, А.С. Паньков, Д.И. Санков, Р.М. Аминев // Дезинфекционное дело. – 2022. – № 4 (122). – С. 30-36.

20. Влияние гелиометеорологических факторов на эпидемический процесс геморрагической лихорадки с почечным синдромом и прогнозирование заболеваемости на территории лесостепного и степного ландшафтов / **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергеевнин, Н.В. Саперкин, А.С. Паньков, Д.И. Санков // Дезинфекционное дело. – 2023. – № 3 (125). – С. 45-52.

21. Свид. 2017610850 Российская Федерация. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Способ прогнозирования заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения степных и лесостепных ландшафтов на основе климатических данных / **А.Г. Корнеев**, А.А. Косова, В.И. Сергеевнин, Р.М. Аминев, В.В. Суменко, М.А. Корнеева; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (RU). – №2016662971; заявл. 28.03.2016; опубл. 18.01.2017. (Программа для ЭВМ).

22. Свид. 2017614604 Российская Федерация. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Способ прогнозирования по отдельным параметрам климата уровня заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения территорий, пограничных для степных и лесостепных ландшафтов / **А.Г. Корнеев**, А.А. Косова, В.И. Сергеевнин, М.А. Корнеева; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (RU). – №2017611552; заявл. 27.02.2017; опубл. 24.04.2017. (Программа для ЭВМ).

23. Свид. 2022610098 Российская Федерация. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Способ прогнозирования заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения степной ландшафтной зоны на основе гелио-климатических показателей / **А.Г. Корнеев**, Д.И. Санков, А.С. Паньков, В.И. Санков; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (RU). – №2021681140; заявл. 17.12.2021; опубл. 10.01.2022. (Программа для ЭВМ).

Список работ, опубликованных в других научных изданиях

24. Применение молекулярно-генетических методов для эпидемического и эпизоотологического мониторинга очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) / С.Б. Гаранина, **А.Г. Корнеев**, В.И. Журавлев, В.В. Якименко, Г.А. Шипулин, А.Е. Платонов // Молекулярная диагностика – 2007. – Москва, 2007. – С. 365-369.

25. **Корнеев, А.Г.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: природные очаги Оренбуржья / А.Г. Корнеев, С.Б. Гаранина, Е.Л. Нехаева // Информационный архив. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 54-55.
26. **Корнеев, А.Г.** Формирование новых очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Оренбургской области / А.Г. Корнеев // Медицинский альманах. – 2009. – № 2 (7). – С. 156-159.
27. **Корнеев, А.Г.** К вопросу о пересмотре границ территорий природных очагов ГЛПС в Оренбургской области / А.Г. Корнеев // Информационный архив. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 58-60.
28. Эпидемическая активность природных очагов ГЛПС в Оренбургской области / Р.М. Аминев, **А.Г. Корнеев**, В.М. Шерстнев, Е.Л. Константинова, Е.Р. Гайфулина // Информационный архив. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 37-40.
29. **Корнеев, А.Г.** Природные очаги ГЛПС Оренбуржья как продолжение природных очагов сопредельных территорий / А.Г. Корнеев, Р.М. Аминев // Информационный архив. – 2010. – Т. 4, № 3-4. – С. 96-97.
30. Турышев, А.Г. Предпосылки и предвестники активизации эпидемического процесса ГЛПС в Оренбургской области / А.Г. Турышев, **А.Г. Корнеев**, Р.М. Аминев // Информационный архив. – 2010. – Т. 4, № 3-4. – С. 99-100.
31. Природно-очаговые болезни Оренбургской области / М.В. Скачков, **А.Г. Корнеев**, В.М. Шерстнев, Г.В. Петрищева, И.В. Ряплова, В.Г. Мещеряков, Е.Л. Константинова, М.В. Тришин, В.В. Соловых, Е.А. Калинина // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: сб. науч. тр. ученых ГОУ ВПО ОрГМА Росздрава – Оренбург, Издательство ОрГМА, 2010. – Т. XXXII. – С.227-233.
32. Природные очаги ГЛПС-Пуумала Оренбуржья как продолжение природных очагов сопредельных территорий / Р.М. Аминев, **А.Г. Корнеев**, М.В. Скачков, Д.И. Санков // Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе: матер. Всеросс. научно-практ. конф. с междун. участием, посвященной 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины. – Москва: Издательство Первого МШМУ им. И.М. Сеченова, 2011. – С.25-26.
33. Геморрагическая лихорадка в Оренбургской области / Н.Е. Вяльцина, О.А. Плотникова, **А.Г. Корнеев**, А.Г. Яковлев // Матер. X съезда Всеросс. научно-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения Российской Федерации». – М.: Инфекция и иммунитет, 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 29.

34. **Korneev, A.G.** On assessment of the background incidence of the Orenburg region population with hemorrhagic fever with renal syndrome (Russia) / A.G. Korneev, Y.S. Krivulya // Материали за 9-а международна научна практична конференция, «Научният потенциал на света», - 2013. Том 15. Лекарство. София. «Бял ГРАД-БГ» ООД – С.94-96.

35. Epidemiological and clinical features of HFRS in military men of different military units of the Orenburg region / **A.G. Korneev**, Y.S. Krivulya, D.I. Sankov, D.U. Tuchkov // Журнал «Sciencetime»; под общей ред. С.В. Кузьмина. – **Казань**, 2014. – № 3. – С. 64-67.

36. Современные особенности эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Центральном Оренбуржье / Д.И. Санков, **А.Г. Корнеев**, А.С. Паньков, Р.М. Аминев // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4 (9). – С. 76-81.

37. Региональные аспекты ГЛПС Оренбуржья на современном этапе / Е.В. Коваленко, **А.Г. Корнеев**, Е.В. Костюк, Д.И. Санков, А.Г. Яковлев // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, профилактика и диагностика на современном этапе: сб. матер. Региональной научно-практ. конф. – Казань: Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – С. 80-87.

38. История изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Оренбургской области в печатных работах сотрудников Оренбургского государственного медицинского университета / **А.Г. Корнеев**, Р.М. Аминев, Д.И. Санков, А.С. Паньков, Д.И. Тучков // Оренбургский медицинский вестник. – 2023. – Т. 11, № 1 (41). – С. 75-80.

Список научных изданий

39. Медико-биологический атлас природно-очаговых инфекций Оренбургской области: Атлас / А.Г. Турышев, В.М. Шерстнев, М.Б. Шерстнева, М.В. Скачков, **А.Г. Корнеев**, Г.В. Петрищева – Оренбург: Димур, 2007. – 56 с.

40. Эпидемиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории лесостепной и степной зон: монография / **А.Г. Корнеев**, В.И. Сергеевнин. – Оренбург: Изд-во ОрГМУ, 2023. – 180 с.

Список сокращений

COVID-19 – коронавирусная инфекция;

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;

ИФА – иммуноферментный анализ;

ЛСЗ – лесостепная зона;

ММ – мелкие млекопитающие;

МО – медицинские организации;

НИР – научно-исследовательская работа;

ООИ – особо опасные инфекции;

ПЦР – полимеразноцепная реакция;

СЗ – степная зона;

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ФГКУ – федеральное государственное казенное учреждение;

ЦГиЭ – Центр гигиены и эпидемиологии.

Корнеев Алексей Геннадьевич

**ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
НА ТЕРРИТОРИИ ЛЕСОСТЕПНОЙ И СТЕПНОЙ ЗОН:
ПРОЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА
ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 11.06.2024. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 2. Тираж 100 экз. Заказ № ДВ-84

Отпечатано в типографии ООО «Типография «Южный Урал»

Адрес: 460000, г. Оренбург, пер. Свободина, 4