

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

На правах рукопису

Шуль Уляна Андріївна

УДК: 616-036.22:[595.771:578.833]

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО
НІЛУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ НА ЕНДЕМІЧНИХ
ТЕРИТОРІЯХ**

14.02.02 - епідеміологія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

**Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Виноград Наталія Олексіївна**

Львів - 2017

ЗМІСТ

	Стор
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРАНСМІСИВНИХ АРБОВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ КОМАРАМИ ..	14
1.1 Трансмисивні комарині інфекції – загально біологічна планетарна проблема	14
1.1.1 Спектр комариних трансмісивних інфекцій, що мають медичне значення	14
1.1.2 Гарячка Західного Нілу – актуальна арбовірусна інфекція у світі та Україні	17
1.2 Прояви епізоото-епідемічного процесу ГЗН на сучасному етапі	19
1.2.1 Клініко-епідеміологічні особливості ГЗН	19
1.2.2 Структура паразитарних систем в різних типах осередків ГЗН	24
1.2.3 Абіотичні чинники, що визначають ендемічність території ..	28
1.3 Основні засади організації епідеміологічного нагляду за арбовірусними комариними інфекціями.....	30
1.3.1 Сучасні стратегії й тактики контролю трансмісивних комариних захворювань	31
1.3.2 Базові принципи епіднагляду за ГЗН	31
1.3.3 Сучасні інформаційні технології в здійсненні епіднагляду за арбовірусними інфекціями	33
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
2.1 Матеріали та обсяги досліджень	36
2.2 Епідеміологічні методи досліджень при вивченні проблеми	

ГЗН.....	38
2.2.1 Загальні принципи і основні напрямки моніторингу епідемічного процесу	39
2.2.1.1 Госпітальний нагляд за ГЗН серед хворих на інфекційні захворювання	39
2.2.1.2 Когортні дослідження при вивченні поширеності ГЗН	40
2.3 Аналітичні методи досліджень	41
2.4 Лабораторні методи дослідження сироваток крові людей для визначення інфікованості вірусом ГЗН	43
2.5 Статистичні методи опрацювання результатів досліджень .	44
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ ЩОДО ГЗН ЗА ДАНИМИ ГОСПІТАЛЬНОГО НАГЛЯДУ	46
3.1 Кількісні прояви епідемічного процесу з урахуванням показників захворюваності.....	46
3.2 Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ГЗН ...	62
3.2.1 Основні синдромальні комплекси у хворих на ГЗН	67
3.2.2 Особливості клінічної маніфестації ГЗН у разі ураженням гепатобіліарної системи	70
3.2.3 Епідеміологічний анамнез хворих на ГЗН	75
РОЗДІЛ 4 СЕРОЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ГЗН	81
4.1 Узагальнена характеристика груп населення і територій досліджень	81
4.2 Епідеміологічні особливості та поширеність ГЗН серед населення гірських районів	87
4.3 Популяційний імунітет до ГЗН населення рівнинної ландшафтної території.....	90
РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМІВ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО	

НАГЛЯДУ У ПРИРОДНИХ ОСЕРЕДКАХ ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО НІЛУ	95
5.1 Удосконалення етапу інформаційного блоку епідеміологічного нагляду за ГЗН	95
5.1.1 Уніфікація збирання і систематизації епідеміологічно вагомої інформації про випадки природно осередкових інфекцій	96
5.1.2 Оптимізація польових ентомологічних досліджень у природних осередках ГЗН на етапі здійсненні санітарно- епідеміологічної розвідки	100
5.2 Удосконалення аналітичного етапу епідеміологічного нагляду	103
5.2.1 Визначення ендемічності території за комплексним оцінюванням компонентів паразитарної системи у реальних умовах довкілля	103
5.2.2 Методологія оцінювання потенційного і реального епізоотологічного потенціалу осередку ГЗН.....	105
5.2.3 Удосконалення методологічних підходів у визначенні типів осередків ГЗН	107
5.2.4 Визначення чинників ризику формування і функціонування природних осередків ГЗН.....	112
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	121
ВИСНОВКИ	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АГ	– антиген
АТ	– антитіло
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРХ	– велика рогата худоба
ГГНС	– геморагічна гарячка з нирковим синдромом
ГЗН	– гарячка Західного Нілу
ГІС	– геоінформаційна система
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції
ЄС	– Європейський Союз
ДУ	– державна установа
ЕП	– епідемічний процес
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІІ	– інтенсивний показник
ЛНМУ	– Львівський національний медичний університет
ММСП	– міжнародні медико-санітарні правила
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НПК	– науково-практична конференція
ОЗ	– охорони здоров'я
ОНІ	– особливо небезпечні інфекції
ПАР	– Південно-Африканська Республіка
ПБА	– патогенні біологічні агенти
РФ	– Російська Федерація
США	– Сполучені Штати Америки
ЦНС	– центральна нервова система
ЦРЛ	– центральна районна лікарня

ВСТУП

Актуальність теми. Суттєве занепокоєння у медичній спільноті викликають захворювання групи природно осередкових особливо небезпечних інфекцій (ОНІ), які належать до родини *Flaviviridae*: гарячка Західного Нілу (ГЗН), гарячка Синдбіс, гарячка Чикунгун'я, жовта гарячка, гарячка Денге; хвороба, спричинена вірусом Зіка [241, 242].

Гарячка Західного Нілу є актуальною проблемою як для медичної, так ветеринарної практики. Це захворювання має глобальне поширення на планеті, зі стабільними у часі природними й антропоургічними осередками за рахунок полігостальності збудника і широкого спектру векторів, які забезпечують передачу вірусу. Трансконтинентальне переміщення птахів сприяє планетарному поширенню збудника і змінює ареали його поширення [24, 40, 57, 100, 155, 157, 194].

Ендемічність територій щодо ГЗН визначається ареалами специфічних переносників, які забезпечують циркуляцію збудника між чутливими до нього біологічними видами птахів і тварин. У свою чергу поширеність векторів залежить від суми ефективних температур і ступеню заводненості територій [39, 45, 84, 87, 121, 180].

За даними експертів європейського Центру контролю захворювань, частка серопозитивних до ГЗН осіб серед населення країн Європейського союзу (ЄС) в останнє десятиріччя коливається в межах 2,1-10,6 %, причому цей показник є вищим серед жителів сільської місцевості [62, 63, 169, 170, 216, 217, 219].

Захворювання маніфестують у людей спорадичними випадками та епідемічними спалахами. Наймасштабніші епідемічні ускладнення в останні десятиріччя зареєстровані в Румунії, 1996-1997 рр. [200, 230], Чехії, 1997 р. [52, 93, 213], Італії, 1998 р. [127, 148], Російській Федерації (РФ), 1999 р. [94, 204], Сполучених Штатах Америки (США), 1999-2001 рр. [74, 75].

Кумулятивна розрахункова кількість інфікованих вірусом ГЗН людей у США в 1999-2010 рр. становила 2-4 млн осіб, у 0,4-1 млн хвороба маніфестувала гарячковими захворюваннями, а 13 тис. хворих мали нейроінвазивні форми [96].

Значна частка серопозитивних осіб у різних країнах на інших континентах, що коливається від 0,5 % до 47 %, свідчить про реалізовані ризики їх зараження і активну циркуляцію цього вірусу, неефективність існуючих заходів захисту від цього особливо небезпечного збудника [173, 195, 219]. Незважаючи на інтенсивні та тривалі дослідження, проблема ГЗН залишається невирішеною у низці основних медико-соціальних аспектів: верифікації випадків захворювань людей, що об'єктивно зумовлено широким поліморфізмом клінічних проявів хвороби і недосконалістю специфічної лабораторної діагностики; визначення провісників епідемічних ускладнень, забезпечення ефективної специфічної профілактики, тощо [28, 51, 58, 60, 197, 198].

Дослідження ряду вітчизняних авторів у минулому сторіччі та недостатні обсяги досліджень на сучасному етапі не дозволяють провести оцінювання реальної ситуації в Україні [19, 22, 23]. На сьогодні підтверджено існування природних осередків із циркуляцією вірусу ГЗН на території Північно-Західного Причорномор'я (Одеська, Миколаївська, Херсонська області та АР Крим), а також ензоотичні території виявлені в інших областях України, серед яких Сумська, Полтавська, Львівська, Івано-Франківська, Закарпатська, Хмельницька, Вінницька, Черкаська, Дніпропетровська, Запорізька та Донецька області, що розташовані в різних ландшафтно-географічних зонах нашої держави [6, 13, 31, 43].

Для оптимізації епідеміологічного нагляду необхідно мати інформацію про захворюваність населення та поширеність ГЗН, як маркери інтенсивності циркуляції вірусу серед населення, а також чинники ризику зараження людей, чому і були присвячені наші дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького МОЗ України «Оцінити показники захворюваності населення на природно осередкові інфекції як індикатора активності природних осередків цих захворювань», «Вивчити епідеміологічні особливості формування і функціонування природних осередків актуальних ендемічних захворювань в різних клімато-географічних зонах і регіонах України» (№ держреєстрації 0113U000212), в якій здобувач була виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи (2015 р.) і відповідальним виконавцем (2016 р.). Дисертація виконана на кафедрі епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького МОЗ України.

Мета – вивчити особливості епідемічного процесу гарячки Західного Нілу для оптимізації інформаційного й аналітичного блоків системи епідеміологічного нагляду шляхом оцінювання ендемічності території, моніторингу прихованого і явного епідемічного процесу і визначення чинників ризику зараження людей збудником цього захворювання.

Для досягнення зазначеної мети були окреслені наступні **завдання дослідження:**

1. Вивчити ендемічність територій дослідження щодо ГЗН за даними госпітального нагляду.
2. Дослідити інтенсивність прихованого епідемічного процесу ГЗН шляхом проведення сероепідеміологічних когортних досліджень.
3. Оцінити якісні прояви епідемічного процесу ГЗН на ендемічних територіях.
4. Провести аналіз епідеміологічної бази даних з метою визначення чинників ризику щодо можливості зараження вірусом ГЗН населення ендемічної території.
5. Розробити методологічні підходи та рекомендації щодо оцінювання ризиків інфікування людей із врахуванням їх багатфакторного впливу.

6. Надати рекомендації щодо оптимізації інформаційного й аналітичного блоків епідеміологічного нагляду за ГЗН.

Об'єкт дослідження: епідемічний процес ГЗН за даними захворюваності населення і поширеності цієї нозології.

Предмет дослідження: інфекційні хворі на гарячкові стани нез'ясованого генезу, сукупне населення різних ландшафтних територій, зразки сироваток крові людей, клінічні та епідеміологічні карти залучених у дослідження осіб; захворюваність населення на ГЗН і поширеність ГЗН у районах дослідження, чинники ризику, групи і території ризику зараження вірусом ГЗН.

Методи дослідження: епідеміологічні методи використані при оцінюванні кількісних і якісних проявів епідемічного процесу. Збір і систематизація даних, як базису для створення робочих гіпотез, проведена із застосуванням описово-оцінювальних прийомів. Аналітичні підходи застосовані для перевірки робочих гіпотез, розрахунків стандартних епідеміологічних ризиків (груп, часу, територій, обставин). Окрім того, використані серологічний – імуноферментний аналіз (ІФА), і статистичний методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлено циркуляцію вірусу ГЗН у всіх ландшафтно-кліматичних зонах Закарпаття за даними вивчення захворюваності та поширеності ГЗН і встановлена ендемічність територій щодо цього захворювання. Виявлені рівні серопозитивності сукупного населення ($(10,2 \pm 2,5)$ %) свідчать про існування сталих осередків циркуляції вірусу ГЗН. Уперше проведені комплексні епідеміологічні дослідження за принципом синдромального нагляду дозволили визначити частку ГЗН у структурі інфекційної захворюваності населення досліджуваних районів, що коливалася від $(8,7 \pm 1,0)$ % до $(15,7 \pm 1,3)$ %, а інтенсивні показники (П) захворюваності – 13,4-43,6 на 100 тис. населення. Поглиблений аналіз кількісних і якісних проявів епідемічного процесу дозволив охарактеризувати основні епідеміологічні закономірності ГЗН в західноукраїнському регіоні:

ендемичність, територіальне нерівномірне поширення, нетипову сезонність, вікові, професійні та соціально-побутові групи ризику. Визначено обставини, що сприяли зараженню людей вірусом ГЗН, серед яких найбільш значимими виявилися: проживання у сільській місцевості або неподалік лісової смуги, наявність на подвір'ї сільськогосподарських тварин (домашня птиця, велика рогата худоба (ВРХ), коти, собаки) та власного сараю чи погребу для зберігання овочів, а також перебування у місцях активної циркуляції комарів.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження означили епідемічну небезпеку ГЗН як ендемічного захворювання, що сприяло проведенню диференціальної діагностики з ГЗН у хворих із неперифікованими сезонними гарячковими захворюваннями. Встановлення ендемічності території з ГЗН сприяло оптимізації роботи профілактичної мережі при проведенні обстеження осередків зоонозів із врахуванням регіональних особливостей. Отримані дані щодо груп, територій, часу і чинників ризику зараження людей вірусом ГЗН сприяли оптимізації профілактичних і протиепідемічних заходів щодо захисту території та населення від цього збудника. Розроблено практичні підходи для визначення чинників і територій ризику, що сприяє захисту населення ендемічних територій від інфікування вірусом ГЗН.

Отримані результати впроваджені у навчальний процес вищих учбових закладів України: кафедри епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького (протоколи № 20 від 21.06.2016 р., № 7 від 22.12.2016 р.), кафедри вірусології Київського національного університету імені Т.Г. Шевченка (протокол № 2 від 06.09.2016 р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету (протокол № 17 від 12.09.2016 р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 30.08.2016 р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 2 від 21.09.2016 р.); а також у практичну роботу ДУ «Волинський обласний лабораторний центр

МОЗ України» (протокол № 9 від 23.12.2016 р.), ДУ «Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України» (протокол № 1 від 23.01.2017 р.), ДУ «Івано-Франківський обласний лабораторний центр МОЗ України» (протокол № 2 від 20.01.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Здобувач провела літературний пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи і разом із науковим керівником визначилася у виборі мети, завдань і етапності виконання роботи. Безпосередньо нею здійснено аналіз статистичних матеріалів МОЗ України щодо захворюваності населення держави і регіону на ГЗН; опрацьовані клінічні та епідеміологічні карти обстеження населення, яке було залучено до госпітального і когортного досліджень. Вона безпосередньо провела серологічні дослідження методом ІФА для визначення наявності антитіл (АТ) до вірусу ГЗН в сироватках крові населення трьох населених пунктів різних ландшафтних зон. Отримані дані систематизувала, здійснила аналіз і обрахування результатів лабораторних досліджень щодо верифікації ГЗН у хворих на гарячкові захворювання нез'ясованого генезу. На етапі аналітичних досліджень провела розрахунки груп, часу, територій та обставин ризику зараження людей збудником ГЗН, узагальнила результати, обґрунтувала висновки і практичні рекомендації.

Створення клініко-епідеміологічної бази даних, відбір сироваток крові людей проведено за участі персоналу закладів охорони здоров'я (ОЗ) районів досліджень і співробітників кафедри епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького; серологічні дослідження сироваток крові інфекційних хворих – співробітників лабораторії NAMRU-3 (Каїр, Єгипет), імуноструктури здорового населення – в лабораторії ОНІ ДУ «Київський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України», за що висловлюю їм вдячність.

У співпраці з науковим керівником вносилися корективи у план досліджень, дискутувалися отримані результати, що викладено у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», Київ, 24 березня 2016 року; науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях», Київ, 7-8 квітня 2016 року; науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я», Тернопіль, 22-23 квітня 2016 року; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних та неінфекційних захворювань», Львів, 12-13 травня 2016 року; IX Kongresu polonii medycznej i światowego zjazdu lekarzy polskich, Warszawa, 3-4.06.2016; науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», Суми, 15-16 червня 2016 року; the 8th International Student Medical Congress Kosice (ISMCK16) on June 22nd – 24th 2016; VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Біоресурси та віруси», Київ, 12-14 вересня 2016 року; науково-практичній конференції «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», Вінниця, 29-30 вересня 2016 року; IV науково-практичній конференції «Морально-етичні, правові та психологічні аспекти роботи лікаря», Хмельницький, 1 жовтня 2016 року; науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», Київ, 12-13 жовтня 2016 року; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», Київ, 24-25 листопада 2016 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях (1 одноосібна), які входять до переліку, затвердженого ДАК України, 1 робота у виданні, що індексується SciVerse Scopus, 2 – у журналах, що включені до міжнародних наукометричних баз: РИНЦ, Index Copernicus (43.48), ASI, BASE, BVS, ERIH PLUS, Google

Scholar, OAJI, SIS, OCLC. Матеріали дисертації представлені на конференціях і з'їздах – 12 тез доповідей, з яких 2 – за кордоном. Отримано 1 патент України на корисну модель, інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, а також зареєстровано авторське право на твір.

РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРАНСМІСИВНИХ АРБОВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ КОМАРАМИ

1.1 Трансмисивні комарині інфекції – загально біологічна планетарна проблема

Трансмисивні природно осередкові захворювання, що передаються комарами, мають планетарне поширення. Більшість із них належать до групи ОНІ, яким притаманна значна частка тяжких клінічних форм захворювань людей і летальних завершень. Низка з цих нозологій, у тому числі й ГЗН, належить до переліку інфекційних захворювань, що мають міжнародне значення, й тому контролюються на міжнародному рівні [29, 46, 102, 106, 184, 198].

Окрім того, збудники комариних трансмисивних інфекцій за певних умов можуть бути використані для створення штучного епідемічного процесу, як при проведенні біотерористичних атак, так і у якості біологічної зброї [46, 56, 178, 198, 208].

1.1.1 Спектр комариних трансмисивних захворювань, що мають медичне значення

Ареали поширення збудників трансмисивних комариних захворювань на планеті визначаються комплексом біотичних й абіотичних обставин, де ключову роль відіграють живі переносники збудників цих інфекцій [70, 80, 86, 129, 140, 159, 180, 241, 242].

Членистоногі порядку *Diptera* є векторами вірусів, бактерій, найпростіших, гельмінтів, що спричиняють у людей захворювання. Інфекційні та паразитарні комарині трансмисивні хвороби спричиняють значні епідемічні ускладнення, завдають суттєвих збитків економіці держав внаслідок масовості ураження населення, негативних впливів на здоров'я населення, у тому числі дитячого, зі значною часткою тяжких клінічних форм і високої летальності [12, 18, 36-38].

Віруси, які поширюються за участі різноманітних живих векторів, у тому числі й комарами, дістали назву арбовірусів. Посеред арбовірусних інфекцій, що передаються комарами, особливу увагу медичної світової спільноти привертають гарячка Денге, жовта гарячка, ГЗН, гарячка Синдбіс, хвороба Зіка, гарячка Чикунгун'я та ряд інших [9, 107, 109, 110, 239].

Проте, слід зауважити, що, окрім зазначених вірусів, трансмісивно за участі комарів можуть поширюватися багато інших збудників хвороб людей: бактеріальних (туляремія, сибірка), протозойних (малярія) патогенів, а також низка гельмінтів (диروفіляріоз, вухеріоз, тощо) [32, 36, 38, 79, 125].

Так, у 2002 році у Швеції був описаний спалах туляремії, де трансмісія збудника поміж людей відбувалась виключно комарами [36, 183].

Серед паразитарних інфекцій з трансмісивним механізмом передачі вагоме соціально-медичне значення має малярія. Близько 3,2 млрд людей, або половина населення світу, інвазовані збудниками малярії. За даними ВООЗ, лишу у 2015 році зареєстровано приблизно 214 млн випадків захворювання на малярію і 438000 летальних випадків, з яких 90 % захворілих становили діти молодшого віку. Найвищі показники були зареєстровані у країнах Африки, розташованих південніше від Сахари, де у загальній структурі всіх інфекційних захворювань 88 % випадків припадало на малярію і 90 % усіх летальних завершень спричинила цей паразитоз [79, 125].

Окрім того, комарі є специфічними переносниками філярій (круглих черв'яків), що паразитують в організмі як тварин, так і людей. Збудники вухереріозу, диروفіляріозу, бругіозу, мансенелльозу переносяться в залежності від штаму збудників комарами родів *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, *Mansonia* [50, 81, 187, 193].

Вкрай складною проблемою є вірусні трансмісивні хвороби. Збудники арбовірусних комариних інфекцій належать до чотирьох родин: *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae* та *Reoviridae*.

Арбовіруси родини *Togaviridae* роду *Alphavirus* спричиняють такі трансмісивні захворювання: гарячки Чикунгун'я, лісу Семлікі, Синдбіс;

венесуельський енцефаломієліт коней, східний енцефаломієліт коней, західний енцефаломієліт коней, гарячки річки Росс, О'ньонг-ньонг, лісу Барма [38, 242].

Арбовіруси родини *Bunyaviridae* належать до роду *Orthobunyavirus*, який поділяється на 2 підгрупи. Основними представниками підгрупи *Bunyamwera virus* є віруси Ля Кросс, Шмалленберга, долини Кахе. Друга каліфорнійська група антигенного комплексу *California encephalitis* включає віруси каліфорнійського енцефаліту, Інко, зайця-біляка, Тягіня, Джеймстаун каньйона. Усі зазначені віруси мають медичне значення, спричиняючи одноіменні захворювання.

Жоден із вірусів роду *Reoviridae* не є ендемічним в Україні, а медичне значення в інших країнах мають віруси Банна, Кадипіро і Лаонінг [38, 242].

До роду *Flavivirus* належать 53 види вірусів людини і тварин. Серед них найактуальнішими для людей є віруси жовтої гарячки, ГЗН, гарячки Денге; хвороби, спричиненої вірусом Зіка; кліщового енцефаліту й японського енцефаліту, енцефаліту Сент-Луїс, енцефаліту долини Муррея, Весселброн вірус.

Еволюційно більшість арбовірусів адаптувалися до специфічних векторів одного роду або декількох родів, що й визначає територіальне поширення цих патогенних біологічних агентів (ПБА), а від того, – й ендемічність територій з певних захворювань.

Найпоширенішою з комариних арбовірусних інфекцій у світі є гарячка Денге, яка ендемічна для більше ніж 100 країн Африки, Америки, Південно-Східної Азії та західної узбережжя Тихого океану. Згідно даних ВООЗ, щорічно у світі реєструється 50-100 млн випадків інфікування людей вірусом гарячки Денге, причому значна частка уражених припадає на дитяче населення. Показник летальності при цьому захворюванні складає близько 2,5 % [110, 128, 167, 186, 233].

Ареалом поширення жовтої гарячки є близько 44 країн тропічних і субтропічних регіонів Африки та Латинської Америки. Згідно даних ВООЗ, щорічно у світі реєструється приблизно 200 тисяч випадків захворювання на

жовту гарячку, з яких щонайменше 90 % випадків припадає на населення країн Африки. При цьому показники летальності сягають 15 %, а у пацієнтів із тяжкою формою перебігу – до 50 %. У зв'язку зі складною епідемічною ситуацією у світі та значним медико-соціальним значенням дана арбовірусна інфекція належить до переліку захворювань, що контролюються на міжнародному рівні [123, 131, 232].

Особливу увагу привертає в останні роки хвороба Зіка, збудник якої відомий від 1947 року. Епідемія хвороби Зіка охопила чотири з шести регіонів ВООЗ: країни Африки, Південно-Східної Азії, острови Тихого океану (2007, 2012-2014), а також Північної та Південної Америки (2015). Станом на травень 2015 року в Бразилії, за офіційними даними, інфікування вірусом Зіка було зареєстровано у 440000–1300000 осіб. Хвороба клінічно маніфестує тяжкими ураженнями центральної нервової системи (ЦНС) у пацієнтів (синдром Гієна-Барре) і ускладненнями у вагітних жінок, які народжують дітей із вродженими вадами. Згодом ще 29 країн Американського континенту були оголошені ендемічними, включно Пуерто-Ріко і Віргінські острови [77, 107, 146, 150, 153, 158, 239, 240].

Високу стривоженість викликає поширення на Європейський континент гарячки Чикунгун'я, масштабний спалах якої було зафіксовано в Італії в 2008 р. [68]. Тривалий час ендемічними з цієї інфекції вважались країни Африканського континенту: Республіка Конго (1999-2000 рр.), Габонська Республіка (2007 р.), острови Індійського океану (2006 р.), Індія (2007 р.). У травні 2014 року спалах захворювання виник у Північній Америці, країн Карибського басейну [65-68, 109, 160].

Актуальними для багатьох країн світу є гарячка Синдбіс та ГЗН, ареали поширення яких співпадають [112, 113, 149, 171, 192].

1.1.2 Гарячка Західного Нілу – актуальна арбовірусна інфекція у світі та Україні

Перший випадок ГЗН у людини зареєстровано в 1937 році в окрузі Західний Ніл в Уганді. До кінця 80-х років ХХ сторіччя захворювання виникали переважно в країнах Африканського континенту з охопленням тисяч людей, значна частка яких вмирала. Від 90-х років минулого сторіччя, коли розпочалися епідемічні ускладнення в країнах Європи (Румунія, Франція, РФ), Азії й Близького Сходу (Індія, Пакистан, Ізраїль), Південно-Африканської Республіки (ПАР) і Північної (Алжир, Туніс, Марокко, Сенегал, Кенія) Африки, а згодом й Америки, проблема ГЗН постала як одна з найважливіших посеред трансмісивних арбовірусних захворювань [47, 61, 71, 73, 154, 157, 200, 201, 211, 215].

У 1996-2000 роках у Румунії виникла епідемія ГЗН, що охопила сім адміністративних територій. Офіційно було зареєстровано 835 хворих із тяжкими клінічними формами ураження ЦНС, які були лабораторно верифіковані як ГЗН. Ретельне вивчення ситуації засвідчило, що реальна кількість уражених з іншими клінічними формами ГЗН була на порядок більшою, а число інфікованих у 100-300 разів перевищувало кількість хворих. Летальність становила 10 % [200].

У 1999 році виник великий спалах ГЗН у Волгоградській області РФ, який потім охопив Астраханську область і Краснодарський край. Кількість заражених вірусом ГЗН з тяжким перебігом хвороби становила майже 500 осіб, а назагал в епідемічний процес було задіяно понад 200 тис. населення. Летальність становила понад 9 % [34, 38, 94]. Філогенетичний аналіз ізолятів вірусу ГЗН засвідчив переважання 1-го генотипу вірусу, а також циркулювали 2-ий, 3-ій і 4-ий генотипи [11, 212, 229]. Через три роки знову розпочалася нова хвиля ГЗН на цих територіях.

У цьому ж році збудник з'явився в Північній Америці, де він до того ніколи не циркулював, швидко поширився по всій території Американських континентів – від Канади до Аргентини, спричинюючи тяжкі та смертельні випадки серед людей, багатомільярдні економічні збитки [53, 237, 238]. Кумулятивна розрахункова кількість інфікованих вірусом ГЗН людей у США в

1999-2014 рр. становила 2-4 млн осіб, усього за цей період було підтверджено 41762 випадків хвороби у людей, з них 13 тис. хворих мали нейроінвазивні форми, а 1765 хворих померли [92, 96, 132]. Таким чином, вірус поширився на різні континенти далеко від первинних осередків ГЗН [113].

Ендемічними з ГЗН в Європі є Італія [147], Греція [103], Чехія [213], Польща [163], Румунія [230], Іспанія [154], Франція [157, 207]. В останні роки в Європі спостерігається розширення меж ареалів поширення ГЗН в північному напрямку до Великобританії [149, 205]. У 2015 році виявлено і вперше лабораторно підтверджено випадок хвороби в Португалії [140].

Територія України за своїми географічними, кліматичними, флоро-фауністичними характеристиками є адекватною для формування екологічних комплексів за участі різноманітних видів птахів та тварин (як резервуарів збудників), а також широкого спектру векторів, що беруть участь в передачі збудників інфекцій. Україна розташована в межах міжнародних трансконтинентальних коридорів перелітних птахів, чим обумовлена циркуляція ГЗН на теренах нашої держави [13]. Існування природних осередків ГЗН в нашій державі підтверджено на території Північно-Західного Причорномор'я (АР Крим, Одеська, Миколаївська та Херсонська області), а також у східних і західних областях [39, 40].

1.2 Прояви епізоото-епідемічного процесу ГЗН на сучасному етапі

1.2.1 Клініко-епідеміологічні особливості ГЗН

Наша держава за географічними, кліматичними та флоро-фауністичними характеристиками є сприятливою для формування природних осередків ГЗН, хоча й значна частка належить осередкам інших типів.

Природні осередки ГЗН функціонують у відкритих стаціях, що обумовлено широким розмаїттям тварин як резервуарів збудників інфекції, членистоногих – як специфічних векторів передачі, а також сприятливими кліматичними умовами. Епідеміологічно значимими векторами у відкритих природних біотопах є переважно орнітофільні комарі *Cx. pipiens pipiens*. В

таких осередках характерна типова літньо-осіння сезонність, що пов'язано з піком активності векторів у цей час. Оптимальними місцями для виплоду та розвитку преімагінальних фаз комарів переважно є болотисті береги річок та інших постійних водойм, затінена місцевість лісових водних об'єктів з трав'янистою рослинністю, дупла і пеньки дерев, напівзатінені чагарником лукові водойми, а також притінені кущами калюжі, де на дні є листя, хвоя чи перегній. У природних осередках період активності векторів припадає на ранішню та вечірню пору доби, тоді й людина піддається найбільшому ризику зараження ГЗН при нападі таких інфікованих членистоногих [100].

Актуальною проблемою сьогодення є міські (антропургічні) осередки ГЗН, що функціонують в урбанізованому ландшафті, здебільшого в закритих біотопах (підтоплених підвалах житлових будинків, погрібах, стайнях тощо). Епідеміологічно значимими векторами у закритих стаціях є переважно так звані «міські» антропофільні комарі *Cx. pipiens molestus*, які забезпечують збереження та циркуляцію збудника постійно без вираженої сезонності. У підвальних приміщеннях із адекватною системою опалення та вентиляції, у напівзанурених приміщеннях будинків типу погрібів тощо, цілорічно є оптимальні умови для виплоду і циркуляції комарів. Тому, людина піддається ризику нападу цих векторів постійно, перебуваючи у таких місцях. Наприклад, при спусканні в погріб чи підвальне приміщення за картоплею взимку чи навіть під час сну у разі сполучень даних приміщень і квартир вентиляційною системою [10, 37, 193].

Третім різновидом є осередки змішаного типу, які формуються при розташуванні населених пунктів на території природних осередків ГЗН або при перебуванні людей на таких територіях із виробничою чи рекреаційною метою. Створення штучних водойм, каналів, різноманітних водних об'єктів для відпочинку, будівництво захисних будівель чи додаткових об'єктів укриття зі зміною ландшафтно-географічних ділянок формує додаткові місця для виплоду та циркуляції даних векторів. У такій місцевості функціонують особливі за видовим складом паразитарні системи, на відміну від природних осередків, із

формуванням біотичних і абіотичних складових. Тому, людина може піддаватись ризику нападу комарів впродовж всієї доби, оскільки на території даних осередків є умови для скупчення та циркуляції векторів не тільки зранку та ввечері, але й у денний період часу завдяки штучно створеним об'єктам [6].

Сприйнятливність людини до ГЗН є висока, зазвичай уражається сукупне населення. Групами ризику інфікування вірусом ГЗН в осередках сільського типу є сукупне населення, особливо особи, які проживають біля водних об'єктів, працівники тваринницьких господарств і птахоферм. В осередках міського типу – мешканці будинків з підтопленими підвальними приміщеннями. До груп ризику належать також мисливці, лісники, туристи, військовослужбовці, які перебувають у польових умовах у мирний час або при веденні бойових дій на території природних осередків [95]. Слід відзначити групи медичного ризику, до яких належать реципієнти препаратів крові, органів, тканин і клітин, працівники лабораторій, новонароджені діти від інфікованих матерів [76, 136, 202, 203]. У віковій структурі в гіперендемичних регіонах переважають діти молодшого віку та особи віком старші 50-ти років, причому у таких пацієнтів захворювання маніфестує тяжкими клінічними формами [93, 211].

Клінічна маніфестація ГЗН поліморфна, при цьому виділяють три основні форми клінічного перебігу хвороби: нейроінвазивну (менінгіт, енцефаліт, гострий млявий параліч), грипоподібну (гарячкова) і екзантематозну [25]. Значна частка – до 85 % випадків хвороби, мають безсимптомний перебіг. Так, в Румунії під час епідемії ГЗН у 1996-97 роках співвідношення безсимптомних і клінічно виражених форм коливалося від 140:1 до 320:1 [141].

Сімдесят років спостережень за ГЗН свідчать про зростання кількості епідемічних ускладнень з охопленням сотень-десятків тисяч людей, збільшенням частки тяжких клінічних форм, переважно за рахунок випадків нейроінфекцій, а також летальних завершень. Так, якщо під час спалаху ГЗН в Ізраїлі у 1956 році типовими симптоми були гарячка, лімфаденопатія, висип [127], то під час епідемії ГЗН у Волгоградській області РФ у 2000 році лише 17

% хворих мали гарячкові форми, 59 % – менінгіт, 24 % – менінгоенцефаліт, 8 % – висип та інші прояви [14, 25, 188].

Встановлено, що вірус ГЗН генотипів 1 і 2 переважно спричинює захворювання, що супроводжується ураженням ЦНС [124].

Менінгеальна форма нейроінвазивного варіанту захворювання характеризується наростанням менінгеальних симптомів протягом 2 – 3 днів, а саме: болем голови, запамороченням, загальмованістю, блюванням та вогнищевою неврологічною симптоматикою. Перебіг хвороби відносно тяжкий, але в більшості випадків доброякісний [72, 145, 162].

Енцефалітичний варіант характеризується тяжким і злоякісним перебігом. Захворювання маніфестує важкою гіпертермією, інтоксикаційним синдромом, вираженими симптоми токсичної енцефалопатії. Клінічно домінує енцефалітична симптоматика із судомами, тремором, ознаками ураження черепно-мозкових нервів. Показники летальності сягають 50 – 60 % [55, 78, 124, 144].

Рідко ГЗН може маніфестувати гострим млявим паралічем, клінічно схожим до поліомієліту. Характеризується глибокими функціональними порушеннями рухового апарату, може призвести до паралічу дихальних м'язів та часто вимагає проведення штучної вентиляції легень. Наслідком гострого млявого паралічу є стійка інвалідизація пацієнтів та високі показники летальності [74, 88, 138].

У 2012 році в Техасі (США) був описаний масштабний спалах ГЗН, де було зареєстровано 1868 випадків захворювання [209]. Найвищі показники захворюваності спостерігались в період з липня по серпень, що можна пов'язати з періодом максимальної активності векторів. Економічні витрати на ліквідацію спалаху сягали понад 47 млн доларів. У 1024 пацієнтів (45,2 %) було діагностовано гарячкову форму захворювання, у 844 пацієнтів (54,8 %) – нейроінвазивну форму. У 89 випадках захворювання мало летальне завершення, що становило 4,8 %. За статевою ознакою серед пацієнтів переважали чоловіки (55 %), аніж жінки (45 %). У віковій структурі найбільша

частка припадала на пацієнтів віком 45-64 роки (39 %), однак і дитяча вікова група була залучена до епідемічного процесу [181].

Захворювання серед дітей віком 2-18 років спостерігалось у 3,8 %. Серед серопозитивних пацієнтів з діагностичними титрами АТ до вірусу ГЗН класу IgM – 59 % мало гарячкову форму перебігу та 41 % – нейроінвазивну (в тому числі у 49 % спостерігався енцефаліт, у 42 % – менінгіт і 9 % – гострий млявий параліч) [182, 189].

За даними епідеміологічного анамнезу було відомо, що третина інфікованих дітей напередодні перебувала у літньому оздоровчому таборі, що розташований на території лісосмуги, частина дітей відпочивала у літній період у сільській місцевості або на приміських навколородних територіях. Тобто, у всіх випадках можна було припустити, що діти піддавались тривалому ризику укусів комарами. У кількох випадках були дані про місце проживання пацієнтів, яке знаходилось приблизно в межах 2 км від очисних споруд з розміщеними поруч каналами стоків. Як відомо, в такій болотяній місцевості спостерігається гніздування перелітних птахів і активна циркуляція векторів, що також можна було пов'язати з ризиком інфікування [181].

У всіх випадках пацієнти звертались за медичною допомогою до закладів ОЗ зі скаргами на підвищену температуру тіла, болі в м'язах, загальну слабкість, іноді висип на тілі, приблизно у половини дітей спостерігались ознаки ураження ЦНС, що проявлялись ригідністю потиличних м'язів та іншими менінгеальними симптомами. В більшості випадках попередні діагнози стосувалися гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), лише після проведення серологічного дослідження з визначенням титрів АТ до вірусу ГЗН класу IgM у дітей, вдалося верифікувати це арбовірусне захворювання [133].

Серед дитячого населення віком від 1 місяця до 18 років було зареєстровано 1051 випадків ГЗН в США у 2002-2005 рр. Серед них – 317 пацієнтів (30 %), мали нейроінвазивний перебіг захворювання та 106 (34 %) пацієнтів були дітьми віком до 10 років. Двоє (0,6 %) педіатричних хворих із нейроінфекціями мали летальне завершення: немовля з енцефалітом і 14-річний

хлопчик із менінгітом, перебіг якого був ускладнений супутньою патологією імунної системи [91, 112].

Спостереження за групою пацієнтів із нейроінфекціями, спричинених вірусом ГЗН, які проводили американські вчені (штат Колорадо), виявили, що із 19 пацієнтів – 2 (10 %) померли, 7 (37 %) були повністю здоровими на момент виписування зі стаціонару, 6 (32 %) виписувалися без повного відновлення та потребували подальшого підтримуючого лікування і 4 (21 %) перебували на тривалій реабілітації після виписування з медичного закладу [51].

Отже, дані результати свідчать про те, що приблизно половина реконвалесцентів після нейроінфекцій, спричинених вірусом ГЗН, потребує тривалого подальшого лікування та реабілітації для відновлення функцій ЦНС.

Україна також належить до ендемічних територій, де ГЗН відома від 60-х років ХХ сторіччя, але клінічні та епідеміологічні закономірності та прояви на сучасному етапі залишаються вивченими недостатньо [13].

1.2.2 Структура паразитарних систем в різних типах осередків ГЗН

Структура паразитарної системи при ГЗН багатокomпонентна, де задіяні, як резервуари збудника, багаточисельні види птахів, тварин, між якими трансмісію патогену забезпечують специфічні живі вектори (комарі й кліщі), а біологічний вид *Homo sapiens* переважно є випадковим компонентом. Для ГЗН, як і більшості арбовірусам, характерно формування природних, антропоургічних і змішаних осередків [23].

У природних осередках основними хазяїнами вірусів є переважно дикі птахи водно-болотного комплексу, сезонні міграції яких забезпечують міжконтинентальне поширення вірусів ГЗН. Дикі, напівсинантропні та синантропні птахи, що постійно перебувають на території держави, забезпечують формування сталих природних осередків. Назагал, понад 300 видів птахів є резервуарами арбовірусних комариних інфекцій. Індикаторними видами птахів, серед яких спостерігається масова загибель у разі епізоотії ГЗН,

є *Corvus brachyrhynchos* [174, 175]. Встановлено, що вірусемія у птахів супроводжується високими титрами вірусу з тривалістю циркуляції до двох тижнів [206].

В антропоургічних осередках додатковим хазяїном можуть бути ссавці (частіше коні, рідко – кажани, кішки, собаки, гризуни та інші), серед яких описано спорадичні захворювання. Показано, що титри вірусу в крові зазначених ссавців є значно нижчими, а циркулювання – короткотривалим. Протягом останніх років епізоотії серед коней були описані в Італії (1998) та Франції (2000). У коней захворювання до 30 % має летальне завершення, тому їх ще називають «індикатором ендемічності», оскільки летальність коней свідчить про погіршення епідемічної ситуації на певній території з деяких арбовірусних комариних інфекцій [163, 164, 207]. Поширення арбовірусів серед коней призводить до значних збитків виробників тваринницької продукції через вимушений забій тварин та проведення протиепізоотичних заходів, тому дану групу інфекцій слід розглядати як міждисциплінарну проблему.

На сьогодні відомі випадки залучення до епідемічного процесу рептилій та амфібій, хоча достеменно їхня роль не вивчена. В Ізраїлі вчені виявили інфікування вірусом ГЗН крокодилів, в США – місісіпських алігаторів, у яких розвинулась клінічна картина захворювання. В 1980-х роках в Таджикистані російські вчені виявили вірус ГЗН у трьох із 150 досліджених озерних жаб *Rana ridibunda*. Крім того, було представлено, що потенційні переносники вірусу ГЗН в США комари *Cx. peccator*, *Cx. erraticus* і *Uranotaenia sapphirine* живляться на рептиліях та амфібіях. При дослідженні комарів *Uranotaenia unguiculata*, які відловлювали в літній період на території Волгограду у 2002-2006 рр. та жаб *Rana ridibunda* – щорічно виділявся вірус ГЗН [31, 34, 35, 83].

Ключовою ланкою епідемічного процесу при арбовірусних інфекціях є членистоногі (комарі та кліщі), які відіграють роль як резервуарів інфекції, так і векторів. Поширення вірусів ГЗН здійснюється за участі трансмісивного механізму, чинниками передачі є комарі родів *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta*, *Coquillettidia*, які стають здатними до інокуляції вірусу зі слиною приблизно

через два тижні після кровосмоктання зараженої птиці чи тварини. На сьогоднішній день вірус ГЗН виділений від понад 60 видів комарів. Встановлено, що у комарів вірус поширюється трансваріально, а ефективність трансмісії визначається рівнем вірусемії у джерела інфекції [12, 50, 101, 114, 210].

В Європі основним видом комарів, які передають вірус ГЗН людям в різних біоценозах, є *Cx. pipiens*. Найвідоміші його різновиди, що пов'язані з адаптаційними особливостями до умов навколишнього середовища, є переважно орнітофільні *Cx. pipiens pipiens*, *Cx. restuans* та антропофільні *Cx. pipiens f. molestus*, *Cx. salinarius* [82, 180, 193].

В Україні на території Північно-Західного Причорномор'я доведена провідна роль орнітофільного виду *Cx. pipiens* у циркуляції вірусу ГЗН. Додатковими векторами слугували *Ae. caspius dorsalis*, *Ae. duplex Mart*, *Anopheles bifurcates*, *Culiseta annulata* [6].

При вивченні видового складу, чисельності та інфікованості арбовірусами комарів м. Одеси було встановлено, що серед 13 поширених видів комарів домінантним у відкритих біотопах були вид *Cx. pipiens* й у закритих стаціях мегаполісу – його підвальний варіант *Cx. pipiens f. molestus*, для якого вперше була показана інфікованість вірусом ГЗН. Вірус також було виявлено в пулах комарів *Cx. pipiens* і *Culiseta annulata*, виловлених у закритих і відкритих біотопах [43, 120].

Вірус ГЗН володіє достатньою екологічною пластичністю і здатністю до трансмісивної передачі як комарами, так і кліщами, що забезпечує збереження вірусної популяції в міжепізоотичний період. Так, на території Запорізької області наявність вірусу ГЗН була підтверджена у німф і личинок кліщів *Ixodes ricinus L.*, які жили на ящірці прудкій *Lacerta agilis L.*, та у імаго цих кліщів, знятих з їжака звичайного *Erinaceus europaeus L.* Отримані дані підтверджують не лише той факт, що на досліджуваній території існує природний осередок ГЗН, але й участь кліщів у передачі вірусу як вектора, хоча їхнє епідемічне значення у поширенні вірусу ГЗН не є настільки важливим, як

комарів [32]. Подібні результати були отримані в РФ, де три штами вірусу ГЗН вперше були виділені в Астраханській області в 1963 р. від кліщів *Hyalomma plumbeum* [34].

Природні осередки створюють птахи водно-болотного комплексу та орнітофільні комарі. Домашні екзотичні птахи, а також ворони, голуби, горобці разом з певними «міськими» видами комарів роду *Culex* формують антропургічні осередки. Епізоотичним процесом можуть охоплюватися також свійські птахи (гуси, качки) і тварини (коні, собаки, коти, кролі), але як джерела інфекції вони не мають такого значення, як дикі птахи [48, 49].

Тривалий час вважалося, що людина в епізоото-епідемічному процесі ГЗН є так званим «глухим кутом», тому не становить епідемічної небезпеки як потенційне джерело збудника інфекції, доки не було виявлено нових механізмів його передачі.

Так, було встановлено, що, окрім трансмісивного механізму передачі, вірус може поширюватися вертикально (трансплацентарно та при вигодуванні дитини через материнське молоко), а також парентеральним шляхом під час медичних маніпуляцій, при переливанні компонентів крові, трансплантації органів, коли у донора, хворого на ГЗН, спостерігається вірусемія [209, 214].

Вперше внутрішньоутробна передача вірусу ГЗН була зареєстрована в 2002 році у США, коли 20-річна жінка захворіла на 27 тижні вагітності. Її дитина народилася з кістозним пошкодженням мозкової тканини. Згодом, завдяки посиленому спостереженню серед вагітних, вдалося виявити ще 4 жінок, інфікованих ГЗН. У 2003 році Центр з контролю і профілактики захворювань у США отримав 74 повідомлення про ГЗН серед жінок під час вагітності, при цьому більша частина новонароджених дітей мала безсимптомний перебіг захворювання. Тоді ж в США було підтверджено можливість передачі вірусу ГЗН через грудне вигодовування, коли в 40-річній жінки в грудному молоці були виявлені нуклеїнові кислоти вірусу, а в її дитини – антитіла класу IgM до ГЗН [119, 189].

Передача вірусу ГЗН при переливанні крові була вперше зареєстрована в 2002 році під час масштабного спалаху ГЗН в Північній Америці. У червні 2003 року в центрах збору крові в США і Канаді розпочалась програма донорського відтермінування і скринінгу донорської крові з експериментальними випробуваннями. Протягом 2003-2004 років було виявлено понад 1000 інфікованих вірусом ГЗН взірців донорської крові. Тоді ж описали інфікування ГЗН під час трансплантації органів та процедури гемодіалізу, а також професійне інфікування лабораторних працівників [54, 203].

У 2015 році, за даними ВООЗ, офіційно було зареєстровано 2175 випадків ГЗН. Серед них 1455 пацієнтів мали нейроінвазивну форму, з них 142 випадки (10 %) завершилися летально, та 720 – грипоподібну форму, серед яких 4 випадки (0,6 %) мали летальне завершення. За даними епідеміологічного анамнезу приблизно п'ята частина пацієнтів (19,6 %) заперечували факт укусу комарів, а інфікування можна було пов'язати із переливанням компонентів крові, трансплантацією органів та іншими інвазивними втручаннями [217].

1.2.3 Абіотичні чинники, що визначають ендемічність території з ГЗН

Просторове поширення комарів залежить від комплексу чинників зовнішнього середовища, що визначають існування і відтворення комарів як біологічного виду. Вагоме значення у формуванні ареалів ГЗН мають ландшафтно-географічні, кліматичні умови та інші чинники зовнішнього середовища. Сукупність абіотичних компонентів визначає оптимальні місця виплоду комарів, що формує структуру і визначає межі осередків ГЗН [117, 161].

Серед абіотичних чинників докільця важливими є температурні режими, вологість, рельєф місцевості, освітлення, рух повітря. Попри те, визначальними є кількість опадів, заводненість території, наявність природних водних об'єктів і штучно створених водних об'єктів, де потенційно може відбуватись виплід векторів, а також місця скупчення комарів в об'єктах сільської місцевості чи міської інфраструктури [116, 129, 161].

Сума ефективних температур визначає кількість можливих поколінь виплоду певного виду комарів, що має суттєві відмінності у різних географічних широтах, а також різних фаз їх розвитку. Вірус нагромаджується в слинних залозах комарів в інфікуючій дозі при температурі 14 °С за 58 діб, за 22 доби – при 18 °С, за 11-15 діб – 23,5-30,0 °С [159].

Встановлено, що з першої декади липня до кінця серпня існує ймовірність зараження людини та тварин арбовірусами, що пов'язано з другим піком активності їх нападу на годувальників і найвищою вірулентністю вірусів ГЗН. Так, у заплавах дібрових степового Придніпров'я температурні умови сприяють ефективному проходженню інкубаційного періоду в переносниках, оскільки сума ефективних температур (вище +10°C) сягає 3369–3556°C, а тривалість цього періоду охоплює 178–188 днів, тому кровосисні комарі *Aedes*, *Culex* відіграють важливу роль у поширенні занесених вірусів у місцеві біоценози [32, 142].

Дуже часто саме невеликі водойми приваблюють птахів наявністю корму. Поширення ареалів даних інфекцій залежить від дистанції льоту кровосисних комарів і розселення птахів та ссавців, як резервуарів інфекції [80].

Слід зазначити, що більшість видів кровосисних комарів є еврибіонтами і найчастіше можуть проходити свої цикли розвитку в різноманітних вологих чи болотяних місцях: пойми річок, болота, озера, калюжі, копанки, канали тощо. Натомість, деякі види комарів еволюційно приурочені до конкретних місць виплоду, наприклад у дуплах дерев відбувається виплід *Aedes geniculatus*, *Ae. pulchritarsis*, *Ae. plumbeus* [36].

Встановлено чітку кореляцію видового спектру векторів і структурної організації біотопів, що визначається біологічними потребами членистоногих.

За походженням водні резервуари поділяють на природні та штучні. У природних водних об'єктах найчастіше відбувається виплід *Cx. modestus*, а у штучно створених – *Cx. pipiens molestus* та *Aedes albopictus* [10, 18].

Місцями виплоду комарів *Cx. pipiens pipiens*, *Cx. modestus*, *Ae. cantans* є водойми зі значними рівнями органічних забруднень (застійні водні об'єкти з

великою кількістю рослинності, болотисті береги, стічні води та поля фільтрації), а також штучні резервуари (бочкова застійна вода, колектори дощової води), де щільність особин сягає 10-15 тис. личинок комарів на 1 м² [130].

Місцями розвитку преімагінальних фаз комарів *Cx. modestus*, *Ae. excrucians* є багаті рослинністю водойми з достатнім освітленням, дельти й пойми річок, озер, протічні чисті водойми. Рідше у таких водоймах виявляються *Ae. rusticus* [80].

Водні фази комарів *Ae. excrucians*, *Ae. punctor*, *Ae. rusticus*, *Ae. cantans*, *Ae. communis* відбуваються у постійно пересихаючих водоймах, у болотистій місцевості чи торф'яниках, у ямах або калюжах на узбіччі лісу та галявинах, у лісових водоймах із трав'янистою рослинністю, напівзатінених чагарником і деревами, а також у притінених кущами лукових водоймах, де на дні є листя, хвоя чи перегній [81].

У низькомінералізованих прісних водоймах, багатих рослинністю і гарно освітлених, у дельтах річок та озер, а також на території зрошувальних систем найчастіше зустрічаються *Cx. modestus* та *Ae. excrucians* [139].

1.3 Основні засади організації епідеміологічного нагляду за арбовірусними комариними інфекціями

В останні десятиріччя спостерігається інтенсивний розвиток базових принципів епідеміологічного нагляду під егідою ВООЗ щодо трансмісивних інфекцій та інвазій [221, 223, 228]. Нагромаджений досвід ендемічних з цих проблем країн, поява нових трансмісивних інфекцій з високим епідемічним потенціалом, як це мало місце в останні роки з хворобою Зіка, не прогнозованість функціонування осередків трансмісивних інфекцій на ендемічних територіях дозволяє експертам ВООЗ розробляти нові стратегії й тактики щодо захисту населення [179]. Одним із найкращих підходів організації контролю нових трансмісивних інфекцій є система у США і Канаді, де після інтродукції вірусу ГЗН під ризиком виявилися не лише ці країни, але й

країни центральної Америки, було у стислі терміни розроблено і запроваджено епідеміологічний нагляд за цією інфекцією [91, 176, 228].

1.3.1 Сучасні стратегії й тактики контролю трансмісивних комариних захворювань

Медико-соціальні проблеми, зумовлені збудниками трансмісивних захворювань, упродовж останніх десятиріч перебувають у центрі уваги експертів ВООЗ. Наукові напрацювання з питань захисту населення від низки особливо небезпечних інфекцій викладено у рекомендаціях ВООЗ, що більшістю країн світу використовується як базові засади при створенні національних систем контролю трансмісивних хвороб [224].

Для успішного вирішення проблеми трансмісивних захворювань ВООЗ розробила три основних стратегії. Перша передбачає створення кожною державою, що є ендемічною з цих хвороб, системи готовності з детальним визначенням необхідних заходів та їх наповненням. Другою стратегією є організація лабораторної діагностики [225, 227], а третьою – створення системи епіднагляду і моніторингу [223].

Моніторинг має забезпечити визначення ендемічних районів з низки захворювань відповідно до національних пріоритетів, вивчення їх епідеміологічних особливостей і закономірностей, а також ризиків, пов'язаних із ними [85].

Основою системи реагування на загрози, зумовлені збудниками трансмісивних хвороб, є епідеміологічний нагляд. Правильно організована система нагляду – це запорука захисту території та населення і адекватного реагування, оскільки дозволяє виявляти, попереджувати, стримувати епідемічні ускладнення, лікувати людей, координувати дії, прогнозувати ситуацію. Усе це потребує належного фінансування і наукових напрацювань [98].

1.3.2 Базові принципи епіднагляду за ГЗН

Базовими засадами організації епідеміологічного нагляду є багатовекторність його організації на етапі нагромадження інформаційного блоку. Формування цього блоку проводиться шляхом отримання інформації про задіяних в епідемічний процес людей (госпітальний нагляд і когортні сероепідеміологічні дослідження), а також орнітологічних, ентомологічних, зоологічних, гідрологічних, метеорологічних даних. Якщо нагляд за популяцією людей проводиться в пасивному варіанті, то нагляд за птахами і векторами – в активному [173].

Основою належного контролю у кожному із зазначених напрямів є лабораторна діагностика. Лабораторії повинні дотримуватися стандартів контейменту при проведенні вірусологічних, серологічних, молекулярно-генетичних досліджень. Відбір і транспортування зразків (парні сироватки крові або цільна кров, спинно-мозкова рідина) для лабораторного дослідження має відповідати вимогам біобезпеки [156].

Об'єктами нагляду є сукупне населення, хворі та померлі особи з діагнозами, що не виключають ГЗН, групи високого професійного ризику зараження, донори, що дозволяє провести оцінювання інтенсивності та поширеності ГЗН, вчасно виявити епідемічні ускладнення цього захворювання [190]. Так, у державах із адекватно системою епідеміологічного нагляду, налагоджено госпітальний нагляд за інфекційними хворими у сезон ризику зараження вірусом ГЗН [89, 189], запроваджено контроль донорства [227].

Необхідно проведення визначення видового складу орнітофауни і потенційних векторів збудників трансмісивних інфекцій, динаміки зміни їх кількості у розрізі водного і антропогенного комплексів, просторового розподілу [114, 176]. Вкрай важливо мати дані щодо птахів дальніх мігрантів, які забезпечують занесення нових варіантів патогенів. Так, за даними зарубіжних дослідників, більшість значних епідемічних ускладнень ГЗН у Румунії, РФ, Франції та інших країнах сталися внаслідок інтродукції високопатогенних варіантів вірусів ГЗН [57, 175].

Нагляд за абіотичними об'єктами дозволяє здійснити оцінювання гідрографічної мережі, місць потенційного виплоду й нагромадження резервуарів вірусу і його векторів, що із врахуванням даних структури фауни, є базисом для визначення біоценотичної структури осередків та епізоотичного їх потенціалу [207]. Дані дослідників з різних країн свідчать про динамічні зміни осередків ГЗН внаслідок антропогенного впливу, зміни клімату та еволюції патогену [69, 84].

Аналітичний блок епіднагляду на сучасному етапі вивчення природно осередкових захворювань, у тому числі й ГЗН, спрямований на виявлення територій потенційного і реального ризиків циркуляції патогенів. Відповідно до визначених ризиків, плануються і запроваджуються профілактичні програми [117, 185].

Ключовою ланкою трансмісивних комариних інфекцій при плануванні та здійсненні заходів захисту населення від зараження є адекватно організовані дезінсекція, інші підходи попередження нападу комарів, у тому числі за рахунок поширення знань про небезпеки серед населення. За даними експертів ВООЗ, контроль населення за місцями потенційного виплоду комарів дозволив підвищити у декілька разів ефективність протиепідемічних заходів [130, 220, 222, 226].

1.3.3 Сучасні інформаційні технології в здійсненні епіднагляду за арбовірусними інфекціями

Епідеміологічний нагляд за ГЗН потребує не лише наявності багатопланової інформації, але й динамічного її оцінювання. Використання комп'ютерних технологій в епідеміології призвело до створення нових інструментів оцінювання епідемічного процесу конкретної нозології в динаміці у просторовому і часовому вимірах, що дістало назву геоінформаційних систем (ГІС) [90, 104, 191]. Такі стандартні системи включають апаратно-програмні засоби й алгоритми, що дозволяють проводити збирання, опрацювання, систематизацію, зберігання, відтворення, аналіз, візуалізацію і поширення просторово розподілених даних про процеси, явища, події. Тобто, ГІСи

виконують відразу два головних напрямки епіднадзора у розрізі інформаційно-аналітичного його забезпечення. У реальному часі це забезпечує міжвідомчу кооперацію, дозволяє швидко опрацьовувати епідеміологічно значимий великий масив інформації, отриманий з різних джерел. Тематична інформація, так званий «шар» або «покриття», щодо топо-географічних характеристик суміщається з іншою важливою інформацією, що дозволяє проводити багатофакторний аналіз досліджуваних явищ. На сучасному етапі ВООЗ рекомендує ГІСи як стандарт при здійсненні епідеміологічного нагляду [122, 134, 196].

Використання ГІС у вивченні природно осередкових інфекцій дозволяє оптимізувати моніторинг природних осередків за визначеними критеріями щодо кожної з вагомих біотичних й абіотичних складових паразитарних систем, співставляти епізоотичний та епідемічний процеси, виявляючи провісники епідемічних ускладнень, визначати ризики [100, 231, 235-237].

Результати розділу 3 викладені у наступних друкованих роботах:

1. Шуль У.А. Гарячка Західного Нілу – актуальна проблема сьогодення / У.А. Шуль // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – № 1. – С. 91-96.
2. Виноград Н.О. Видовий склад векторів збудників як ключовий компонент в екології природно осередкових хвороб / Н.О. Виноград, Н.С. Комаренко, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», Тернопіль, 23 квітня 2015. – С. 104-105.
3. Шуль У.А. Типи водних об'єктів і формування природних осередків гарячки Західного Нілу / У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», Тернопіль, 22-23 квітня 2016 р. – С. 158-160.
4. Виноград Н.О. Неврологічні прояви у хворих на гарячку Західного Нілу / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Інфекційні

хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», Суми, 15-16 червня 2016. – С. 237-240.

5. Шуль У.А. Сучасні стандарти діагнозу гарячки Західного Нілу в Україні і світі / У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.– С. 200-202.

6. Виноград Н.О. Гарячка Західного Нілу як інфекція, що пов'язана з наданням медичної допомоги / Н.О. Виноград, У.А. Шуль, В.В. Лабойко // Мат. IV науково-практичної конференції «Морально-етичні, правові та психологічні аспекти роботи лікаря», Хмельницький, 1 жовтня 2016 р. – С. 15-16.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та обсяги досліджень

Проведено клініко-епідеміологічні дослідження з метою оцінювання епідемічної ситуації та медичного значення ГЗН на західній території України шляхом комплексного обстеження цільових груп населення, які проживали в різних ландшафтних зонах регіону. Цільовими групами при вивченні захворюваності населення на ГЗН були інфекційні хворі з неверифікованими діагнозами, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях центральних районних лікарень (ЦРЛ).

Для визначення поширеності ГЗН обстежували сукупне населення у одному з сільських населених пунктів Березівського, Хустського і В.-Березнянського районів.

Дисертаційне дослідження виконувалося на кафедрі епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького. До виконання клініко-епідеміологічного етапу наших досліджень були залучені медичні фахівці інфекційних відділень ЦРЛ західних областей, епідеміологи відповідного рівня підпорядкування Держсанепідслужби України. Усі медичні працівники попередньо пройшли спеціальне навчання з дотримання біоетики при роботі з хворими, особливостей проведення їх анкетування з використанням клінічних та епідеміологічних анкет на етапі госпітального нагляду, та епідеміологічної – при когортних дослідженнях.

Обидві анкети мали паспортну частину та спеціальний блок для фіксації клінічно і епідеміологічно важливої інформації. Кодування анкет здійснювалося в момент їх заповнення медичними працівниками. Клінічна анкета включала питання, що дозволяли оцінити динаміку хвороби та основні клініко-лабораторні параметри маніфестації ГЗН, ускладнення та інші висліди. Епідеміологічна анкета складалася з основних блоків питань, що мали за мету

з'ясувати час, місце та обставини інфікування, зв'язок його з видом діяльності особи, особливостями організації побуту, тощо.

Госпітальний нагляд і когортні дослідження проведено за участі співробітників лікувально-профілактичної мережі районів досліджень, колективу кафедри епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького, співробітників NAMRU-3, за що висловлюємо їм подяку.

Узагальнені дані щодо обсягів серологічних досліджень на ГЗН представлені в табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Обсяги та групи серологічно обстеженого на ГЗН населення у районах досліджень із врахуванням типу дослідження

№ № п/п	Район дослідження	Тип дослідження	Вид досліджуваного матеріалу	К-сть досліджених сироваток крові:		
				хворих		здорових осіб
				1- ша	2-га	
1	2	3	4	5	6	7
1	Берегівський	Госпітальний нагляд	Сироватки крові парні	241	241	-
2	Берегівський	Когортні дослідження	Сироватки крові	-	-	126
3	В.-Березнянський	Госпітальний нагляд	Сироватки крові парні	248	248	-
4	В.-Березнянський	Когортні дослідження	Сироватки крові	-	-	126
5	Хустський	Госпітальний	Сироватки	327	327	-

Продовження табл. 2.1.1

1	2	3	4	5	6	7
		нагляд	крові парні			
6	Хустський	Когортні дослідження	Сироватки крові	-	-	120

Лабораторні серологічні дослідження парних сироваток крові пацієнтів проведено у науковій лабораторії кафедри епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького. Серологічні дослідження з вивчення проепідемічування населення до вірусу ГЗН проведені в лабораторії ОНІ ДУ «Київський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України» згідно укладеної угоди про співпрацю. Усім організаторам та учасникам досліджень висловлюємо подяку.

Дослідження включало отримання інформованої згоди на участь у дослідженнях, відбір парних сироваток крові, збір епідеміологічних та клінічних даних у хворих на гарячкові стани з внесенням інформації у спеціально розроблені анкети. Із метою збереження конфіденційності кожному учаснику дослідження присвоювався ідентифікаційний номер, що використовувався для шифрування анкет, лабораторних взірців та аналітичних матеріалів. На підставі заповнених анкет створено базу даних щодо можливих обставин інфікування та особливостей клінічних проявів захворювання.

За результатами серологічних досліджень були відібрані 103 хворих, яким було верифіковано діагноз ГЗН за даними серологічних обстежень парних сироваток крові, для подальшого поглибленого епідеміологічного аналізу.

2.2 Епідеміологічні методи досліджень при вивченні проблеми ГЗН

У роботі використані основні прийоми комплексного епідеміологічного методу досліджень на етапах формування інформаційного блоку щодо захворюваності населення на ГЗН, поширеності зазначеної інфекційної патології серед населення обстежених територій. Аналітичні дослідження

здійснено на засадах стандартів оперативного, проспективного і ретроспективного епідеміологічного аналізу для визначення основних закономірностей, тенденцій та ймовірних ризиків інфікування [1, 3].

2.2.1 Загальні принципи і основні напрямки моніторингу епідемічного процесу

Дослідження проведені на територіях гірської та рівнинної частин Закарпаття. Для виключення чи підтвердження інфікованості населення в районах досліджень та визначення медичного значення ГЗН проведено дослідження з використанням серологічного методу за стандартами санітарно-епідеміологічної розвідки посеред людей, які проживали постійно у визначених районах. Програма досліджень включала контроль за хворими (госпітальний нагляд – тривалістю 2 років) і сукупним населенням (когортні дослідження – 1 рік досліджень).

Вивчали медичне значення ГЗН для населення районів досліджень за даними частки цієї патології в структурі обстежених інфекційних хворих, інтенсивних показників захворюваності, клінічної маніфестації хвороби, ускладнень та інших негативних вислідів. Визначали показники захворюваності на ГЗН із врахуванням демографічних даних хворих (вік, стать), їх місця проживання; соціальних, побутових і професійних груп; ймовірних ризиків зараження вірусом ГЗН. Проводили оцінювання структури і просторових характеристик осередків і сезонності проявів ГЗН.

Кількісні прояви епідемічного процесу рахували в інтенсивних (захворюваність і поширеність) та екстенсивних (частка в структурі захворілих) показниках [33].

2.2.1.1 Госпітальний нагляд за ГЗН серед хворих на інфекційні захворювання

Оскільки клінічна маніфестація ГЗН поліморфна, що патогенетично обумовлено поліорганними ураженнями, то для виявлення випадків інфікування людей вірусом ГЗН було обрано принцип розширеного госпітального нагляду, як рекомендовано ВООЗ при епідеміологічному нагляді за особливо небезпечними інфекціями [60]. Були розроблені тимчасові стандарти клінічних синдромальних комплексів, що могли мати хворі на ГЗН. Обстеженню підпадали хворі, які мали гіпертермічний стан тривалістю понад три доби з іншими ознаками загальноінтоксикаційного синдрому, а також наступні клінічно виражені синдроми (окремо або у поєднанні): ураження нижніх відділів дихальної системи (гострий бронхіт, трахеобронхіт, пневмонія), травного тракту (гепатит, гострі діарейні стани нез'ясованого генезу), ураження ЦНС – (менінгіт, менінгоенцефаліт).

Ознаками виключення або припинення участі в дослідженнях хворих були ряд обставин: верифікація позалікарняної пневмонії іншого генезу, гепатитів іншої встановленої етіології, визначення іншої етіології уражень ЦНС чи полісистемних уражень.

2.2.1.2 Когортні дослідження для вивчення поширеності ГЗН

Для вивчення поширеності ГЗН у районах наших досліджень було обрано три райони, розташовані у гірській (2 райони) і рівнинній ландшафтних зонах.

Дослідження популяційного імунітету населення проведено у чотири етапи: формування груп обстежуваних осіб за принципом випадкової вибірки; отримання інформованої згоди, збір взірців сироваток крові та анкетування осіб; титрування сироваток крові; аналіз інформаційної бази результатів лабораторного обстеження і клініко-епідеміологічних даних.

Формування груп обстежуваних осіб проводилося методом випадкової вибірки за допомогою комп'ютерної програми у трьох районах Закарпатської області: Берегівського, В.-Березнянського і Хустського. До обстеження не були залучені діти віком до п'яти років і вагітні жінки.

Розрахунок вибірки (n) для отримання репрезентативних даних проведено на підставі наших даних госпітального нагляду за ГЗН у попередні роки досліджень та офіційної статистики МОЗ України з використанням формули [41]:

$$n = \frac{t^2 \times W(100 - W) \times N}{\Delta_x^2 \times N + t^2 \times W(100 - W)}, \quad (2.1)$$

де t - довірчий коефіцієнт Ст'юдента при 95 % ймовірності (t=2);

W - вибіркова частка ознаки, що вивчалась (частка ГЗН в структурі інфекційної захворюваності за нашими даними в районах досліджень),

N - генеральна сукупність всіх гарячкових хворих в Україні в аналогічні роки;

Δ_x - гранична похибка (3 %).

На підставі проведених розрахунків у Берегівському районі мінімальна вибірка мала становити 67 осіб, Хустському – 73 осіб, В.-Березнянському – 79 осіб. Реально у дослідження були залучені у цих районах 126 осіб (Берегівський), 126 осіб (Хустський), 120 осіб (В.-Березнянський), що забезпечило репрезентативність отриманих результатів.

Досліджували частку серопозитивних осіб у кожній з когорт і у середньому на усю вибірку обстежених осіб, здійснювали збирання епідеміологічно важливої інформації шляхом анкетування, її систематизацію - внесенням в таблиці, та сформували комп'ютерну базу даних.

2.3 Аналітичні методи досліджень

Для об'єктивного встановлення взаємозв'язку явищ було проведено перевірку висунутих нами робочих гіпотез. Предметом аналізу були побутові, професійні та поведінкові обставини, що обумовлювали ймовірність зараження людей вірусом ГЗН. При цьому визначали ступінь, направленість причинно-наслідкових зв'язків шляхом проведення регресивного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 8.0 [16].

Визначення ризику (R), як показника вимірів асоціації впливу, проводили за формулами [108]:

$$R = \frac{V}{N}, \quad (2.1)$$

де V – кількість випадків за певний період;

N – чисельність населення на початок хвороби.

При визначенні абсолютного, додаткового, відносного ризиків обраховували їх показники з використанням табл. 2.4.1.

Таблиця 2.4.1

Маркування ознак при розрахунках епідеміологічних ризиків

	Є ознака	Немає ознаки	Сума ознак
Чинник діяв	a	b	a + b=h1
Чинник не діяв	c	d	c +d=h0
Усього	a + c=v1	b +d=v0	t

При цьому, абсолютний ризик (R) для дослідної і контрольної груп обраховували за формулами:

$$R_e = a/(a + b); \quad (2.3)$$

$$R_{ne} = c/(c + d) \quad (2.4)$$

На наступному етапі оцінювали якісно показники шляхом порівняння між собою R_e і R_{ne} , із визначенням прямого впливу чинника ($R_e > R_{ne}$), зворотного впливу ($R_e < R_{ne}$), або відсутності зв'язку між явищами ($R_e = R_{ne}$).

Для порівняння груп визначали атрибутивний і відносний ризик, як кількісні показники впливу. Додатковий ризик (RD) обраховували як різницю показників:

$$RD = R_e - R_{ne}, \quad (2.5)$$

а відносний ризик (RR) – як співвідношення показників ризику в групах порівняння:

$$RR = R_e / R_{не} \text{ або, підставляючи усі значення,} \\ RR = (a/(a + b)) / (c/ (c + d)). \quad (2.6)$$

Коефіцієнт асоціації вираховували за формулою:

$$Q = \frac{ad - bc}{ad + bc}, \quad (2.7)$$

Для оцінювання ступеню впливу ознак, що були гіпотетично значимі у формуванні захворюваності, використовували однофакторний дисперсний і багатофакторний аналіз, який дозволив оцінити міру впливу ознак, що вивчалися, на рівень захворюваності. При цьому, визначали загальну дисперсію впливу причин на захворюваність (S_x), дисперсію впливу ознаки, що вивчалась (S_y), дисперсію впливу випадкових ознак (S_z), з подальшим розрахунком мір впливу гіпотетичної та випадкової ознак. Критерій Фішера (квадрат відхилень) використовували для оцінювання достовірності дисперсійного аналізу [16, 42, 118].

При комп'ютерному опрацюванні бази даних використані програми Microsoft Exel 2002 [5].

2.4 Лабораторні методи дослідження сироваток крові людей для визначення інфікованості вірусом ГЗН

Для верифікації діагнозу ГЗН у хворих на невстановленого генезу інфекційні стани, що маніфестували гарячковими захворюваннями, та для вивчення поширеності ГЗН серед сукупного населення заходу України було використано стандартний серологічний метод дослідження – ІФА, при дослідженні парних сироваток крові на наявність типоспецифічних АТ як «золотий» стандарт, рекомендований ВОЗ [97]. Лабораторну верифікацію діагнозу проводили шляхом виявлення АТ класу IgM або за 4-разовим зростанням титру АТ класу IgG у парних сироватках крові хворих. Відбір крові

проводили з ліктьової вени, після ретракції згустку сироватку вносили у два крайовали, які транспортували і зберігали за правилами «холодового ланцюга» до моменту проведення серологічних досліджень.

Використано ІФА-тест-системи («ВекторНил-IgM, ЗАО «Вектор-Бест»; «ВектоНил-IgG, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ, РФ). Для оптимізації лабораторного етапу досліджень було створено стандартні процедури постановки реакції відповідно до інструкцій виробників [11].

2.5 Статистичні методи опрацювання результатів досліджень

Отриману при дослідженнях інформацію систематизовано та проаналізовано в комп'ютерній програмі Excel 06. Статистичне оброблення результатів проведено на персональному комп'ютері з використанням програми «Statistica 8.0» [4].

Проведено оцінювання вірогідності результатів досліджень, при порівнянні показників – вірогідність різниці між ними, із розрахунком середньої похибки показника (m) для визначення меж випадкових коливань показників та коефіцієнта Ст'юдента (t) – для оцінювання ступеня вірогідності отриманого показника [20, 21].

З метою вивчення поєднаного впливу аналізованих чинників на виникнення захворювання нами було використано наступні математичні методи: багатофакторний лінійний регресійний аналіз, логістичну регресію, дискримінантний аналіз, метод нейронних мереж.

Багатофакторний аналіз групував досліджувані ознаки у визначені блоки, таким чином зменшуючи кількість чинників. При цьому вивчалася структура взаємозв'язків між ознаками із застосуванням прикладних програм статистичного аналізу (Statistica 8.0) [20, 21].

Для виявлення вірогідності розбіжностей ознак одночасно між кількома групами використано дискримінантний аналіз. Головною задачею було з'ясувати, які саме ознаки відрізняють вибірки.

Оцінювання адекватності та вірогідності опрацьованих лінійних моделей проводилось за допомогою критерію Фішера (шляхом порівняння з табличним значенням для відповідного числа ступенів свободи) та χ -квадрату [3].

Оцінювання адекватності та вірогідності опрацьованих математичних моделей, отриманих за допомогою методу логістичної регресії, проводилося за допомогою критерію Вальда, критерію Негелькеркена та χ -квадрату [3].

Методом вивчення поєднаного впливу було моделювання з використанням «нейронних мереж» з метою виявлення складних залежностей ознак між досліджуваними вибірками. Обчислення проводилося у так званих «вузлах» кожної ознаки паралельно, при цьому визначалася сила взаємопов'язаних зв'язків. Розрахунки проводились з використанням програмного пакету нейромереж «Statistica 8.0». За коефіцієнтом детермінації R^2 визначали, які саме ознаки мали поєднаний вплив та потенціювали ризик [4, 30].

РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ ЩОДО ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО НІЛУ ЗА ДАНИМИ ГОСПІТАЛЬНОГО НАГЛЯДУ

Оцінювання захворюваності населення на ГЗН є важливим компонентом епідеміологічного нагляду, що дозволяє визначити медико-соціальне значення проблеми для конкретної території, визначити інтенсивність епідемічного процесу. Показники захворюваності використовують як базові при порівнянні інтенсивності епідемічного процесу ГЗН у різних просторових осередках, визначенні рівнів ендемічності територій [96, 179, 209].

Важливими складовими процесу вивчення і оцінювання проявів явного епідемічного процесу ГЗН є дотримання біоетичних норм, наявність стандарту визначення клінічного випадку ГЗН, систематизоване збирання клініко-епідеміологічних даних про хворих, залучених у дослідження, що і було дотримано нами на етапі госпітальних досліджень.

3.1 Кількісні прояви епідемічного процесу з урахуванням показників захворюваності

Об'єктом дослідження на цьому етапі роботи була інфекційна захворюваність населення у трьох районах, що вивчалася за даними госпіталізації пацієнтів до стаціонарних інфекційних відділень ЦРЛ. Оскільки в Україні на даний момент не затверджено стандарту визначення випадку ГЗН, то ми розробили його, користуючись рекомендаціями ВООЗ щодо клінічної, епідеміологічної та лабораторної складової [60], як це викладено у попередньому розділі.

За період досліджень в інфекційних стаціонарах ЦРЛ В.- Березнянського, Берегівського і Хустського районів лікувалися 816 хворих, які й були обстежені нами. Із загальної групи обстежених, діагноз ГЗН за даними серологічних досліджень було верифіковано у 103 хворих (рис. 3.1.1), а хворі на ГЗН були виявлені у кожному з вищезазначених районів.

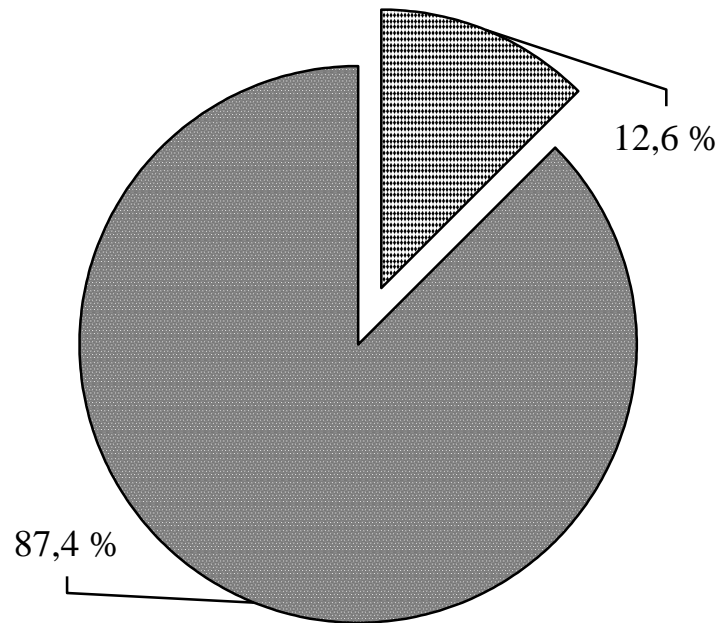


Рис. 3.1.1 Частка хворих на ГЗН серед інших інфекційних хворих у трьох районах досліджень:

- – Хворі на ГЗН;
- ▨ – Хворі на інші інфекційні захворювання.

Як видно із представлених на рис. 3.1.1 даних, ГЗН є актуальним ендемічним захворюванням на територіях, де проводилися дослідження. До моменту наших досліджень проблема ГЗН у цих районах не вивчалася, у практичній мережі закладів охорони здоров'я (ОЗ) не було можливості здійснення лабораторних досліджень щодо ГЗН, тому на етапі виставлення діагнозу хворим не проводилася диференціальна діагностика з урахуванням цієї нозології.

Аналіз серологічно верифікованих випадків захворювань на ГЗН у кожному із трьох районів засвідчив нерівномірність їх територіального розподілу з урахуванням адміністративного поділу, що представлено на рис. 3.1.2.

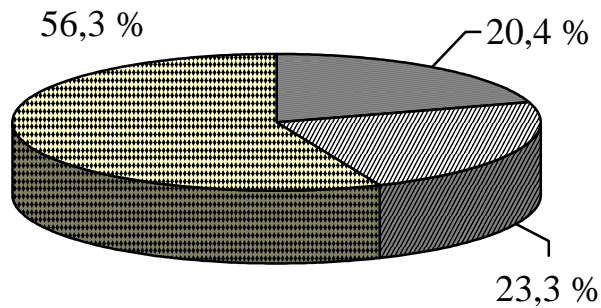


Рис. 3.1.2 Розподіл випадків захворювань на ГЗН у структурі гарячкових станів у різних районах дослідження:

- – Берегівський р-н;
- – В.-Березнянський р-н;
- – Хустський р-н

Представлені графічно дані на рис. 3.1.2 свідчать, що за той самий проміжок часу найбільша частка ((56,3±1,7) %) захворілих була виявлена у Хустському районі. Частка верифікованих випадків захворювань на ГЗН серед хворих інших двох районів суттєво не різнилася і становила у Берегівському районі (20,4 ±1,3) %, а у В.-Березнянському – (23,3±1,4) %. Досліджувані території різнилися за показниками вертикальної зональності: один район обстеження – Берегівський, знаходився у рівнинній ландшафтній зоні, а два – В.-Березнянський і Хустський, – у гірській місцевості. Суттєвою відмінністю цих територій була кількість населення, яке там проживало, що зумовлювало проведення кількісного оцінювання інтенсивності епідемічного процесу.

Встановлено, що рівень захворюваності у трьох районах у середньому становив 22,0 на 100 тис. населення. Показники захворюваності були значно вищими у двох районах, які знаходились у гірській зоні – В.-Березнянському і Хустському: 43,6 і 22,7 на 100 тис. населення, відповідно. Натомість, у районі,

розміщеному у рівнинному ландшафті, – лише 13,4 на 100 тис. населення (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Захворюваність на ГЗН у районах досліджень із врахуванням ландшафтних характеристик

Ландшафтна зона	Райони дослідження	Обстежено хворих із гарячкою	Показники захворюваності на ГЗН	
			Абсолютні (кількість випадків)	Інтенсивні (на 100 тис. нас.)
Гірська зона	В.-Березнянський	248	24	43,6
	Хустський	327	58	22,7
Рівнина	Берегівський	241	21	13,4
Усього		816	103	22,0

Порівняння ІІ захворюваності населення у гірських районах виявило їх суттєву різницю, хоча за характеристиками вертикальної зональності це були подібні території. У В.-Березнянському районі ІІ захворюваності в 1,9 разів був вищим проти аналогічного у Хустському районі. Враховуючи те, що організація надання медичної допомоги у цих двох районах була подібною, то ми виключили вплив чинників, пов'язаних із цим аспектом. У тому разі, це могло свідчити про наявність низки обставин, що інтенсифікують епідемічний процес у В.-Березнянському районі, які могли бути зумовлені як біотичними, так і абіотичними компонентами паразитарної системи.

Дослідження в розрізі госпітального нагляду в кожному із досліджуваних районів проводилося протягом двох років, що дозволило вивчити інтенсивність епідемічного процесу в динаміці (рис. 3.1.3).

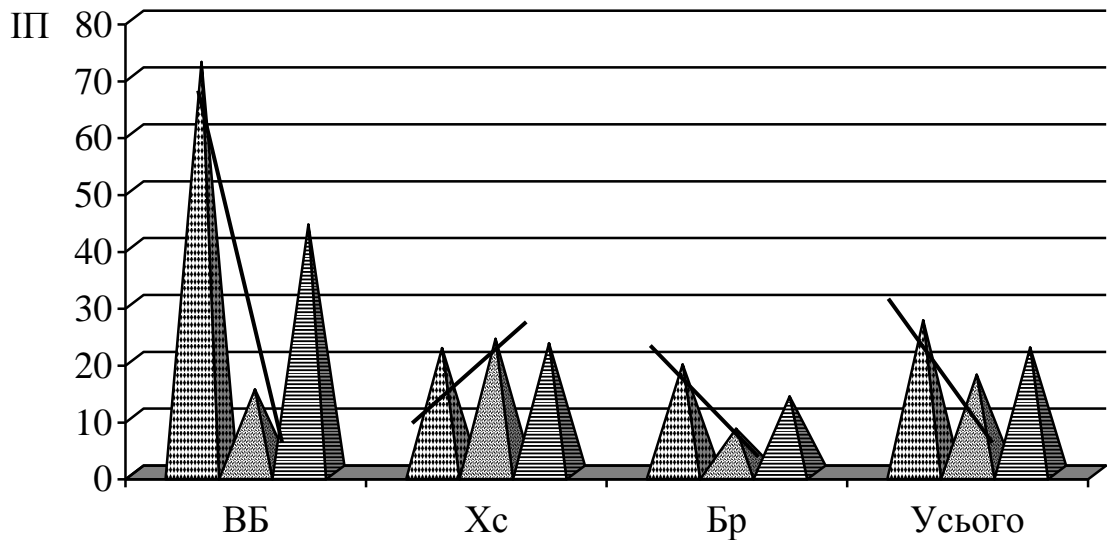


Рис. 3.1.3 Інтенсивні показники захворюваності на ГЗН у різних районах в динаміці досліджень:

■ – 1-й рік дослідження; ■ – 2-й рік дослідження; ■ – у середньому за 2 роки;
 — – тренд; Бр – Березівський р-н; ВБ – В.-Березнянський р-н; Хс – Хустський р-н

Встановлено, що у В.-Березнянському районі показники захворюваності були значно вищими протягом першого року дослідження (72,2 на 100 тис. населення), а в наступному році ІІ знизився майже у 5 разів і становив 14,6 на 100 тис. населення. Така ж тенденція спостерігалася й у Березівському районі, де ІІ сягав 19,0 на 100 тис. населення при вивченні захворюваності на першому році наших досліджень, а на другому – майже у двічі нижчий і становив 7,7 на 100 тис. населення. Навпаки, у Хустському районі була стабільна ситуація з незначним позитивним трендом до зростання захворюваності: ІІ 21,9 та 23,5 на 100 тис. населення відповідно.

Ретельно зібрана клініко-епідеміологічна інформація шляхом анкетування хворих дозволила провести аналіз бази даних для вивчення розподілу пацієнтів за низкою епідеміологічно важливої інформації з використанням стандартних епідеміологічних підходів.

У всіх хворих зі серологічно верифікованим діагнозом «ГЗН» за даними епідеміологічного анамнезу місце їх ймовірного зараження співпадало з місцем

постійного проживання. У цілому, аналіз групи 103 хворих на ГЗН за місцем їх постійного проживання виявив їх рівномірний розподіл на дві підгрупи, оскільки 52 особи проживали у сільській місцевості та 51 хворих – у місті.

Ми провели аналіз територіального розподілу хворих із врахуванням локалізації населеного пункту, де було виявлено хворих на ГЗН, у кожному із районів. У Березівському районі не було суттєвих відмінностей за місцем проживання хворих: 11 (52,4±1,7) % – у сільській місцевості та 10 (47,6±1,7) % – у місті, але просторові характеристики мали певні особливості (рис. 3.1.4).

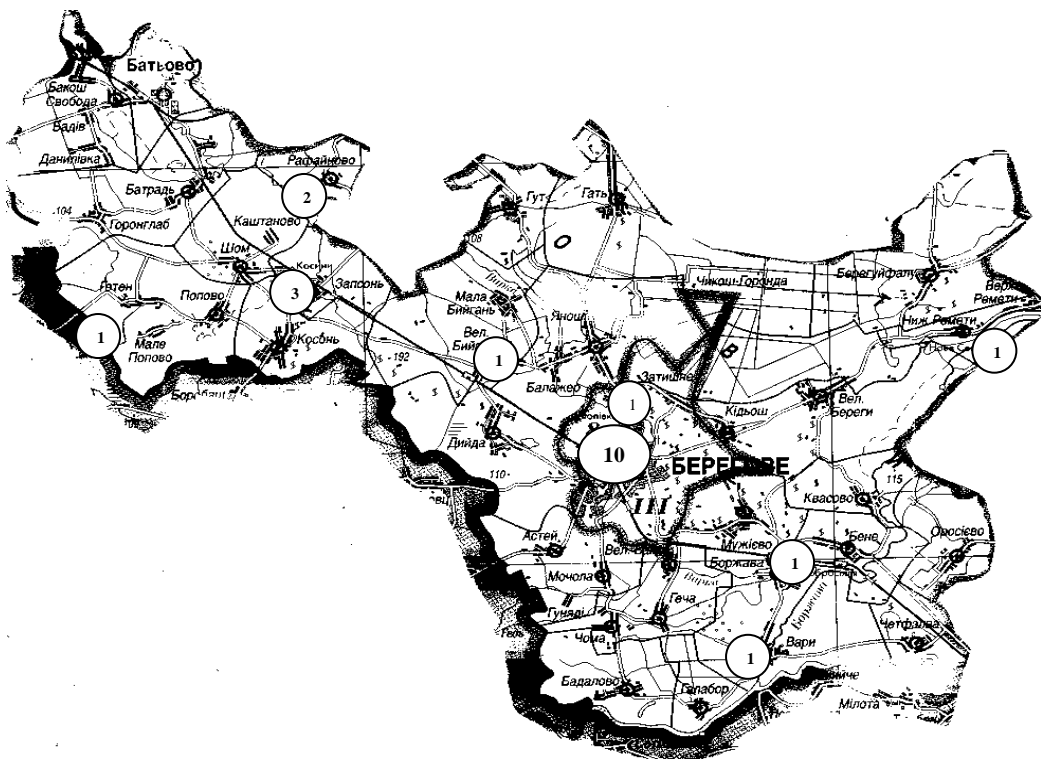


Рис. 3.1.4 Територіальний розподіл хворих у Березівському районі

Так, на території району не виявлено випадків зараження людей вірусом ГЗН у північних ділянках, що межують із Виноградівським і Хустським районами, а також у прикордонних з Угорщиною населених пунктах. Більшість виявлених випадків захворювань людей на ГЗН розподілилися довкола районного центру, а просторова структура розподілу випадків мала мозаїчний характер, де уражені території чергувалися з неендемічними.

Ще більш виражений нерівномірний розподіл випадків захворювань людей на ГЗН був у В.-Березнянському районі (рис. 3.1.5).

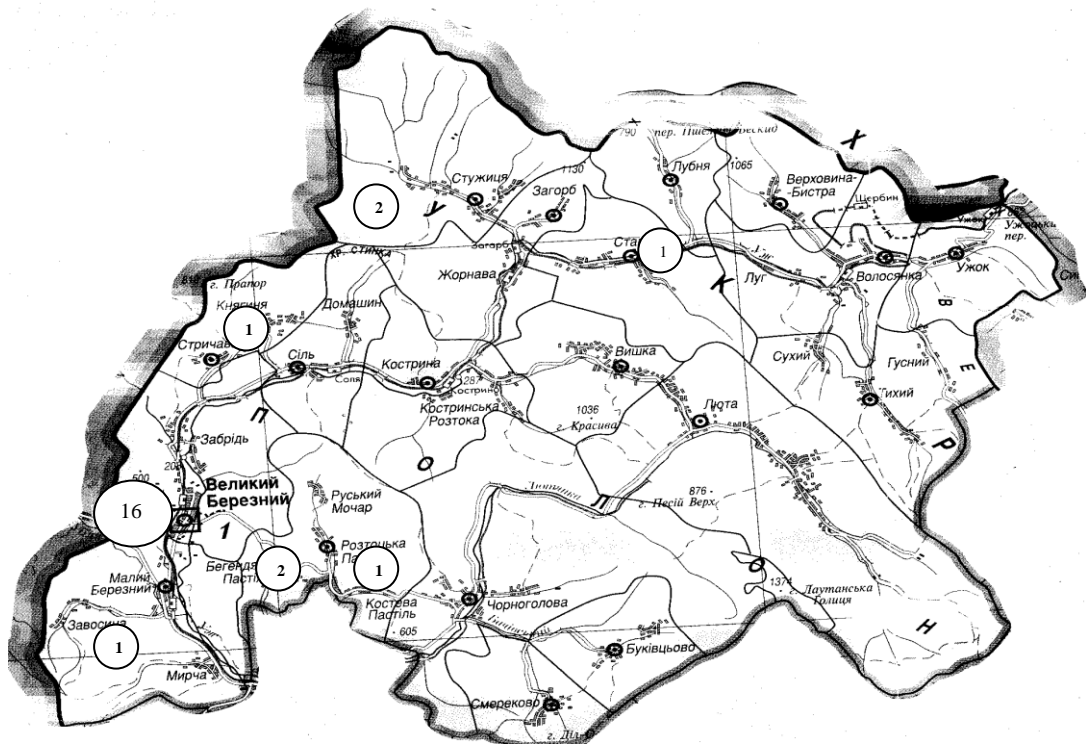


Рис. 3.1.5 Територіальний розподіл хворих у В.-Березнянському районі

Найбільша кількість випадків ГЗН була серед мешканців міста: 16 осіб ($66,7 \pm 1,7$) %, тоді як лише 8 ($33,3 \pm 1,7$) % осіб проживали у сільській місцевості. Захворюваність мала спорадичний характер із реєстрацією поодиноких випадків у різних селах, переважно розташованих у межах прикордонної території зі Словаччиною і Польщею. Не було виявлено жодного випадку захворювань людей на ГЗН більше як на $2/3$ площі території району.

У Хустському районі, де було верифіковано найбільше випадків ГЗН, навпаки, захворювань виявлено більше серед мешканців сільської місцевості: 32 хворих ($55,2 \pm 1,7$) % проживали у сільських населених пунктах, а 26 ($44,8 \pm 1,7$) % – у місті (рис. 3.1.6).

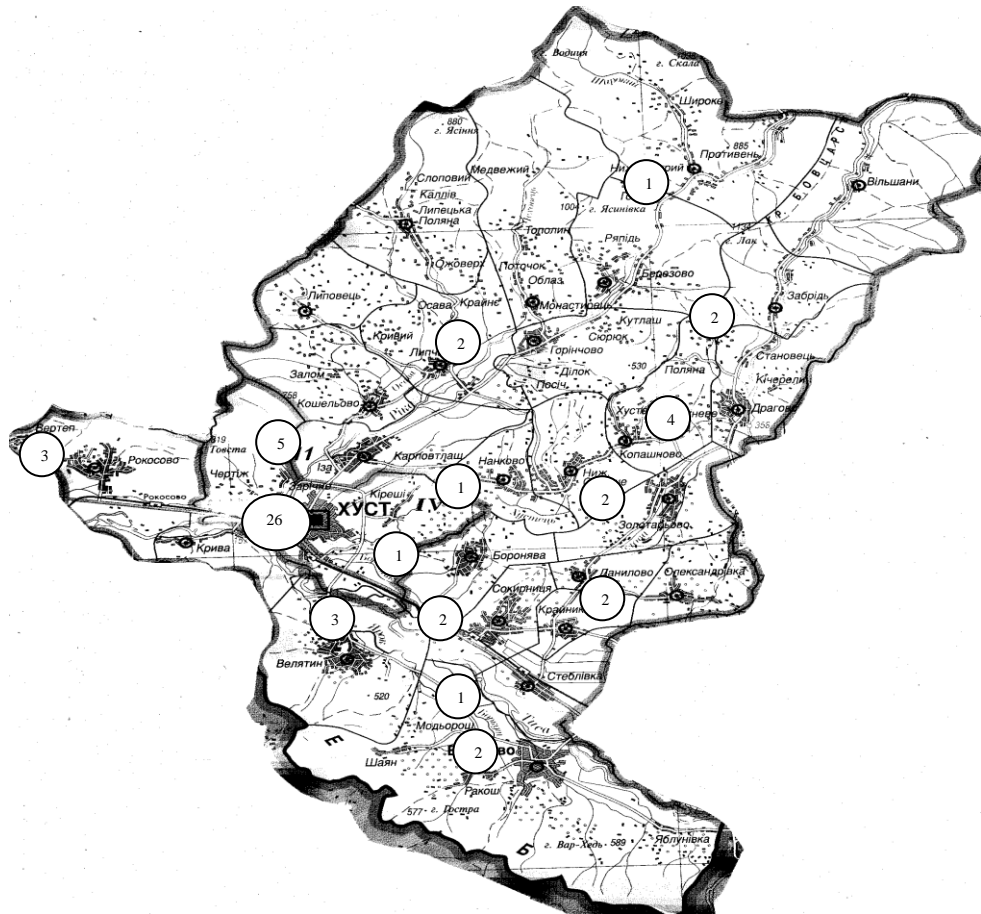


Рис. 3.1.6 Розподіл хворих за місцем проживання у Хустському районі

Як видно з представлених на рис. 3.1.6 даних, майже вся територія району може вважатися ендемічною з ГЗН, за винятком північних ділянок, що межують з Тячівським і Міжгірським районами. Отже, у порівнянні з двома іншими районами, тут розподіл випадків у просторовому вимірі був найрівномірніший, що дозволяє стверджувати про ендемічність усієї території Хустського району.

Порівняльний аналіз ІІ захворюваності населення з урахуванням ландшафтно-географічних характеристик місць проживання захворілих на ГЗН людей, представлено на рис. 3.1.7.

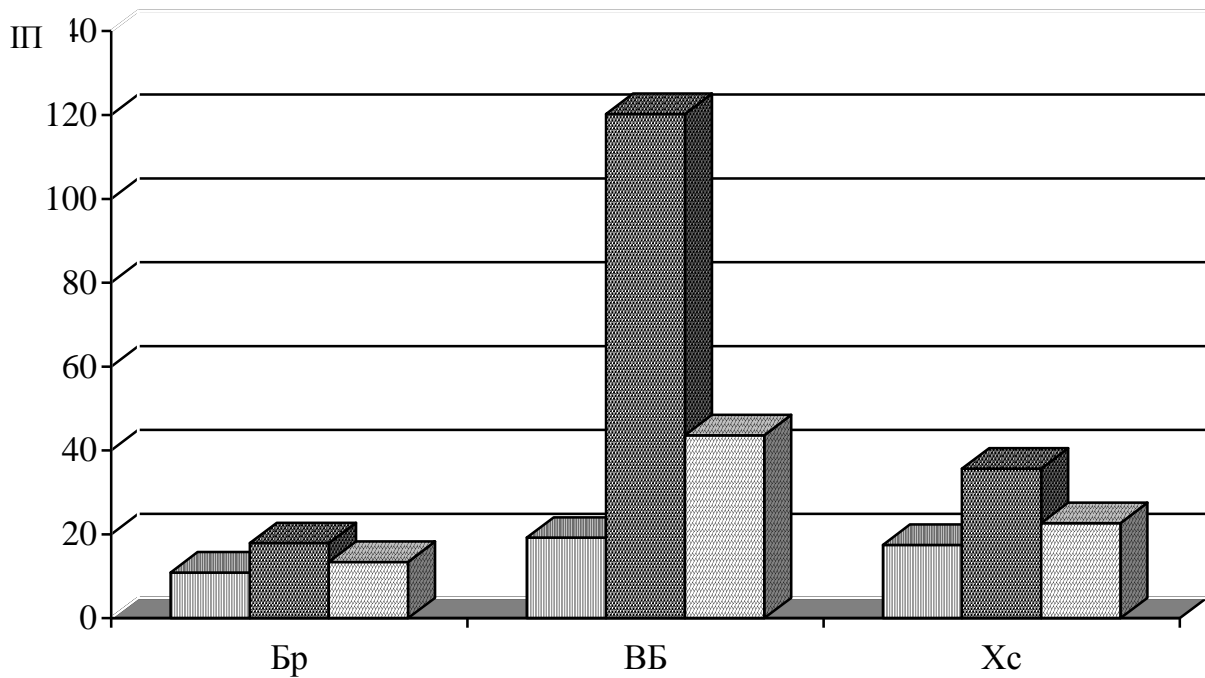


Рис. 3.1.7 Інтенсивні показники захворюваності на ГЗН за місцем проживання у трьох районах дослідження:

Бр – Берегівський р-н; ВБ – В.-Березнянський р-н; Хс – Хустський р-н;

▨ – село; ■ – місто; □ – усього.

Як видно з наведених на рис 3.1.7 даних, у всіх трьох районах досліджень більшу групу серед хворих на ГЗН становили особи, які проживали у містах. При цьому найвищий ІП серед міського населення був зафіксований у В.-Березнянському районі – 120,2 на 100 тис. населення, а найнижчий – у Берегівському районі з ІП 17,9 на 100 тис. населення. Особливо суттєва різниця між захворюваністю міського і сільського населення була виявлена у В.-Березнянському районі, де на ІП захворюваності у місті перевищував аналогічний показник у сільських жителів у 6,2 разів. В інших двох районах різниця була менше вираженою: 2,05 – у Хустському районі та 1,6 – у Берегівському.

Вивчення захворюваності серед жителів міста і сільської місцевості в розрізі різних ландшафтно-географічних зон, а саме гірської та рівнинної території, теж виявило певні відмінності, результати яких представлені на рис. 3.1.8.

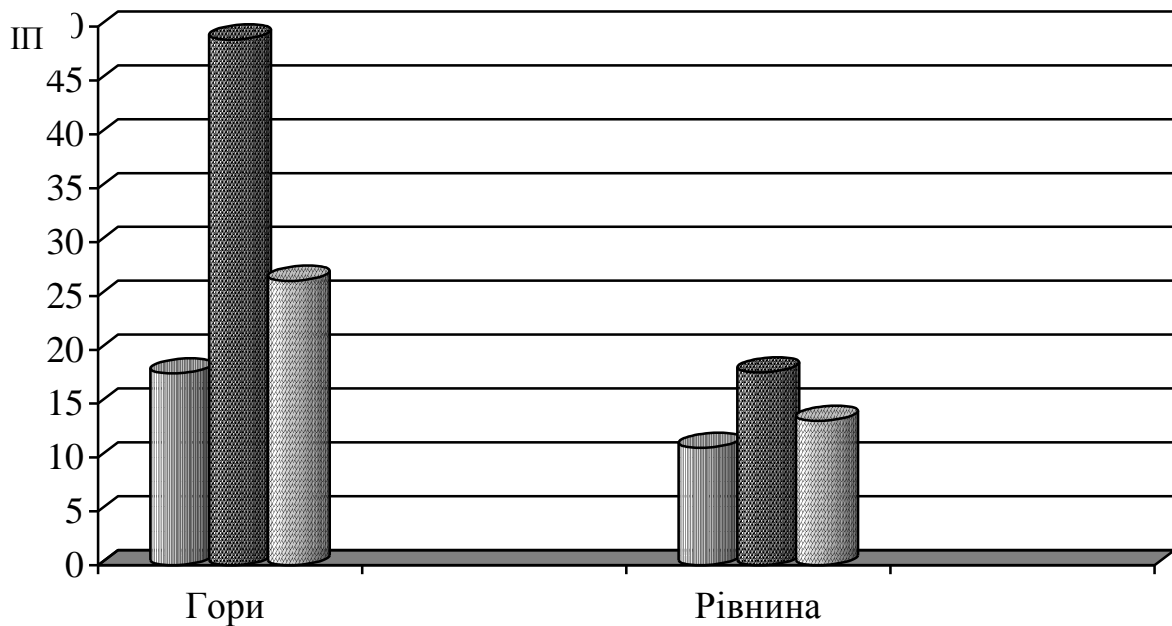


Рис. 3.1.8 Інтенсивні показники захворюваності на ГЗН у різних ландшафтних зонах із врахуванням місця проживання хворих:

▨ – село; ■ – місто; ▨ – усього.

Як видно з наведених даних, в обох ландшафтних зонах спостерігалися подібні прояви епідемічного процесу. Як у гірських, так і у рівнинній територіях серед захворілих людей переважали жителі міст: 48,8 і 17,9 на 100 тис. населення, відповідно.

Слід зазначити, що різниця ІП захворюваності сільського і міського населення була більше вираженою у гірських територіях, де цей показник у 2,7 разів був вищим у міських жителів.

При цьому ІП захворюваності жителів гірських районів перевищували аналогічні показники жителів рівнинної території. Так, середній ІП захворюваності населення гірських районів у 2 рази перевищував показник у рівнинній території. Подібна картина мала місце і серед жителів сіл, де ІП захворюваності у гірських районах був вищим, ніж у рівнинних: 17,8 і 10,9 на 100 тис. населення, відповідно.

Наступним кроком аналізу було з'ясування показників захворюваності на ГЗН із врахуванням статі хворих. Результати опрацювання бази даних дозволили виявити територіальні відмінності за цією ознакою, що представлено на рис. 3.1.9.

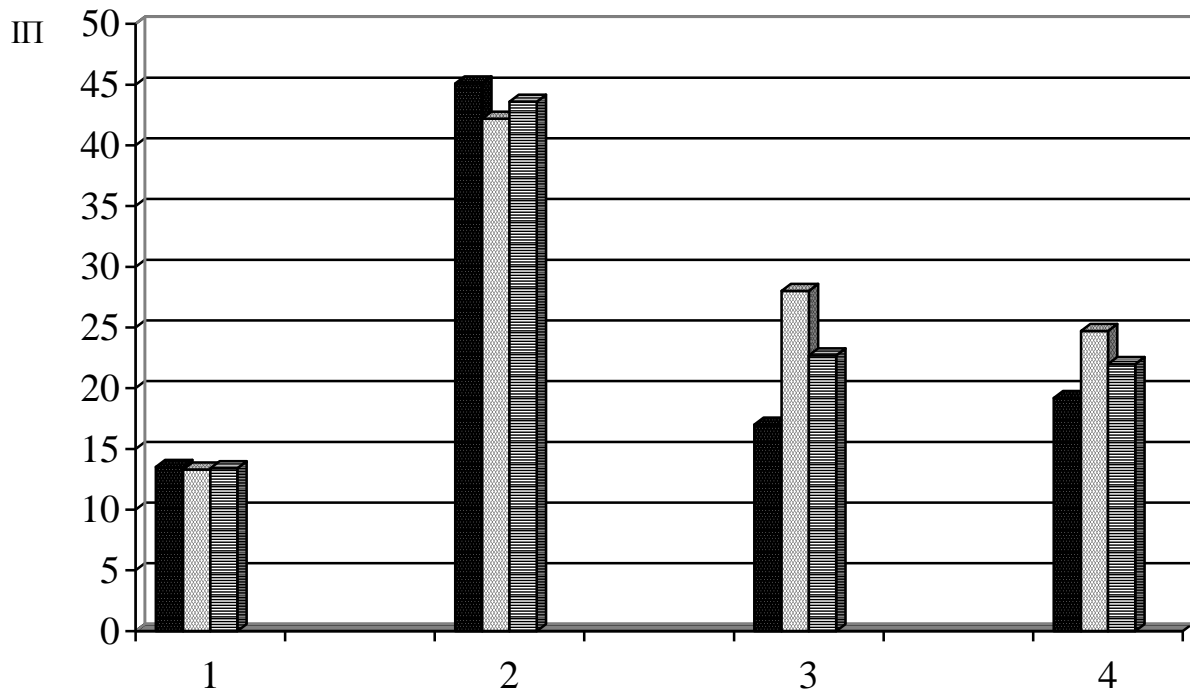


Рис. 3.1.9 Розподіл III захворюваності на ГЗН із врахуванням статевої ознаки хворих:

■ – чоловіки; ▣ – жінки; ▤ – усього.

1 – Берегівський р-н; 2 – В.-Березнянський р-н; 3 – Хустський р-н; 4 – у середньому

Порівняння III захворюваності сукупного населення у трьох досліджуваних територіях, із врахуванням статевих ознак пацієнтів, показало, що у середньому ці показники були вищими серед осіб жіночої статі, ніж у чоловічої, й становили 24,7 проти 19,2 на 100 тис. населення, відповідно.

Вивчення особливостей у кожному з районів засвідчило наявність відмінностей. Так, у Берегівському районі не виявлено статистично достовірної різниці III захворюваності з урахуванням гендерної ознаки груп: серед чоловіків III становив 13,5 на 100 тис. населення, а у осіб жіночої статі – 13,3 на

100 тис. населення. Аналогічна закономірність відслідковувалася у В.-Березнянському районі, де ІІ захворюваності серед чоловічого населення сягав 45,1 на 100 тис. населення проти 42,2 на 100 тис. населення серед жінок. Натомість, у Хустському районі ІІ захворюваності були статистично достовірно вищими серед осіб жіночої статі (28,0 на 100 тис. населення), ніж чоловічої (17,0 на 100 тис. населення) ($p < 0,05$).

Вивчення розподілу хворих за віковою структурою дозволило виявити частку кожної вікової групи у загальній кількості верифікованих випадків ГЗН, що представлено на рис. 3.1.10.

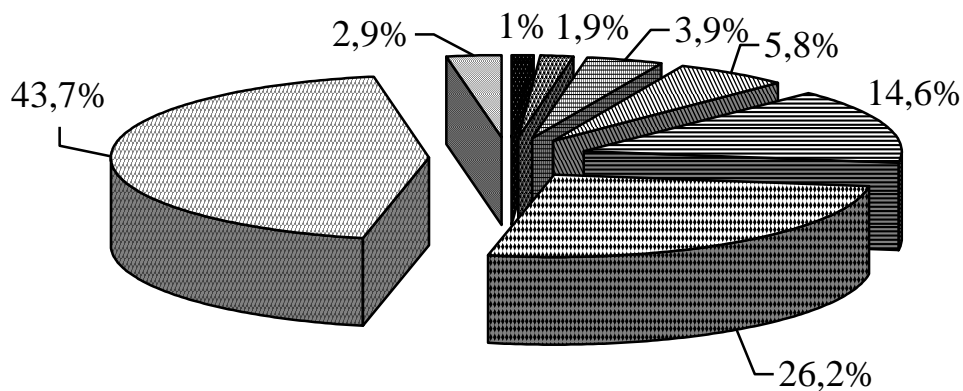


Рис. 3.1.10 Структура захворілих на ГЗН за віковою ознакою:

- – 1-2 роки; ■ – 3-6 років; ■ – 7-14 років; ■ – 15-18 років;
- – 19-25 років; ■ – 26-40 років; ■ – 40-60 років; ■ – старші 60 років.

Як видно із даних рис. 3.1.10, у віковій структурі захворілих найбільша частка припадала на пацієнтів віком 40-60 років ((43,7±1,7) %), а також молодих осіб віком від 26 до 40 років – (26,2±1,5) %.

Детальний аналіз розподілу хворих на ГЗН за віком наведено у табл. 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Віковий розподіл захворілих на ГЗН у районах досліджень

Райони дослідження	Вікові групи хворих (роки):																Усього випадків	
	1-2		3-6		7-14		15-18		19-25		26-40		41-60		> 60		абс. (n)	M±m, %
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %		
Берегівський	0	0	2	1,9±0,5	3	2,9±0,6	2	1,9±0,5	5	4,9±0,8	6	5,8±0,8	3	2,9±0,6	0	0	21	20,4±1,3
В.-Березнянський	1	1,0±0,1	0	0	0	0	1	1,0±0,1	4	3,9±0,7	4	3,9±0,7	12	11,7±1,1	2	1,9±0,5	24	23,3±1,4
Хустський	0	0	0	0	1	1,0±0,1	3	2,9±0,6	6	5,8±0,7	17	16,5±1,3	30	29,1±1,6	1	1,0±0,1	58	56,3±1,7
Усього	1	1,0±0,1	2	1,9±0,5	4	3,9±0,7	6	5,8±0,8	15	14,6±1,2	27	26,2±1,5	45	43,7±1,7	3	2,9±0,6	103	100,0

Як видно з представлених у табл. 3.1.2 даних, групу хворих на ГЗН склали особи віком від 2 до 72 років (середній вік 38,6 років).

Результати детального аналізу структури захворюлих за віковою ознакою у кожному із трьох районів дослідження виявили певні особливості, що представлено на рис. 3.1.11.

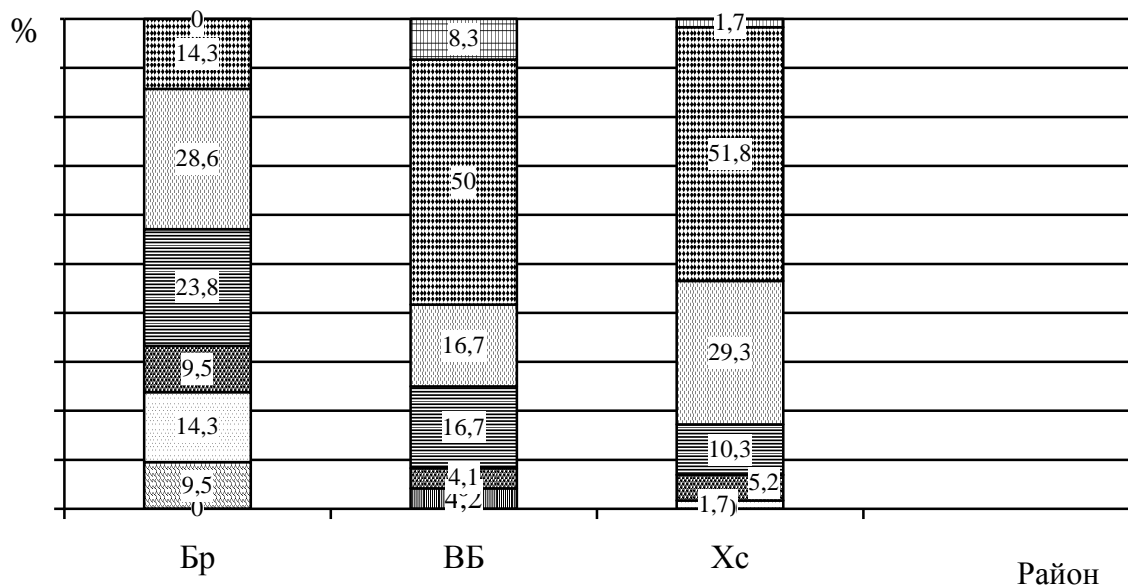


Рис. 3.1.11 Розподіл захворюлих за віком у районах дослідження:

Бр – Берегівський р-н; ВБ – В.-Березнянський р-н; Хс – Хустський р-н;

▨ – 1-2 роки; ▩ – 3-6 років; ▧ – 7-14 років; ▦ – 15-18 років;

▤ – 19-25 років; ▥ – 26-40 років; ▣ – 41-60 років; ▢ – старші 60 років.

Так, у Берегівському районі переважали особи віком 26-40 і 19-25 років, що становило $(28,6 \pm 1,6)$ % та $(23,8 \pm 1,5)$ %, відповідно від усіх пацієнтів у цьому районі. Серед виявлених хворих у В.-Березнянському районі найбільшу частку становила вікова група 41-60 років $(50 \pm 1,8)$ %, а також, як у попередньому районі, особи віком 19-25 та 26-40 років – по $(16,7 \pm 1,3)$ %. У Хустському районі основну групу склали також хворі старшої вікової групи 41-60 років $((51,8 \pm 1,7)$ %).

Ми порівняли отримані результати із врахуванням розподілу у розрізі гендерних груп та ІП захворюваності, результати представлені на рис. 3.1.12.

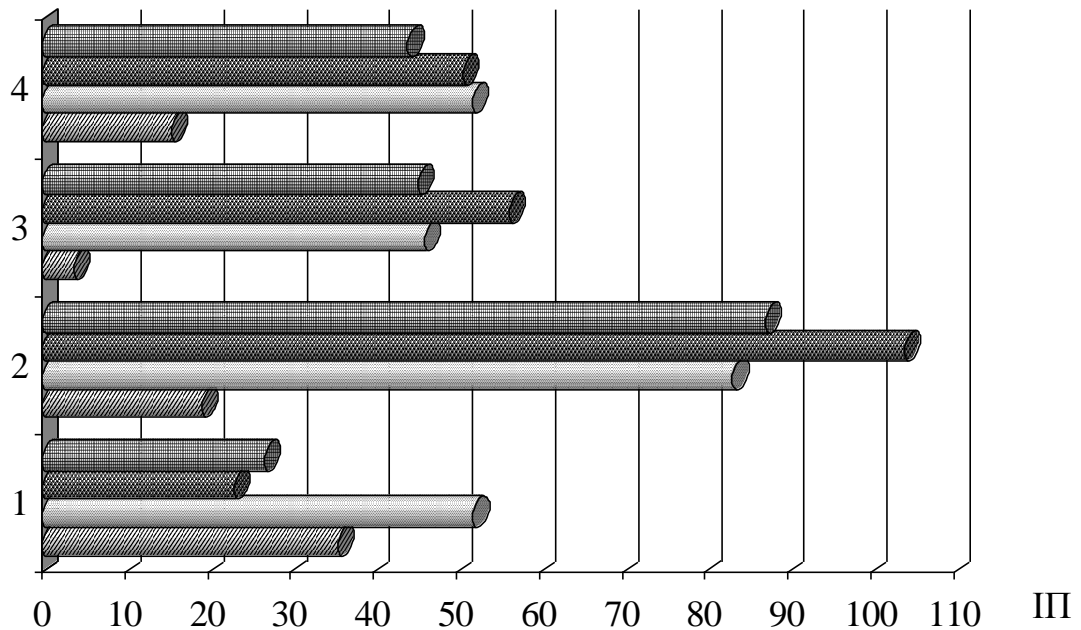


Рис. 3.1.12 Розподіл захворюваності за віком у районах дослідження:

1 – Березівський р-н; 2 – В.-Березнянський р-н; 3 – Хустський р-н; 4 – Усього.
 ■ – діти (0-14 р.); ■ – підлітки (15-18 р.); ■ – дорослі (> 18 р.); ■ – разом.

Так, у В.-Березнянському районі найвищі показники захворюваності були зафіксовані серед дорослого населення – ІІ 52,0; дещо нижчий показник захворюваності із значенням 41,6 на 100 тис. населення був серед підлітків та найнижчий (9,7 на 100 тис. населення) – серед дітей. Така ж ситуація спостерігалася й у Хустському районі: ІІ серед дорослого населення сягав 28,2, серед підлітків – 23,0 та найнижчий серед дітей – лише 2,0 на 100 тис. населення.

Натомість, у Березівському районі найвищі показники захворюваності реєструвались серед підлітків з ІІ 26,0 на 100 тис. населення; показник захворюваності серед дітей сягав 17,9 на 100 тис. населення, а найнижчий – серед дорослих (11,6 на 100 тис. населення).

Важливим при оцінюванні епідемічної ситуації було визначення розподілу хворих на ГЗН за професійними і побутовими групами, результати чого наведені у табл. 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Розподіл захворілих на ГЗН серед різних професійно-побутових груп населення

Райони досліджень	Показник	Професійно-побутові групи								
		Неорганізовані діти	Школярі	Студенти	Службовці	Робітники підприємств	Робітники с/г, у т.ч. лісгоспів	Непрацюючі	Пенсіонери	Усього
Берегівський	абс. к-сть	2	3	5	2	2	4	3	0	21
	на 100 тис.	2,5	3,7	6,1	2,5	2,5	4,9	3,7	-	13,4
	M±m, %	9,5±1,9	14,3±2,3	23,9±2,7	9,5±1,9	9,5±1,9	19,0±2,5	14,3±2,3	-	100
В.-Березнянський	абс. к-сть	1	0	1	1	4	6	7	4	24
	на 100 тис.	3,6	-	3,6	3,6	14,2	21,3	24,7	14,2	43,6
	M±m, %	4,2±1,6	-	4,2±1,6	4,2±1,6	16,6±2,4	25,0±2,7	29,2±2,9	16,6±2,4	100
Хустський	абс. к-сть	0	1	4	5	9	21	7	11	58
	на 100 тис.	-	0,8	3,1	3,9	7,0	16,2	5,4	8,5	22,7
	M±m, %	-	1,7±0,7	6,9±1,4	8,6±1,6	15,5±2,0	36,2±2,7	12,1±1,8	19,0±2,2	100
Усього	абс. к-сть	3	4	10	8	15	31	17	15	103
	на 100 тис.	1,2	1,7	4,2	3,4	6,3	13,0	7,1	6,3	22,0
	M±m, %	2,9±0,6	3,9±0,7	9,7±1,0	7,8±0,9	14,5±1,2	30,1±1,6	16,5±1,3	14,6±1,2	100

Оцінювання за соціальними і професійними групами виявило переважання серед хворих робітників сільського господарства, у тому числі лісгоспів, що загальним числом становило 31 ((30,1±1,6) %) особу. Серед пацієнтів також були 17 непрацюючих осіб ((16,5±1,3)%); по 15 хворих були робітниками інших підприємств та пенсіонери ((14,6±1,2) %); 10 – студентами ((9,7±1,0) %); 8 – службовцями ((7,8±0,9) %); 4 – школярами ((3,9±0,7) %); та 3 – із групи неорганізованих дітей ((2,9±0,6) %).

Висока частка серед хворих працівників сільського господарства і лісгоспів власне і зумовила переважання серед них осіб працездатного віку і старших вікових груп.

Таким чином, досліджувані райони є ендемічними з ГЗН, з нерівномірним територіальним розподілом випадків захворювань, а в епідемічний процес задіяне усе сукупне населення.

3.2 Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ГЗН

Виявлення значної кількості хворих на ГЗН у районах досліджень зумовило необхідність вивчення проявів і особливостей епідемічного процесу, у тому числі клінічної маніфестації захворювань, річної динаміки розвитку епідемічного процесу та інших його проявів.

Дослідження проведено з дотриманням стандартів госпітального нагляду за хворими на гарячкові сезонні захворювання нез'ясованого генезу. Захворювання в обстеженій групі пацієнтів у дебюті маніфестували гарячковими станами, а в подальшому при їх перебуванні на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях ЦРЛ виникали один (чи більше) синдромів, характерних для ГЗН.

Оскільки клінічна маніфестація ГЗН може бути вкрай розмаїтою, то нами було використано розширений варіант клінічного випадку ГЗН із врахуванням синдромального нагляду за ОНІ.

Як зазначалося у попередньому розділі, хворі на ГЗН були виявлені у кожному з трьох районів. Найбільше хворих було виявлено у Хустському

районі (58), тоді як у В.-Березнянському і Берегівському районах – 24 і 21 пацієнтів відповідно (табл. 3.2.1)

Таблиця 3.2.1

Частка серопозитивних до вірусу ГЗН у сукупній групі обстежених хворих на сезонні гарячкові стани

Райони дослідження	Кількість госпіталізованих і обстежених хворих (n)	Кількість верифікованих випадків ГЗН	
		n	M±m, %
Берегівський	241	21	8,7±1,8
В.-Березнянський	248	24	9,7±1,9
Хустський	327	58	17,7±2,1
Усього	816	103	12,6±1,2

Як видно з наведених даних, у середньому частка хворих становила (12,6±1,2) % і лише у Хустському районі частка випадків ГЗН перевищувала цей середній показник.

Ми провели аналіз серологічно підтверджених випадків ГЗН з огляду на динаміку антитілоутворення та урахуванням періоду хвороби, а також класів імуноглобулінів, що були виявлені у сироватках крові хворих.

У Берегівському районі з 21 серопозитивного випадку в семи ((33,3±10,3) %) хворих діагноз був виставлений на підставі виявлення АТ класу IgM і у чотирнадцяти ((66,7±10,3) %) – за 4-кратним наростанням титру АТ класу IgG у парних сироватках крові. Аналіз групи хворих, у яких було виявлено АТ до вірусу ГЗН класу IgM, показав, що у шести ((85,7±13,2) %) пацієнтів специфічні імуноглобуліни були виявлені у гострій період, в одного ((14,3±13,2) %) хворого – у період реконвалесценції. Серед серопозитивних пацієнтів діагностичні титри АТ до вірусу ГЗН класу IgG були виявлені у гострій період в одинадцяти ((78,6±10,7) %) пацієнтів, у двох ((14,3±9,4) %) – у

період реконвалесценції та в одного ((7,1±6,9) %) пацієнта АТ були як у гострий період хвороби, так і в період одужання.

При проведенні аналізу результатів серологічного дослідження парних сироваток крові хворих у В.-Березнянському районі встановлено, що з 24 обстежених пацієнтів, у п'яти ((20,8±8,3) %) із них були виявлені АТ класу IgM, у вісімнадцяти ((75±8,8) %) серопозитивних хворих – класу IgG і в одному ((4,2±4,1) %) випадку було виявлено діагностичні титри АТ обох класів IgM та IgG (у гострому періоді хвороби). Серед серопозитивних пацієнтів діагностичні титри АТ до вірусу ГЗН класу IgM у одного ((20±17,9) %) пацієнта були виявлені у гострий період, у чотирьох ((80±17,9) %) хворих – у період реконвалесценції. АТ до вірусу ГЗН класу IgG в діагностичних титрах у 10 ((55,6±11,7) %) пацієнтів були виявлені у гострий період, у шести ((33,3±11,1) %) – у період реконвалесценції та у двох ((11,1±7,4) %) пацієнтів – і в гострий період, і в період одужання.

При серологічному обстеженні у Хустському районі у 25 ((43,1±6,5) %) хворих виявлено АТ до вірусу ГЗН класу IgM і 33 ((56,9±6,5) %) – класу IgG. АТ до вірусу ГЗН класу IgM у десяти ((40,0±9,8) %) пацієнтів були виявлені у гострий період хвороби, в одинадцяти ((44,0±9,9) %) хворих – у період реконвалесценції та у чотирьох ((16,0±7,3) %) пацієнтів АТ були виявлені як у гострий період, так і у період одужання. Серед серопозитивних пацієнтів діагностичні титри АТ до вірусу ГЗН класу IgG в одинадцяти ((33,3±8,2) %) пацієнтів були виявлені у гострий період хвороби, у 19 ((57,6±8,6) %) – у період реконвалесценції та у трьох ((9,1±5,0) %) – в гострий період та період одужання.

Первинні діагнози пацієнтів у момент звертання за медичною допомогою за місцем проживання були вкрай розмаїтими. У 28 ((27,2±2,3) %) хворих було виставлено діагноз «Лихоманка нез'ясованого генезу», чотирьом особам – «Лептоспіроз», одному – «Геморагічна гарячка з нирковим синдромом» (ГГНС), двом – «Пієлонефрит» і «Пієлоцистит», у одного пацієнта захворювання супроводжувалося функціональними розладами шлунку і

кишківника. Значна частина хворих мала симптоми ураження органів дихання, тому в 19 ((18,4±1,6) %) випадках пацієнти мали попередній діагноз «ГРВІ», з них у трьох осіб захворювання супроводжувалось нейротоксикозом, ще у трьох – вираженим гіпертермічним синдромом, у двох випадках була підозра на ГГНС та в 1 хворого – на лептоспіроз. У решти пацієнтів первинні діагнози були наступні: «Гастроентероколіт» (3), «Гострий панкреатит» (1), «Геморагічний цистит» (1), «Лакунарна ангіна» (4), «Інфекційно-алергічна поліневропатія» (1), «Гепатит нез'ясованого генезу» (6), «Ниркова коліка» (2), «Гострий гепатит» (5) та інші.

Хворі були госпіталізовані до інфекційних стаціонарів ЦРЛ у різні терміни від появи симптомів хвороби, що корелювало з їх звертанням за медичною допомогою за місцем проживання (рис. 3.2.1).

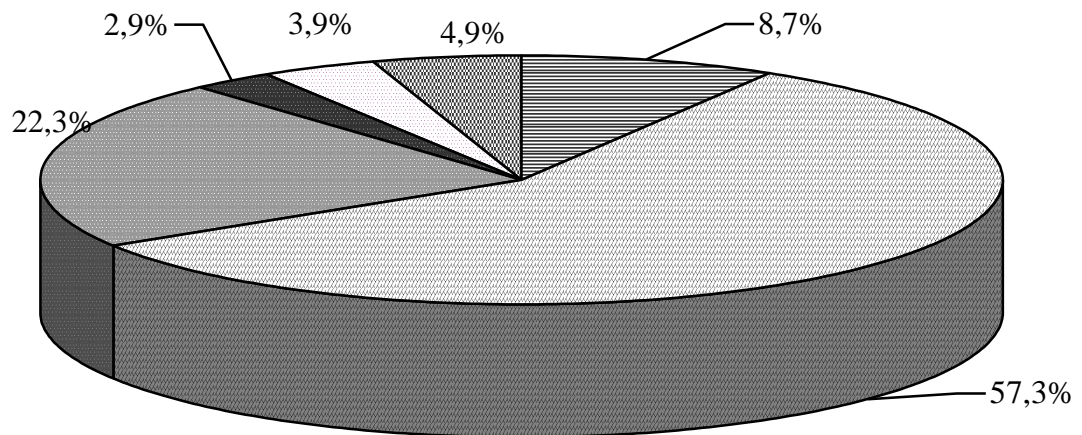








Рис. 3.2.1 Розподіл хворих на ГЗН за термінами госпіталізації від початку хвороби:

- | | | | | | |
|---|--------------|---|--------------|---|-------------------|
|  | – 1-ий день; |  | – 2-3 день; |  | – 4-5 день; |
|  | – 6-7 день; |  | – 8-10 день; |  | – більше 10 днів. |

Як видно із даних, представлених на рис. 3.2.1, понад половину від усіх хворих ((57,3±1,7) %) було госпіталізовано до стаціонару на 2-3-ій день від початку захворювання, а у перший день звернулися лише дев'ять осіб

переважно з приводу хвороби дітей ($(8,7 \pm 1,0) \%$). Значна частка хворих ($(22,3 \pm 1,5) \%$) була госпіталізована на 4-5-ий день клінічної маніфестації хвороби. Дев'ять пацієнтів звернулися у пізніший термін: ($(3,9 \pm 0,7) \%$) – від 8-го до 10-го дня і ($(4,9 \pm 0,8) \%$) – після 10-го дня хвороби. Лише троє пацієнтів ($(2,9 \pm 0,3) \%$) звернулися за медичною допомогою ще у пізніші терміни, тому їхня госпіталізація була вкрай запізненою.

У всіх пацієнтів захворювання маніфестувало гіпертермічним станом різної тривалості (рис. 3.2.2).

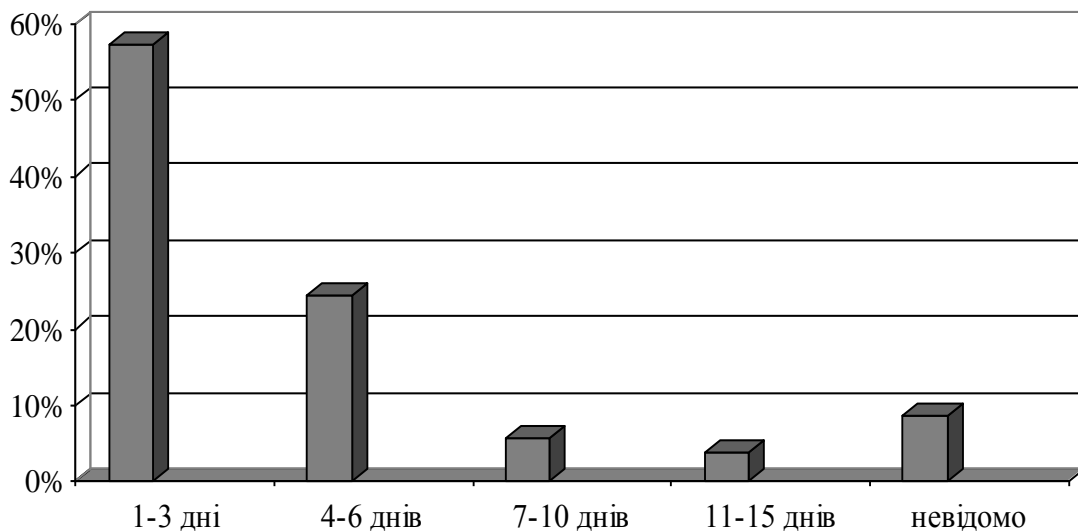


Рис. 3.2.2 Розподіл госпіталізованих хворих на ГЗН за тривалістю гарячки

Температура тіла хворих коливалася в межах від 38,5 до 40,3 °C (у середньому 38,9 °C). Середня тривалість лихоманки у період стаціонарного лікування була 4,3 дні, більше як у половини хворих ($(57,3 \pm 1,7) \%$) гіпертермія тривала до трьох днів. У 49 пацієнтів ($(47,6 \pm 1,7) \%$) мала місце двохвильова гарячка. Стан хворих у більшості випадків було оцінено як середньої тяжкості або тяжкий, що і зумовило необхідність лікування у стаціонарі.

Два випадки мали летальне завершення, з яких один у хворого з ураженням ЦНС, а другий – гепатобіліарної системи.

3.2.1 Основні синдромальні комплекси у хворих на ГЗН

Ретельний огляд хворих у момент поступлення на стаціонарне лікування і щоденне спостереження за ними впродовж їхнього лікування в інфекційних стаціонарах ЦРЛ дозволило отримати важливу інформацію щодо клінічної маніфестації ГЗН.

У результаті проведеного аналізу клініко-епідеміологічної бази даних було виділено цілу низку основних синдромальних комплексів, якими маніфестувало це захворювання (рис. 3.2.1.1).

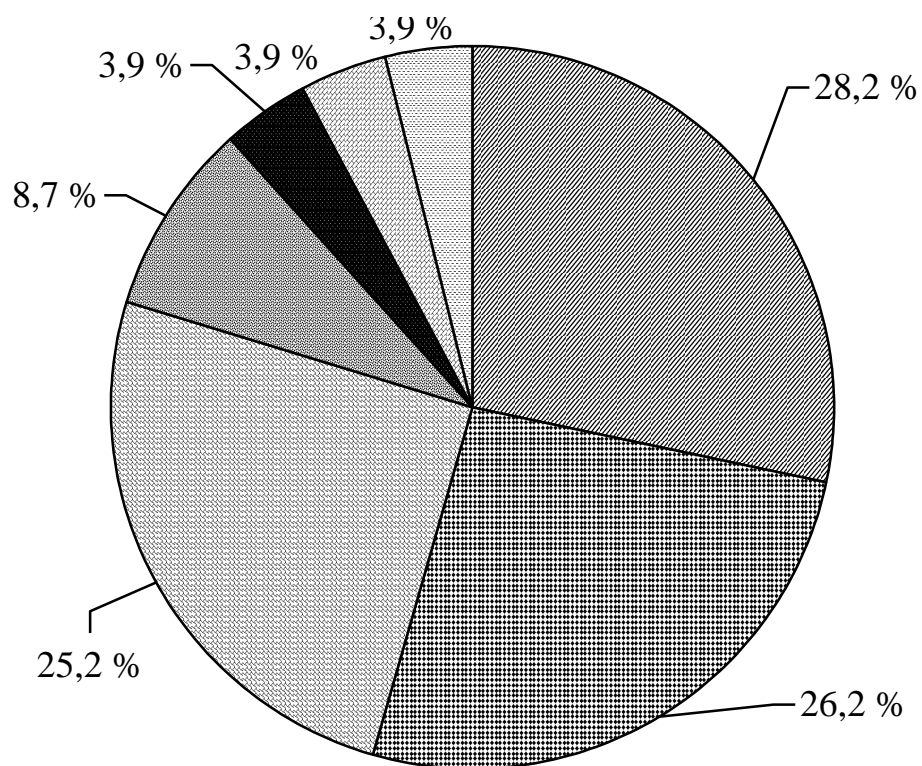


Рис. 3.2.1.1 Провідні синдромальні комплекси у хворих на ГЗН:

- ▨ – ГРВІ-симптомокомплекс;
- ▣ – Ураження дихальної с-ми;
- ▤ – Ураження гепатобіліарної системи і травного тракту;
- ▥ – Лихоманка нез'ясованого генезу;
- ▦ – Ураження ЦНС;
- ▧ – Ураження сечовидільної с-ми;
- ▨ – Поліорганні ураження та «Лептоспіроз?».

На рис. 3.2.1.1 зображено структуру основних синдромів у обстежених нами пацієнтів. Найбільшу частку серед хворих на ГЗН становили особи, у яких хвороба клінічно маніфестувала ГРВІ-симптомокомплексом ((28,2±4,4) %), а також ураженнями дихальної системи ((26,2±4,3) %), гепатобіліарної системи і травного тракту ((25,2±4,3) %).

Міnorні групи хворих були представлені наступними комплексами: «Лихоманка нез'ясованого генезу» (8,7±2,8) %; синдроми ураження ЦНС ((3,9±1,9) %), сечовидільної с-ми ((3,9±1,9) %), хворі з поліорганными ураженнями та діагнозом «Лептоспіроз?» ((3,9±1,9) %).

Симптоми ураження дихальної системи мали 27 ((26,2±4,3) %) пацієнтів, яким було діагностовано: гостра позаликарняна пневмонія (11), лакунарна та фолікулярна ангіни (6), ларингіт, ларинготрахеїт і трахеобронхіт (5), хронічний гайморит (1), гострий бронхіт (3), ексудативний плеврит нез'ясованого генезу (1).

Звертає на себе увагу той факт, що симптоми ураження гепатобіліарної й травної системи було виявлено у значної групи хворих – 26 ((25,2±4,3) %), що було майже рівнозначно кількості з ураженням органів дихання. При цьому топічні діагнози були наступними: 13 хворих – «Гастродуоденіт» і «Ентероколіт», двоє хворих – «Токсичний гепатит», шестеро – «Гепатит нез'ясованої етіології»; четверо – «Холецистит» та в одному випадку була виявлена виразкова хвороба. Серед даної групи хворих один випадок завершився летально.

Симптоми ураження ЦНС мали лише чотири ((3,9±1,9) %) пацієнти, яким було виставлено діагнози «Гнійний менінгіт, викликаний пневмококом» (1), «Нейроінфекція» (1), «Інфекційно-алергічна поліневропатія» (1). Ще у одному випадку було діагностовано хворобу Альцгеймера, що завершився летально.

Симптоми ураження сечовидільної системи мали четверо ((3,9±1,9) %) пацієнтів, у яких було діагностовано геморагічний цистит (1), гострий пієлонефрит (1), гострий гломерулонефрит (1) та пієлоцистит (1).

У дев'яти ((8,7±2,8) %) хворих заключний діагноз залишався «Лихоманка нез'ясованого генезу», з них у двох пацієнтів було розцінено як такий, що обумовлений харчовою алергією, по одному – реакцією на укуси комара, паратонзиллярний абсцес, підозра на ГГНС.

У чотирьох ((3,9±1,9) %) пацієнтів клінічно було діагностовано лептоспіроз, який не вдалося підтвердити лабораторно.

Особливу групу становили хворі діти. Назагал серед обстежених було 19 пацієнтів віком від 2 роки 4 місяці до 9 років, які захворіли у епідемічний сезон високого ризику зараження вірусом ГЗН. При серологічному обстеженні АТ класу IgM до збудника ГЗН були виявлені у 4 хворих, у тому числі у трьох із них – в обох парних сироватках із 4-кратним наростанням титру АТ у другій сироватці.

Серопозитивні до ГЗН пацієнти дитячого віку перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозами «Нейротоксикоз» (1), «Серозний менингіт» (2), «Менінгоенцефаліт» (1). В анамнезі у всіх були множинні укуси комарами, у одного хворого також і присмоктування кліща за 9 днів до появи гарячкового стану. Троє дітей проживали у містах, один був жителем сільської місцевості.

Захворювання у дебюті маніфестувало грипоподібним захворюванням, кон'юнктивітом (2) і склеритом (2). На 2-3 день у двох хворих з'явився катаральний синдром, від 3-ого дня гарячкового стану у двох дітей виникли менингеальні знаки. Диспептичні розлади були у 2 хворих, у всіх мали місце судоми на фоні вираженого головного болю. За даними дослідження спинномозкової рідини виявлено лімфоцитарний плеоцитоз, підвищений вміст білка (1,1-1,5 г/л), решта показників були в межах норми.

У більшості випадків ГЗН у дорослих клінічно маніфестувала інтоксикаційним симптомокомплексом: болями в м'язах, суглобах, попереку, головним болем. На ретроорбітальний біль скаржилися 67 ((65,0±3,2) %) пацієнтів, 38 пацієнтів ((36,9±4,8) %) мали лімфоаденопатію, а у 5 хворих ((4,8±2,1) %) був виявлений кон'юнктивіт із фотофобією. У 44 ((42,7±4,9) %)

пацієнтів захворювання супроводжувалось ринітом, фарингітом та кашлем, у 20 ((19,4±3,9) %) – болями в животі, нудотою, блювотою, проносом та у 10 ((9,7±2,9) %) хворих була збільшена печінка і у них візуалізувалася жовтяниця.

У 64 ((62,1±4,8) %) хворих були виявлені еритема обличчя та грудної клітки, а також петехії на склерах і видимих слизових оболонках, вони мали носові кровотечі. У 11 ((10,7±3,0) %) пацієнтів мали місце неврологічні ознаки (головокружіння, марення, менінгізм, ригідність потиличних м'язів, ністагм, нудота з блюванням).

У загальному аналізі крові у 87 ((84,5±3,6) %) хворих було підвищене ШОЕ та у 67 ((65,0±3,2) %) пацієнтів – лейкоцитоз зі зсувом вліво.

У біохімічному аналізі крові у 51 ((49,5±4,9) %) пацієнтів були значно підвищені показники АлТ та АсТ і в 44 ((42,7±4,9) %) хворих – креатиніну. При лабораторному дослідженні сечі у 43 ((41,71±4,9) %) пацієнтів було виявлено альбумінурію, у 27 ((26,2±4,3) %) – гематурію та у 18 ((17,4±3,7) %) хворих в сечі виявили сліди білка.

3.2.2 Особливості клінічної маніфестації ГЗН у хворих з ураженням гепатобіліарної системи

Оскільки синдром гепатиту був одним із домінуючих у структурі провідних синдромальних комплексів, було окремо проведено аналіз клінічної картини захворювань у осіб, у яких хвороба маніфестувала цим симптомокомплексом. Це були 26 хворих віком від 12 до 57 років (середній вік – 36,9 років), де найбільша частка припадала на пацієнтів віком 40-57 роки ((65,4±4,7) %). У розподілі за статевою ознакою переважали чоловіки ((69,2±4,5) %). Більша частка пацієнтів проживала у сільській місцевості ((53,8±4,9) %).

Аналізуючи дану групу пацієнтів у розрізі професійних і побутових ознак, слід зазначити, що найбільшу частку склали працівники лісгоспів та сільського господарства ((38,5±4,8) %), пенсіонери ((26,9±4,4) %), а школярі та студенти становили (19,2±3,9) %.

У всіх випадках хвороба розпочалася раптово з появою лихоманки. Температура тіла коливалась в межах від 38,2 до 40,0 °C (у середньому 39,6 °C), у чотирьох ((15,4±3,6) %) пацієнтів мала місце двохвильова гарячка. Один випадок завершився летально.

Переважає кількість пацієнтів звернулася за медичною допомогою за місцем проживання на 3-10 день захворювання, коли на фоні гіпертемічного стану з'явилася інша симптоматика (рис. 3.2.2.1).

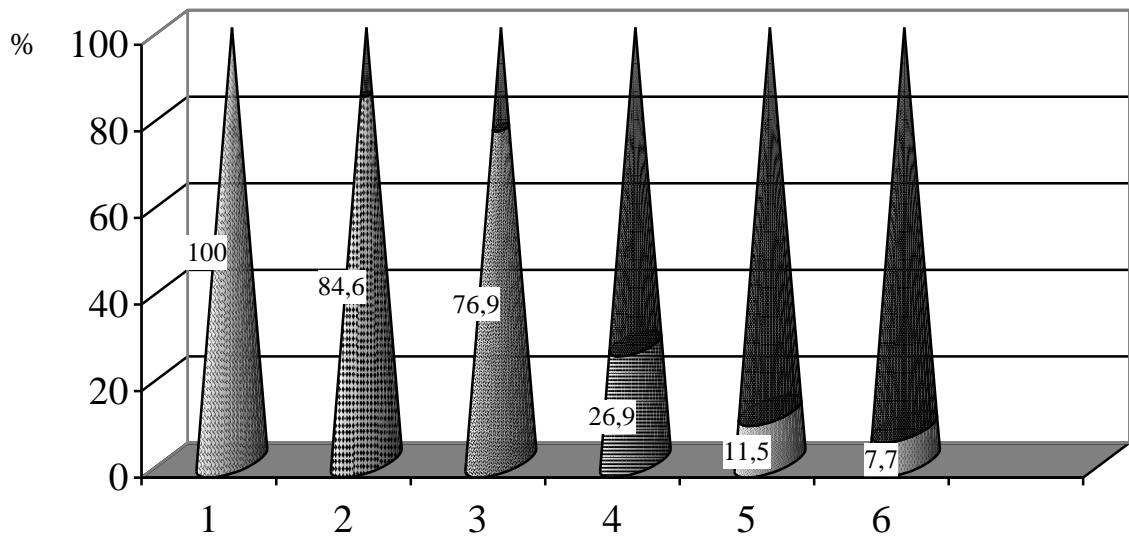








Рис. 3.2.2.1 Провідні клінічні синдроми у пацієнтів із ураженням гепатобіліарної системи:

1 –  інтоксикаційний синдром; 2 –  диспепсичні прояви; 3 –  больовий синдром; 4 –  кон'юнктивіт та склерит; 5 –  лімфаденопатія; 6 –  ретроорбітальний біль.

Як видно з наведених на рис. 3.2.2.1 даних, у всіх пацієнтів був виражений інтоксикаційний синдром: загальна слабкість, дифузний головний біль, нездужання. На болі в животі та диспепсичні прояви (нудота, блювота, пронос) скаржились 22 ((84,6±3,6) %) пацієнтів, а у 20 ((76,9±4,2) %) хворих спостерігався виражений больовий синдром – біль в м'язах, суглобах, попереку. У 7 ((26,9±4,4) %) хворих був виражений кон'юнктивіт і склерит, у 3

((11,5±3,1) %) випадках мала місце лімфаденопатія та 2 ((7,7±2,6) %) пацієнта скаржились на ретроорбітальний біль.

При первинному лікарському огляді за місцем звертання за медичною допомогою були виставленні попередні діагнози, що представлені на рис. 3.2.1.2.

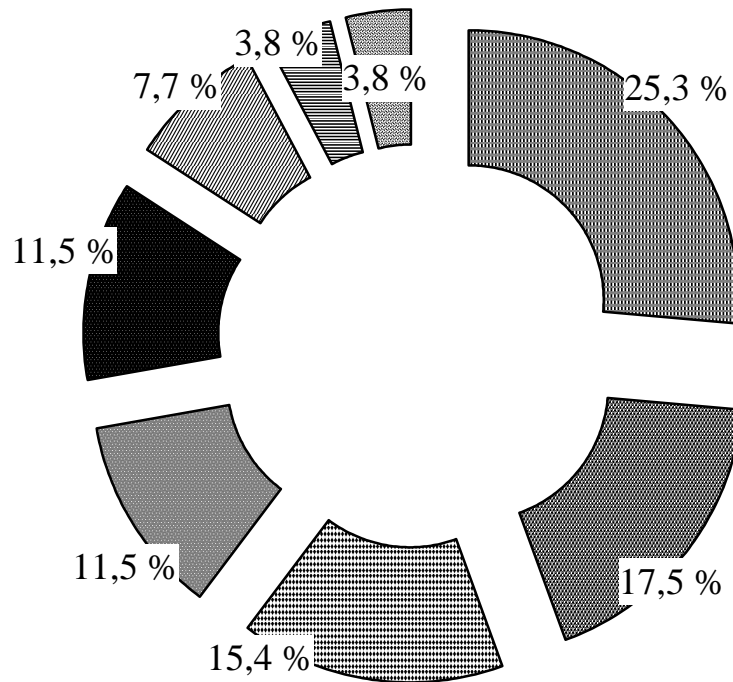


Рис. 3.2.2.2 Розподіл попередніх діагнозів у хворих на ГЗН із ураженням гепатобіліарної системи:

- | | |
|---|-------------------------|
| ■ – Лихоманка нез'ясованого генезу; | ■ – ГРВІ; |
| ■ – Гастроентероколіт; | ■ – Вірусний гепатит В; |
| ■ – Хронічний холецистит; | ■ – Гострий панкреатит; |
| ■ – Токсичний гепатит нез'ясованого генезу; | ■ – Вірусний гепатит А. |

Наведені дані на рис. 3.2.2.2. свідчать про поліморфізм клінічної маніфестації ГЗН вже від початку хвороби. У дебюті переважали прояви ураження дихальної та травної систем на фоні гіпертермічного стану, тому були виставлені діагнози «Лихоманка нез'ясованого генезу» (7), «Токсичний гепатит нез'ясованого генезу» (5), «ГРВІ» (4), «Хронічний холецистит» (3),

«Гастроентероколіт» (3), «Вірусний гепатит В» (2), «Вірусний гепатит А» (1), «Гострий панкреатит» (1).

Однак, на етапі госпітального лікування відбулася зміна діагнозів, що наведено на рис. 3.2.2.3.

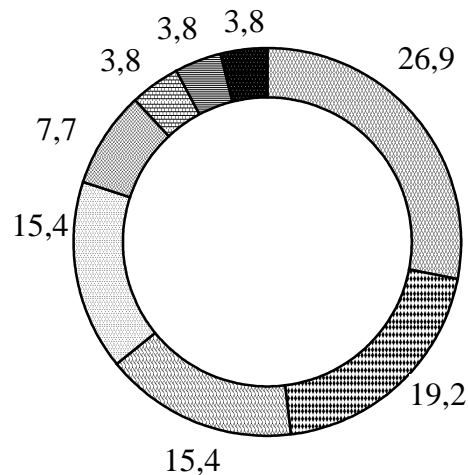


Рис. 3.2.2.3 Розподіл заключних діагнозів у хворих на ГЗН із ураженням гепатобіліарної системи:

- | | |
|---|---------------------------|
| ☒ – Токсичний гепатит нез'ясованого генезу. Токсико-алергічний гепатит; | ■ – Лептоспіроз? ГГНС?; |
| ■ – Гастроентероколіт; | ■ – Хронічний холецистит; |
| ■ – Вірусний гепатит В; | ■ – Гострий панкреатит; |
| ■ – Гнійний менінгіт. Гепатомегалія; | ■ – Вірусний гепатит А; |
| ■ – Гострий панкреатит. Синдром алкогольної залежності. | |

Як видно з представлених на рис. 3.2.2.3 даних, після госпіталізації спектр діагнозів розширився і частина з них була змінена на інші: «Токсичний гепатит нез'ясованого генезу. Токсико-алергічний гепатит» (7), «Лептоспіроз? ГГНС?» (5), «Хронічний холецистит» (4), «Гастроентероколіт» (4), «Вірусний гепатит В» (2), «Вірусний гепатит А» (1), «Ерозивний сигмоендопроктит» (1), «Гнійний менінгіт. Гепатомегалія» (1) та «Гострий панкреатит. Синдром алкогольної залежності» (1), останній випадок мав летальне завершення.

Основні клінічні прояви у пацієнтів із ураженням гепатобіліарної системи представлені на рис. 3.2.2.4.

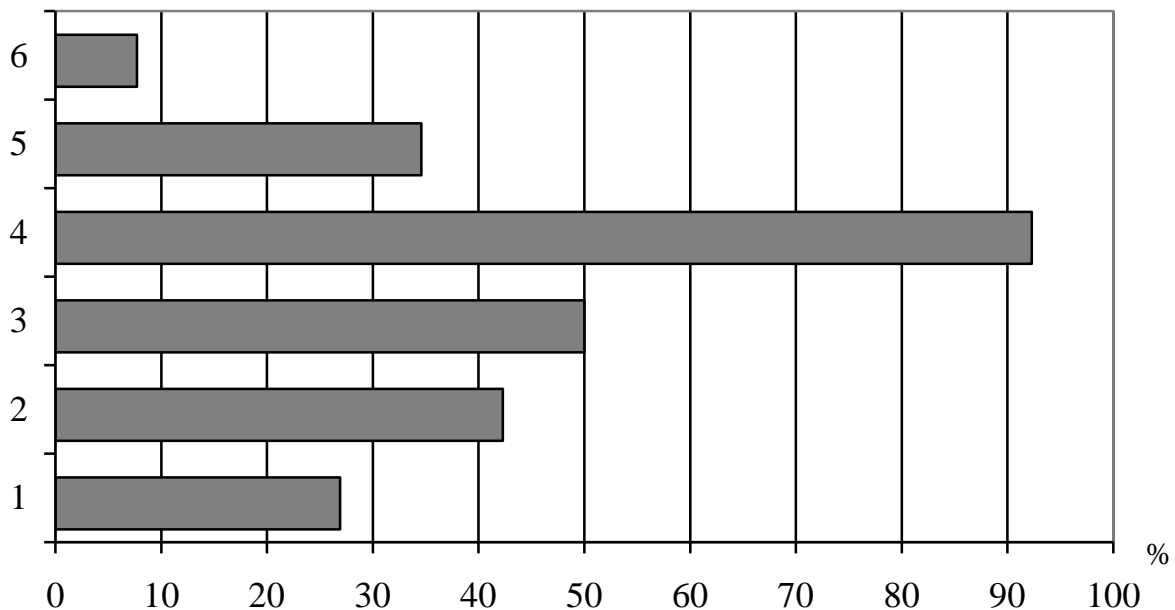


Рис. 3.2.2.4 Основні клінічні прояви у пацієнтів з ураженням гепатобіліарної системи:

1 – синдром гепатиту; 2 – мезенхіально-запальні ознаки; 3 – прояви гепатоцелюлярної недостатності; 4 – цитолітичні ознаки; 5 – виражене головокружіння; 6 – ознаки менінгізму.

Спектр ураження гепатобіліарної системи був вкрай розмаїтим, як видно з даних рис. 3.2.2.4. Так, після проведення клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень у $(42,3 \pm 4,9)$ % пацієнтів було виявлено мезенхіально-запальні ознаки, які маніфестували вираженою гепатомегалією, болем в животі, здебільшого з інтенсивнішою локалізацією в правому підребер'ї, а також міальгією та артралгією.

У 10 $((38,5 \pm 4,8)$ %) хворих спостерігалась еритема обличчя, шиї та кінцівок, петехії на шкірі та склерах, а у 3 $((11,5 \pm 3,1)$ %) пацієнтів мали місце підшкірні крововиливи, кровотечі верхніх та нижніх відділів травного тракту і в місці венепункцій, що було розцінене як розвиток гепатоцелюлярної недостатності.

Більшість хворих мали цитолітичні прояви синдрому гепатиту, що проявлялось загальною слабкістю, втратою маси тіла, підвищеною втомлюваністю, головним болем. У дев'яти ((34,6±4,7) %) випадках захворювання перебігало з вираженим головокружінням, а у двох ((7,7±2,6) %) хворих спостерігались зміни психічного стану, марення, ознаки менінгізму.

Синдром жовтяниці був присутнім приблизно у чверті хворих – (26,9 ±4,4) % пацієнти мали візуально жовтушні шкірні покриви та видимі слизові оболонки, решта випадків супроводжувались безжовтяничними формами захворювання.

У загальному аналізі крові у 19 ((73,1±4,4) %) хворих були значно підвищені показники ШОЕ та лейкоцитоз із зсувом вліво. У біохімічному аналізі крові у 24 ((92,3±6,4) %) пацієнтів були значно підвищені показники АлТ та АсТ і в 15 ((57,7±4,9) %) хворих – креатиніну.

Таким чином, отримані результати обумовлюють необхідність при проведенні диференціальної діагностики інфекційних захворювань враховувати можливість інфікування вірусом ГЗН, оскільки це є актуальне ендемічне природно осередкове захворювання. Окрім асимптомної, грипоподібної чи нейроінвазивної форм перебігу захворювання, синдрому гепатиту належить вагома частка, про що свідчить його виявлення у (25,2±4,3) % серопозитивних до вірусу ГЗН осіб. Синдром гепатиту у хворих на ГЗН значно частіше маніфестує безжовтяничними формами захворювання, за нашими даними, жовтяниця мала місце у (26,9 ±4,4) % пацієнтів.

3.2.3 Епідеміологічний анамнез хворих на ГЗН

Особливу увагу було приділено виявленню обставин зараження людей вірусом ГЗН. Для цього в епідеміологічній анкеті було деталізовано різнопланові варіанти умов, за яких людина могла бути дотичною до ситуації чи обставин, що обумовили виникнення захворювання.

Жителі сільської місцевості Хустського і В.-Березнянського районів проживали у лісистій зоні, їхні домівки знаходились поблизу лісової смуги, при

цьому дистанція до неї коливалася від 100 м до 5 км. У Березівському районі лише третина з пацієнтів, які були жителями сіл, проживали біля лісу.

Відстань від домівки до межі міста у міських жителів становила від 1,5 до 32 км. Як мешканці сіл, так і жителі міст, які проживали у приватному секторі, ствердно відповідали про наявність у господарствах тварин і птахів. Так, $(87,9 \pm 3,2)$ % респондентів на своєму подвір'ї мали сільськогосподарських тварин (ВРХ, домашня птиця, коти, собаки) та у $(84,5 \pm 3,6)$ % з них був власний сарай чи / та погріб для зберігання овочів. Приблизно половина пацієнтів підтверджували факт багаторазових укусів комарами в межах місяця до появи клінічних проявів хвороби за місцем роботи, проживання чи відпочинку.

Ми провели аналіз із врахуванням ймовірного терміну зараження людини, що співпадало з характеристиками сезонності епідемічного процесу ГЗН (рис. 3.2.3.1).

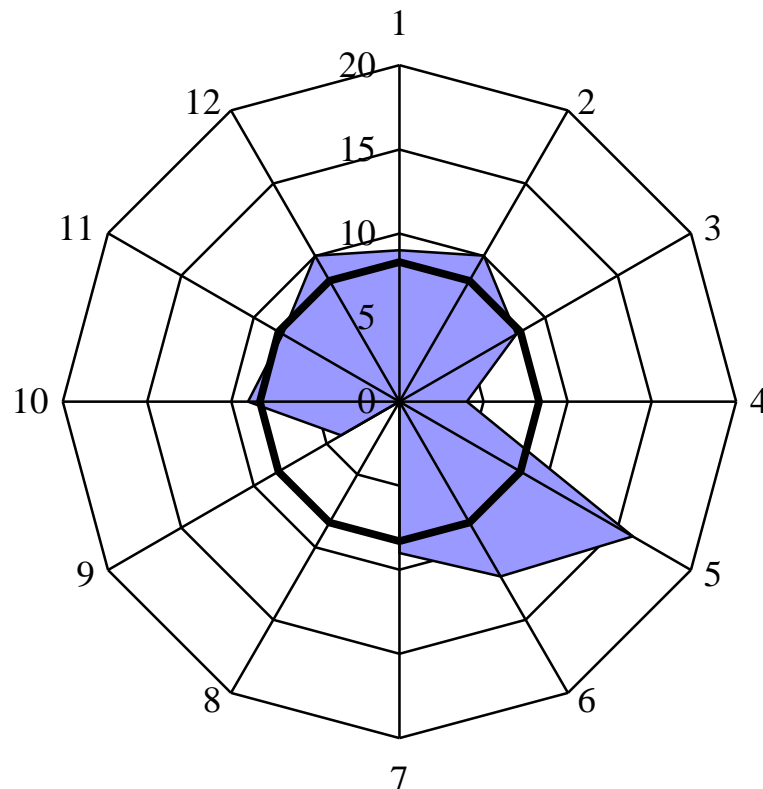


Рис. 3.2.3.1 Річний розподіл захворюваності на ГЗН

Як видно із даних рис. 3.2.3.1, захворювання реєструвалось впродовж року за винятком серпня, зі сезонним підйомом у травні-липні.

Виявивши особливості сезонного розподілу на досліджуваних територіях у цілому, ми провели аналіз річної динаміки захворюваності у розрізі кожного з трьох районів, що представлено на рис. 3.2.3.2.

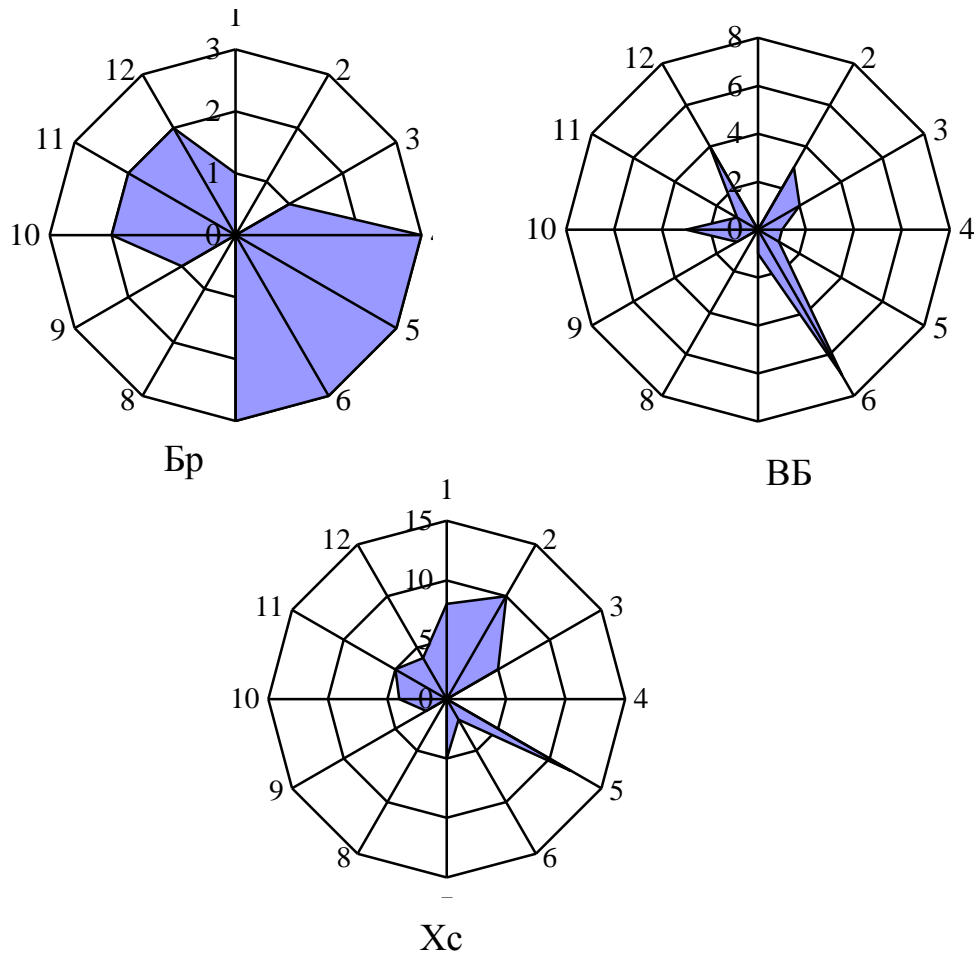


Рис. 3.2.3.2 Річний розподіл захворюваності на ГЗН у трьох районах:
Бр – Берегівський р-н; ВБ – В.-Березнянський р-н; Хс – Хустський р-н;

Як видно з даних рис. 3.2.3.2, річний розподіл захворюваності на ГЗН в розрізі трьох досліджуваних районів мав суттєві відмінності. Так, у Берегівському районі сезонний підйом захворюваності реєструвався з квітня по липень, а у В.-Березнянському районі пік захворюваності припав на червень. Натомість, у Хустському районі зареєстровано два сезонних підйоми: січень-лютий та травень. Слід зауважити, що у жодному районі не було виявлено випадків захворювань у серпні.

В анамнезі двох хворих окрім покусів комарами було також і присмоктування кліщів. Жодний з них не мав медичних втручань, у тому числі гемотрансфузій, щонайменше за місяць до початку захворювання.

Основними обставинами, з якими пацієнти пов'язували можливе інфікування, були переважно відпочинок на природі (у деяких випадках з нічлігом), де також зауважували напад комарів. Більшість із них проводили роботи у лісі, пов'язані зі заготівлею хмизу для багаття, засадження чи збір картоплі та іншого урожаю на городах, що розташовані неподалік лісової смуги, а також інші сільськогосподарські роботи – заготівля сіна та робота з кормами на фермі (господарстві). Приблизно у половини випадків пацієнти підтверджували факт укусів комарами за декількох із вищезазначених обставин в межах місяця до появи клінічних проявів.

Узагальнення до розділу 3.

Таким чином, результати госпітального нагляду засвідчили, що усі території дослідження були ендемічними щодо ГЗН. Цей факт підтверджується виявленням 103 ((12,6±1,2) %) хворих на це інфекційне захворювання серед госпіталізованих пацієнтів інфекційних відділень ЦРЛ трьох районів дослідження, розташованих у різних ландшафтних зонах. Захворюваність на ГЗН була найвищою у В.-Березнянському районі, де інтенсивний показник становив 43,6 на 100 тис. населення, що дозволяє оцінити район як гіперендемічний, тоді як в інший гірський район – Хустський мав середній рівень ендемічності (ІП 22,7), а Березівський район, розташований на рівнинній території, – помірний рівень ендемічності (ІП 13,4).

Середній ІП захворюваності населення гірських районів у 2 рази перевищував цей показник у рівнинній території: 26,4 проти 13,4 на 100 тис. населення. Як у гірських, так і у рівнинній територіях серед захворілих людей переважали жителі міст з ІП захворюваності 48,8 і 17,9 на 100 тис. населення, відповідно.

Співставлення ІІ захворюваності населення у трьох досліджуваних територіях із врахуванням статевих ознак пацієнтів показало, що у середньому ці показники були вищими серед осіб жіночої статі, ніж у чоловічої, й становили 24,7 та 19,2 на 100 тис. населення, відповідно.

У віковій структурі захворілих найбільша частка припадала на пацієнтів віком 41-60 років ((43,7±1,7) %), а також молодих осіб працездатного віку від 26 до 40 років – (26,2±1,5) %. Однак, із урахуванням ІІ захворюваності за віковою ознакою, найвищі показники захворюваності були серед підлітків (ІІ 26,0 на 100 тис. населення) та дорослих (25,4 на 100 тис. населення).

Результати аналізу розподілу хворих на ГЗН за соціальними та професійними групами, засвідчили переважання серед них робітників сільського господарства, у тому числі лісгоспів, що загальним числом становило 31 ((30,1±1,6) % особу).

У результаті проведеного аналізу клініко-епідеміологічної бази даних було виділено цілу низку основних синдромальних комплексів, якими маніфестувало це захворювання. Найбільшу частку серед хворих на ГЗН становили пацієнти, у яких хвороба клінічно маніфестувала ГРВІ-симптомокомплексом ((28,2±4,4) %), а також ураженням дихальної системи ((26,2±4,3) %) та гепатобіліарної й травної системи ((25,2±4,3) %).

Захворювання реєструвалось впродовж року за винятком серпня, зі сезонним підйомом у травні-липні.

Результати розділу 3 викладені у наступних друкованих роботах:

1. Виноград Н.О. Особливості гарячки Західного Нілу в антропоургічних осередках / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях», Київ, 7-8 квітня 2016 (у зб. наукових праць УМВА «Проблеми військової охорони здоров'я» – 2016. – Вип. 45 (2). – С. 40-45.

2. Виноград Н.О. Гарячка Західного Нілу – актуальна інфекція в Україні / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Acta Medica Leopoliensia. – 2016. – т. XXII, № 2. – С. 4-6.
3. Виноград Н.О. Гепатологічні прояви у хворих на гарячку Західного Нілу / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Гепатологія. – 2016. – № 3 (33). – С. 28-33.
4. Виноград Н.О. Комарині ендемічні трансмісивні природно осередкові інфекції в Україні / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику».
5. Виноград Н.О. Клініко-епідеміологічні особливості нейроінвазивних форм гарячки Західного Нілу / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», Київ, 24-25 листопада 2016 р. – С. 38-39.

РОЗДІЛ 4 СЕРОЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРНОСТІ ГЗН

Природне проепідемічування населення є вагомим регулюючим чинником стримування циркуляції мікроорганізмів в еволюційно сформованих паразитарних системах. З іншої сторони, імунний прошарок населення є важливим індикатором, що підтверджує факт циркуляції ПБА на визначеній території, дозволяє проводити оцінювання якісних і кількісних проявів епідемічного процесу із урахуванням даних щодо скритого епідемічного процесу [219].

Серопозитивний прошарок населення щодо певного збудника (антигенів) включає осіб, які перенесли захворювання у маніфестних формах, латентну чи персистентну інфекцію, асимптомні варіанти, а також тих, хто без патологічних проявів лише мав імунну відповідь на антигени збудників. Тому серологічний моніторинг сукупного населення чи цільових груп є об'єктивним показником інтенсивності міжвидової взаємодії ПБА та уразливих популяцій [151, 168].

При правильно організованих сероепідеміологічних дослідженнях є можливим отримання коректної інформації про кількісні та якісні ознаки скритого і маніфестного епідемічного процесу, включно із даними про групи, час, території та чинники ризику. Такий підхід до визначення актуальних для країни інфекційних та паразитарних хвороб є важливою складовою визначення національних пріоритетів у царині епідеміологічного нагляду, а також дозволяє оптимізувати профілактичні та протиепідемічні заходи на ендемічних територіях [165, 166, 169, 176].

4.1 Узагальнена характеристика груп населення і територій досліджень

На етапі проведення когортних досліджень для визначення поширеності ГЗН об'єктом вивчення було сукупне населення сільської місцевості у районах

досліджень, де були виявленні випадки захворювань людей на цю інфекційну хворобу.

На першому етапі роботи проведено розрахунки розміру вибірки, що забезпечувала отримання статистично достовірних результатів [3]. Відповідно до здійснених розрахунків, розмір вибірки мав становити не менше 216 осіб для трьох районів досліджень (95 % СІ).

Групу учасників склали 372 клінічно здорові особи, які проживали у Бергівському, В.-Березнянському і Хустському районах. Ці три райони географічно розміщені в одній географічній провінції з подібними характеристиками за меридіаном, але дистанційовані в широтному вимірі, що дозволило витримати сучасні принципи і підходи до екологічного зондування природних осередків. Суттєвою ознакою, що відрізняла райони досліджень, була вертикальна зональність (висота над рівнем моря), а внаслідок того й низка кліматичних особливостей, наявних природних ландшафтних комплексів: гідрологічних, флорофауністичних, тощо.

Учасники досліджень відбиралися методом випадкової вибірки, а групами виключення були діти віком 0-5 років, хворі на інфекційні захворювання, вагітні жінки, породіллі. Після отримання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженнях, здійснювали забір крові з ліктьової вени, заповнювали епідеміологічну карту-анкету.

По завершенню лабораторного етапу досліджень проведено аналіз результатів серологічних досліджень сироваток крові, а також анкет опитування відкрито-закритого типу, що містили епідеміологічно важливі дані. Для оптимізації аналітичного блоку було створено комп'ютерну базу епідеміологічних даних.

За даними серологічних досліджень сироватках крові здорового населення антитіла класу IgG до вірусу ГЗН було виявлено в 38 обстежених осіб, результати яких представлені на табл. 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Характеристика обстежених на ГЗН груп здорового населення у районах досліджень

Райони дослідження	Кількість обстежених осіб (n)	Виявлено IgG до вірусу ГЗН	
		n	M±m, %
Берегівський	126	11	8,7±1,5
В.-Березнянський	126	20	15,9±1,9
Хустський	120	7	5,8±1,2
Усього	372	38	10,2±1,6

Як видно з даних табл.4.1.1, найвищі рівні проепідемічування населення виявлено у В.-Березнянському районі ((15,9±1,9) %), тоді як у Берегівському і Хустському районах частка становила ((8,7±1,5) %), ((5,8±1,2) %) відповідно. Назагал частка серопозитивних осіб у гірських районах була вищою ((11,0±2,0) %) не лише у порівнянні з рівнинним районом, але й середнім показником проепідемічування населення в районах досліджень, оскільки останній у трьох районах становив (10,3±1,6) %. Отже, враховуючи вищезазначене, слід визнати, що досліджувана територія є гіперендемічною із ГЗН.

Аналіз вікового складу серопозитивних осіб виявив, що у цілому цю групу склали особи віком від 14 до 76 років, а середній вік становив 47,8 років. Не було виявлено ні одного випадку серопозитивних до ГЗН серед дітей вікової групи 6-13 років.

Розподіл серопозитивних осіб за віковою ознакою, за узагальненими даними з усіх районів, представлено на рис. 4.1.1.

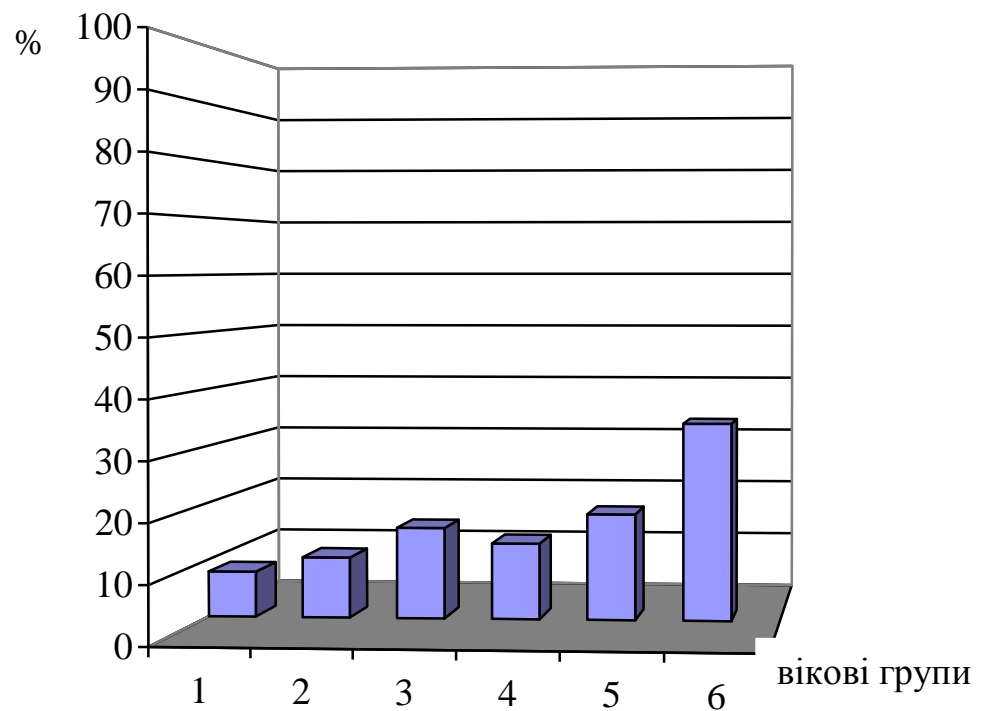


Рис. 4.1.1 Показники серопозитивних осіб до вірусу ГЗН у різних вікових групах:

- | | |
|------------------|---------------------|
| 1 – 14-19 років; | 4 – 41-50 років; |
| 2 – 19-30 років; | 5 – 51-60 років; |
| 3 – 31-40 років; | 6 – понад 60 років. |

Як видно із наведених на рис. 4.1.1. даних, найбільші серопозитивні групи формували особи старшої вікової групи – 61-76 ((34,2±2,5) %) років, а також вікової групи 51-60 років ((18,4±2,0) %). Середній показник рівня проепідемічущання дорослого працездатного населення становив (9,7±2,4) %, а у віковій групі 14-19 років було виявлено найменше серопозитивних осіб.

Аналіз групи здорових осіб, у яких були виявлені антитіла до вірусу ГЗН, у розрізі приналежності їх до певних професійних і побутових груп представлено на рис. 4.1.2.

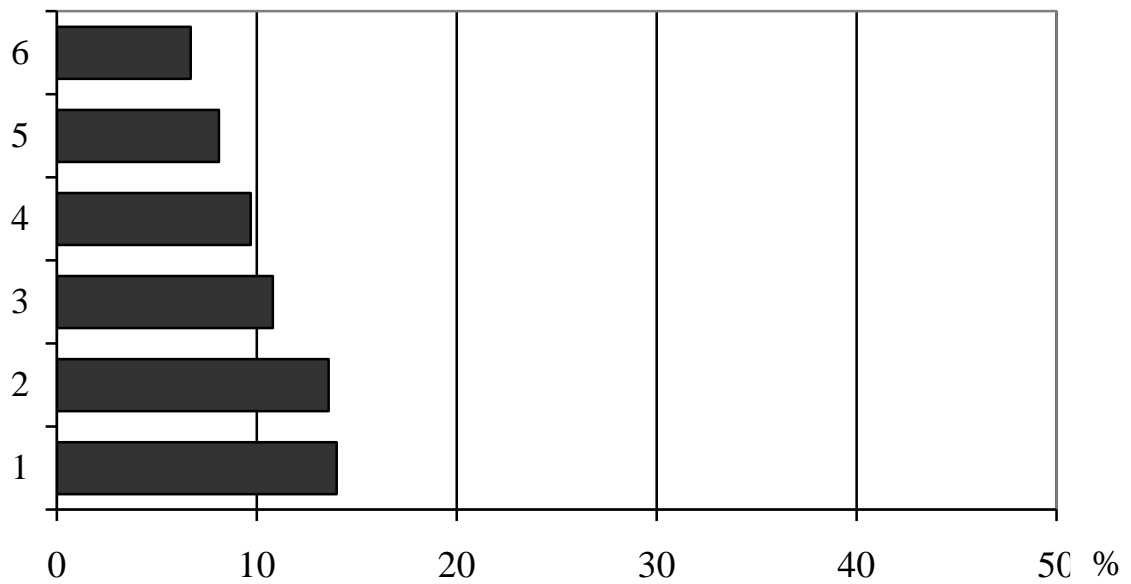


Рис. 4.1.2 Розподіл серопозитивних осіб серед здорового населення за ознаками приналежності до соціально-побутових і професійних груп населення:

- | | |
|------------------|---------------------|
| 1 – пенсіонери; | 4 – домогосподарки; |
| 2 – школярі; | 5 – безробітні; |
| 3 – різноробочі; | 6 – студенти. |

Слід зазначити, що серопозитивні особи були виявлені серед усіх груп населення, при цьому найвищі показники імунного прошарку були серед пенсіонерів ((14,0±3,2) %), школярів – ((13,6±1,8) %) і різноробочих ((10,8±1,6) %), серед останніх більша частка були працівниками лісгоспів. Натомість, менше серопозитивних осіб виявлено серед домогосподарок ((9,7±1,5) %), безробітних ((8,1±1,4) %) та студентів ((6,7±1,3) %).

Ландшафтно-географічні зони є одним із визначальних чинників у функціонуванні та формуванні структури природних осередків з різними проявами активності епізоотичного і епідемічного процесів [80, 216].

Наведені у табл. 4.1.2 дані щодо інтенсивності скритого епідемічного процесу ГЗН у гористій і рівнинній місцевості свідчать про існуванні

об'єктивних чинників, які визначають компонентами біоценозів на цих територіях.

Таблиця 4.1.2

Розподіл серопозитивних осіб до вірусу ГЗН в різних ландшафтно-географічних зонах досліджуваних територій

Ландшафтно-географічна зона і райони	Кількість обстежених, абс.	Серопозитивні особи	
		Абс. (n)	Частка серопозитивних, %
Рівнинна (Берегівський р-н)	126	11	8,7±3,2
Гориста (В.-Березнянський, Хустський р-ни)	246	27	11,0±2,0
Усього	372	38	10,2±1,6

Отже, виявлені показники імунного прошарку серед здорового населення у досліджуваних стаціях дозволяють вважати ці території ендемічними з високою активністю епідемічного процесу, незважаючи на відмінності у вертикальній зональності.

Отримані результати дозволили оцінити виявлені осередки ГЗН як осередки змішаного типу, які формуються при розташуванні населених пунктів на території природних осередків ГЗН. У осередках змішаного типу людина може піддаватись ризику нападу як антропофільних, так й орнітофільних комарів впродовж всієї доби, оскільки на території даних осередків є умови для скупчення та циркуляції векторів не тільки зранку та ввечері, але й у денний період часу завдяки штучно створеним об'єктам.

Проведений аналіз епідеміологічної бази даних засвідчив, що більша частина серопозитивних осіб проживала ближче до лісової смуги, домівки хворих знаходились в межах потенційного льоту комарів, при цьому дистанція до неї коливалася від 100 м до 450 м. На своєму подвір'ї вони мали сільськогосподарських тварин (ВРХ, домашня птиця, коти, собаки) та господарські приміщення (сарай чи / та погріб для зберігання овочів). Усі вони підтверджували факт укусів комарами за місцем роботи, проживання чи відпочинку.

Оскільки сероепідеміологічний прошарок – це підгрупа людей, які в той чи інший спосіб мали зустріч з певним збудником чи антигеном, то ми окремо провели епідеміологічний аналіз отриманих результатів когортних досліджень у розрізі вікових, статевих, професійно-побутових ознак обстежених осіб для визначення групи підвищеного ризику зараження у районах гірської та рівнинної зони.

4.2 Епідеміологічні особливості та поширеність ГЗН серед населення гірських районах

Особливістю гірських районів було те, що у цій місцевості щільність орнітофільних комарів є більшою, аніж на рівнині, а також наявний комплекс оптимальних абіотичних компонентів для активного виплоду та циркуляції векторів (вологість, затінена та болотяна місцевість, лісові водойми з трав'янистою рослинністю, чагарники). Ймовірно, що це було однією із причин того, що частка серопозитивних осіб значно була вищою у районах, які знаходились у гірській зоні.

Ми провели порівняльний аналіз низки епідеміологічно важливих ознак у двох гірських районах і виявили подібні і відмінні прояви епідемічного процесу.

Серед здорових жителів двох гірських районів АТ класу IgG до вірусу ГЗН були виявлені у 20 осіб ($15,9 \pm 1,9$) % у В.-Березнянському районі та у семи мешканців ($5,8 \pm 1,2$) % Хустського району.

У В.-Березнянському районі АТ до вірусу ГЗН виявлялися лише у дорослих осіб віком від 14 до 76 років (середній вік 47,3 роки). Натомість, вік серопозитивних осіб у Хустському районі коливався від 23 до 70 років, хоча у цьому районі середній вік – 46,3 роки, статистично не відрізнявся від аналогічного показника у В.-Березнянському районі.

В обох районах серед виявлених серопозитивних осіб переважали особи жіночої статі: В.-Березнянському – 11 ((55±4,4) %) осіб; у Хустському – 5 ((71,4±4,1) %) людей серед загальної кількості.

Порівняльний аналіз розподілу осіб, у сироватках крові яких виявлено АТ до вірусу ГЗН, у розрізі професійних, соціальних і побутових груп наведено у табл. 4.2.1.

У В.-Березнянському районі серед обстежених переважали безробітні (45), пенсіонери (26) і домогосподарки (21). У Хустському районі була аналогічна ситуація, навіть з більшою кількістю безробітних (49). Відмінності спостерігалися у відносно малочисельних групах школярів і студентів. У кожній категорії чи групі було виявлено поодинокі серопозитивні особи, лише у В.-Березнянському районі не було серопозитивних серед студентів, а у Хустському – серед школярів. Завдяки анкетним даним вдалось з'ясувати, що значна частка дорослих ((45±4,4) %) була без постійного місця працевлаштування, займалася сезонними заробітками.

Аналіз бази даних щодо організації побуту, відпочинку, характеру трудової діяльності обстеженого населення у В.-Березнянському районі дозволив виявити низку характерних фактів. Так, 13 ((65±4,2) %) осіб своєму на подвір'ї мали сільськогосподарських тварин (ВРХ, свиней, коней, домашню птицю, собак, котів, тощо). Більшість респондентів активно виконували сільськогосподарські роботи: 14 осіб ((70±4,1) %) влітку брали участь у сінокосі неподалік лісової смуги та перевозили сіно чи солому (середня відстань до межі лісу становила 0,2 км); 9 ((45±4,4) %) людей працювали з кормами на фермі;

Таблиця 4.2.1

Розподіл серопозитивних осіб до вірусу ГЗН серед різних професійно-побутових груп на досліджуваних територіях у гірській зоні

№ пп	Категорії, групи населення	В.-Березнянський район			Хустський район		
		Кількість обстежених	Із них серопозитивні:		Кількість обстежених	Із них серопозитивні:	
			Абс.	Частка, %±m		Абс.	Частка, %±m
1	Різноробочі	12	1	8,3±2,5	11	1	9,0±2,6
2	Домогосподарки	21	3	14,3±3,1	19	1	5,3±2,0
3	Школярі	9	2	22,2±3,7	5	0	0
4	Студенти	13	0	0	8	1	12,5±3,0
5	Безробітні	45	9	20,0±3,6	49	2	4,1±1,8
6	Пенсіонери	26	5	19,2±3,5	28	2	7,1±2,3
7	Разом	126	20	15,9±3,3	120	7	5,8±2,1

9 ((45±4,4) %) – випасали ВРХ влітку неподалік лісу; 13 ((65±4,2) %) – займались висаджуванням / збором картоплі й 8 ((40±4,4) %) – урожаю зернових культур неподалік лісової смуги; 9 ((45±4,4) %) - відпочивали в лісі, розводили багаття. Окрім того, 8 ((40±4,4) %) осіб мали пасіку, виконуючи відповідні роботи на ній, а також 16 осіб ((80±3,6) %) восени переносили картоплю до погребу. Усі учасники зауважували комарів у помешканні та 13 ((65±4,2) %) – за межами жилих приміщень; у 5 осіб в анамнезі були перенесені захворювання із лихоманкою тривалістю 3-4 дні.

У Хустському районі найбільш виконуваними сільськогосподарськими роботами були: заготівля сіна ((42,9±4,5) %), випас ВРХ на пасовищі неподалік лісу ((28,9±4,1) %), висаджування / збір картоплі та зернових культур ((71,4±4,1) %). Усі учасники протягом останнього року влітку-восени відвідували ліс з метою відпочинку, нічного нічлігу з перекусом, розведенні багаття чи збирання грибів та ягід. П'ятеро серопозитивних осіб ((71,4±4,1) %) восени переносили картоплю до погребу. Усі учасники зауважували комарів у помешканні та підтвердили укуси у минулому. У 2 ((28,9±4,1) %) осіб в анамнезі були перенесені захворювання із лихоманкою тривалістю до 5 днів.

4.3 Популяційний імунітет до ГЗН населення рівнинної ландшафтної зони

У рівнинному районі було обстежено 126 сироваток крові здорових людей, серед яких виявлено 11 серопозитивних осіб. Аналіз анкетних даних показав, що вік людей, у яких були виявлені АТ класу IgG до вірусу ГЗН, коливався від 16 до 65 років, середній вік при цьому становив 49,7 років. У даній групі, як і у гірських районах, переважали особи жіночої статі – 9 (81,8±3,4) %.

Когорту обстежених у рівнинній ландшафтній зоні склали особи різних соціально-побутових груп, як і у гірській місцевості (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Розподіл серопозитивних осіб до вірусу ГЗН серед різних професійно-побутових груп на досліджуваній території у рівнинній зоні

№ з/п	Категорії населення	Берегівський район		
		Кількість обстежених (абс.)	Кількість серопозитивних (абс.)	Частка імунного прошарку, %
1.	Різноробочі	14	2	14,3±14,3
2.	Домогосподарки	22	2	9,1±2,6
3.	Школярі	8	1	12,5±2,9
4.	Студенти	9	1	11,1±2,8
5.	Безробітні	41	-	-
6.	Пенсіонери	32	5	15,6±3,2
7.	Разом	126	11	8,7±2,5

Представлені дані щодо груп населення, дозволяють стверджувати про подібність цих результатів як у гірській, так і рівнинній зоні. Лише суттєвою різницею була відсутність серопозитивних у групі безробітних, хоча вона була найчисельнішою серед обстежених.

Аналіз розподілу серопозитивних осіб за соціально-побутовими і професійними групами наведено на рис. 4.3.1.

Найвищою була частка серопозитивних серед пенсіонерів ((15,6±3,2) %). Ще однією відмінністю у рівнинній зоні було те, що в епідемічний процес активно були задіяні як школярі ((12,5±2,9) %), так і студенти ((11,1±2,8) %).

Понад третина серопозитивних осіб активно приймала участь у сільськогосподарських роботах: ((36,4± 4,3) %) займалися заготівлею сіна та соломи на зиму, (18,2±3,4) % – працювали з кормами для сільськогосподарських тварин, (9,1±2,6) % ВРХ біля лісу та (36,4±4,3) % займались висаджуванням / збором картоплі й урожаю зернових культур неподалік лісової смуги.

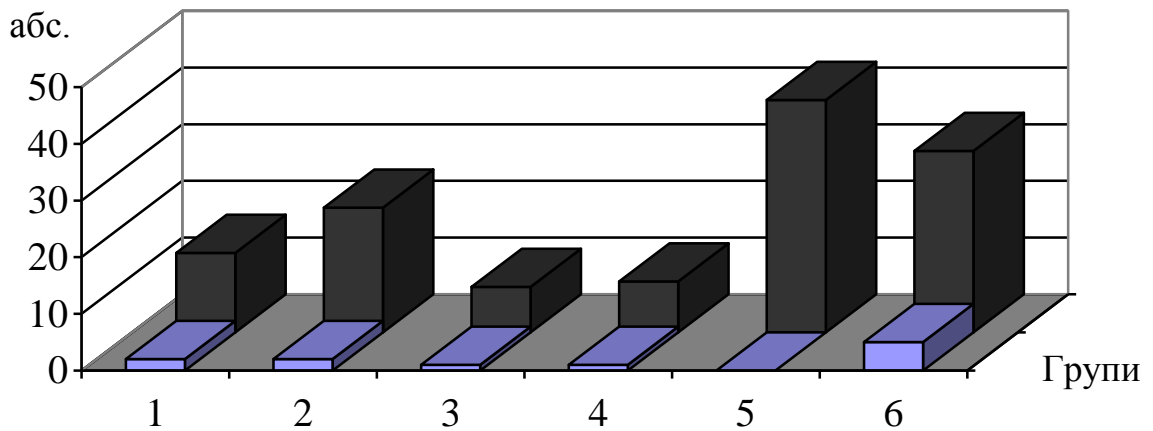


Рис. 4.3.1. Розподіл серопозитивних осіб серед здорового населення за ознаками приналежності до соціально-побутових і професійних груп населення:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ■ – обстежене населення; | ■ – серопозитивні особи; |
| 1 – різноробочі; | 4 – студенти; |
| 2 – домогосподарки; | 5 – безробітні; |
| 3 – школярі; | 6 – пенсіонери. |

Окрім того, $(45,5 \pm 4,4)$ % відпочивали в лісі, збирали хмиз для багаття. Усі учасники підтверджували наявність комарів у домівці чи укуси поза її межами протягом останнього року; 2 осіб $(18,2 \pm 3,4)$ % мали в анамнезі перенесені гарячкові захворювання, що супроводжувались 4-денною лихоманкою, головним болем, загально інтоксикаційним синдромом та кашлем.

Узагальнення до розділу 4.

Отже, результати когортних досліджень підтвердили данні наших госпітальних досліджень, що всі три райони є ендемічними з ГЗН зі середнім показником $(10,2 \pm 1,6)$ % серед 372 обстежених осіб. Уперше було встановлено інте-

нсивну циркуляцію вірусу ГЗН у Хустському і Березівському районах, адже за попередніми дослідженнями таким вважався лише В.-Березнянський район.

Найвища частка серопозитивних осіб була виявлена у В.-Березнянський районі, що, на нашу думку, свідчить про високу активність епізоото-епідемічного процесу.

Рівень серопозитивності сукупного населення сільської місцевості коливалися від $(15,9 \pm 3,3)$ % у В.-Березнянському районі до $(8,7 \pm 3,2)$ % у Березівському і $(5,8 \pm 2,1)$ % у Хустському районах, що корелювало з ландшафтно-географічними характеристиками територій.

Виявлено зростання імунного прошарку в старших вікових групах: $((34,2 \pm 2,5)$ %) – особи старшої вікової групи 61-76 років; $((18,4 \pm 2,0)$ %) – вікової групи 51-60 років. За статевою ознакою у групі серопозитивних у всіх районах досліджень переважали особи жіночої статі.

Таким чином, результати когортних досліджень засвідчили про високу активність скритого епідемічного процесу на територіях наших досліджень.

Результати розділу 4 викладені у наступних друкованих роботах:

1. Виноград Н.О. Популяційний імунітет населення як індикатор інтенсивності скритого і маніфестного епідемічного процесу при трансмісивних комариних інфекціях / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Профілактична медицина. – 2016. – № 3-4 (27). – С. 80-84.
2. Shul U.A. Epidemiological characteristic of West Nile fever in Ukraine / U.A. Shul // Mat. of the 8th International Student Medical Congress Kosice (ISMCKr16) on June 22nd – 24th 2016. Folia Medica Cassoviensia. – 2016 – P. 51.
3. Vynograd N.O. Ecological and epidemiological features of West Nile fever at the modern stage / N.O. Vynograd, U.A. Shul // Abstracts VIII International Conference «Bioresources and viruses». – Ічня: ПП «Формат», 2016. – С. 9-12.

4. Vynograd N. Cechy kliniczno-epidemiologiczne gorączki Zachodniego Nilu na obszarach granicy ukraińsko-polskiej / N. Vynograd, U. Szul // Mat. IX kongresu polonii medycznej ii światowego zjazdu lekarzy polskich, Warszawa. Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, № 3 (1). – S. 423-424.

РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМІВ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ У ПРИРОДНИХ ОСЕРЕДКАХ ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО НІЛУ

Загально прийняті стандарти епідеміологічного нагляду за трансмісивними інфекціями включають моніторинг біотичних та абіотичних компонентів паразитарної системи, що дозволяє вчасно оптимізувати систему захисту населення від зараження збудниками цих захворювань. Організація епідеміологічного нагляду за ГЗН на сучасному етапі передбачає проведення епізоотологічного і епідеміологічного блоків спостережень, поглибленого вірусологічного моніторингу серед резервуарів і векторів патогену, визначення провісників і оцінювання ризиків епідемічних ускладнення [7, 176].

Адекватна система контролю епідеміологічного нагляду з використанням сучасних інформаційних технологій дозволяє оптимізувати профілактичні та протиепідемічні заходи щодо захисту людей у мирний і особливі періоди часу [15, 17, 44, 231].

5.1 Удосконалення етапу формування інформаційного блоку епідеміологічного нагляду за ГЗН

Інформаційною базою епідеміологічного блоку є дані про виявлені випадки захворювань людей (для розрахунку показників захворюваності) та сероепідеміологічного моніторингу сукупного населення і груп ризику ураження вірусом – для оцінювання поширеності ГЗН. Паралельно при цьому проводиться збирання епідеміологічно важливих даних для подальшого визначення ризиків та прогнозування розвитку ситуації. Чітко організоване і виважене збирання епідеміологічної інформації дозволяє оцінити якісні й кількісні прояви епідемічного процесу цього захворювання, включно із даними про групи, час, території та чинники ризику.

5.1.1 Уніфікація збирання і систематизації епідеміологічно вагомої інформації про випадки природно осередкових інфекцій

Ми провели оцінювання інформаційної складової в існуючій системі подачі інформації про випадки захворювань на трансмісивні інфекції в нашій державі з огляду на таке у країнах з адекватними системами нагляду за ГЗН і рекомендаціями ВООЗ. Це дозволило встановити відсутність регламентованих і стандартизованих методологічних підходів щодо виду, типу і обсягів збирання і надсилання необхідних даних із урахування на епідеміологічну їх доцільність. Тому на цьому етапі ми розробили карту-анкету і апробували її під час виконання як госпітального етапу роботи, так і проведення когортних досліджень. Основні смислові блоки карти-анкети представлені в табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Смислові блоки карти-анкети для отримання епідеміологічної інформації щодо природно осередкових інфекцій в популяції людей

№№ пп	Смисловий блок	Основні компоненти змі- сту	Спосіб отриман- ня інформації
1	2	3	4
1	Ідентифікація особи (випадку)	- демографічні дані (прі- звище, ім'я, по-батькові, вік, стать, місце прожи- вання, місце роботи / на- вчання); - ідентифікаційний но- мер (код)	опитування
2	Ймовірні обставини зараження	- за місцем проживання; - за місцем роботи / на- вчання	Опитування, об- стеження осере- дку

Продовження табл. 5.1.1

1	2	3	4
		- за місцем відпочинку - інші	
3	Наявність потенційних джерел (резервуарів) збудника (тварини, птахи, тощо)	- за місцем проживання; - за місцем роботи / навчання; - за місцем відпочинку - інші	Опитування, обстеження осередку
4	Наявність переносників збудників із зазначенням місця виявлення	- кліщі - комарі - мухи - мокреці - інше	Опитування, обстеження осередку
5	Ландшафтні характеристики осередку	- гориста територія - рівнинна місцевість - відстань до лісу - місто - село	Опитування, обстеження осередку
6	Діагноз клінічний	- попередній - ймовірний - заключний	Інформування ЗОЗ (облікова форма № 58о)
7	Діагноз паталогоанатомічний		Облікова документація
8	Участь у сільськогосподарських роботах	- сінокос - робота з кормами - збір урожаю зернових	Опитування, обстеження осередку

Продовження табл. 5.1.1

1	2	3	4
		культур біля лісу - висаджування / збір картоплі - випасання ВРХ - пасіка	
9	Нетривалі відвідування лісу	- запас хмизу для багаття - заготівля сіна - полювання - збір грибів / ягід - прогулянка	Опитування, обстеження осередку
10	Гарячкові захворювання в анамнезі	- протягом останнього року - кількість за рік - тривалість гарячки	Опитування, обстеження осередку

При цьому ми врахували не лише досвід інших дослідників [235, 236], але й наш досвід проведення польових досліджень з вивчення проблеми природно осередкових захворювань

Як прийнято за сучасними біоетичними стандартами, а також для спрощення етапів систематизації, аналізу і зберігання бази даних, кожний випадок (особа) підлягали кодуванню з отриманням уніфікованого (за територіальною ознакою) бінарного позначення (коду).

Ми розробили варіант подання інформації на паперових носіях, які можуть бути переведенні в комп'ютерну базу даних для зберігання і подальшого опрацювання. Інформація, розподілена у смислові блоки, деталізувала до такого рівня, що дозволяло отримати конкретизовану відповідь, при цьому кожний

із пунктів діставав власне позначення. Приклад такого ранжування наведено у табл. 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

Приклад формування питань в карті-анкеті для збирання деталізованої епідеміологічної інформації про випадок природно осередкової інфекції

Код питання 1-го рівня	Код питання 2-го рівня	Зміст питання	Варіанти відповіді
4.1		Чи зауважували Ви наявність гризунів чи їх слідів (випорожнення, погризені овочі, інвентар, тощо) за 6 тижнів до виникнення хвороби? Якщо так, то де:	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні
	4.1.1.		<input type="checkbox"/> будинку
	4.1.2		<input type="checkbox"/> погребі
	4.1.3		<input type="checkbox"/> сараї
	4.1.4		<input type="checkbox"/> коморі
	4.1.5		<input type="checkbox"/> скиртах
	4.1.6		<input type="checkbox"/> інше
		(вказіть де) -----	

Такий підхід дозволяє також швидко зібрати інформацію про різнопланові біологічні загрози при здійсненні санітарно-епідеміологічної розвідки території щодо встановлення ендемічності території як у мирний, так і особливі періоди часу, у тому числі при веденні бойових дій.

Анкету можна оптимізувати чи модифікувати у разі цілеспрямованих досліджень щодо конкретної нозології, як ми це зробили при вивченні ГЗН. Зокрема, ми включили в анкету питання щодо ландшафтних характеристик, гідрологічних даних (природних і штучних водоймищ), місць виплоду комарів, щільності комарів у різні терміни доби і року.

Тим самим, було отримано різнопланову інформацію про умови проживання людей, професійний статус, умови праці та відпочинку, звички, поведінкові особливості, міграційний анамнез та інші дані задіяних у дослідження осіб.

5.1.2 Оптимізація польових ентомологічних досліджень у природних осередках ГЗН на етапі здійсненні санітарно-епідеміологічної розвідки

Проблема захисту населення від нападу переносників збудників трансмісивних інфекцій є актуальною у планетарному масштабі, тому організації належного ентомологічного нагляду надається особливе значення [90, 221, 224].

Для визначення і оцінювання територій ризику щодо трансмісивних інфекцій необхідно знати видовий і кількісний склад векторів, які формують складні екологічні зв'язки у різних типах осередків. Моніторинг територій щодо векторів проводиться також і для захисту контингентів військ і цивільного населення від нападу кровосисних комах, які можуть бути використані супротивником як засоби доставки ПБА, у разі використання біологічної зброї [106, 221].

Отримання достовірних ентомологічних даних є трудомістким процесом, що вимагає тривалого спостереження. На сучасному етапі застосовується декілька груп способів, що ґрунтуються на використанні хімічних субстанцій (атрактантів), фізичних впливів (світловий і несвітловий діапазон хвиль), які приваблюють комах до розмаїтих пристроїв-уловлювачів, переважно це стаціонарні пункти довготривалого спостереження у сезони активності комах [220, 226].

Ми запропонували новий методологічний підхід оцінювання видового і кількісного складу літаючих комах у тривимірному просторі, що дозволяє оп-

тимізувати ентомологічний нагляд шляхом визначення наявних векторів і оцінювання ентомологічного стану конкретної території.

Для цього ми розробили пристрій – екран з клейкою поверхнею, який забезпечує фіксацію будь-яких літаючих комах у просторі, через який переміщується пристрій, закріплений на засобі пересування або його можна тримати в руках. Пристрій складається з екрану з клейкою поверхнею, що розміщена на рамці-фіксаторів. Стандартно використовують рамку двох розмірів: 0,5 x 0,5 м (піший варіант) і 1,0 x 1,0 м (транспортний варіант), у разі необхідності можуть застосовуватися будь-які інші параметри.

Застосовують клейкі прозорі поліетиленові чи інші плівки, на одній стороні яких нанесено клейову основу. Це можуть бути монтажні та інші прозорі плівки товщиною 0,100-0,155 мм з модифікованим поліакрилатним клеєм зі середніми клеючими властивостями, до прикладу “OracalMT-95”, “Oratape” серії MT80P/HT95. Стрічку закріплюють клейкою стороною назовні у рамку-фіксатор і розміщують у напрямку руху.

Напрямок і дистанція руху визначається завданням санітарно-епідеміологічної розвідки, але має бути не меншою 100 м. Оптимальна швидкість руху транспортного засобу складає 15-20 км/год, що дозволяє не порушити морфологію виловлених об’єктів у момент їх фіксації на клейкій поверхні.

Після проходження визначеної дистанції, безпосередньо у польових умовах, проводиться первинне ентомологічне оцінювання шляхом підрахунку загальної кількості зафіксованих на клейкій поверхні об’єктів, визначається щільність літаючих об’єктів в одиниці обстеженого повітряного простору і об’єм повітряного простору, з якого проведено виловлювання комах.

Щільність літаючих об’єктів в одиниці обстеженого повітряного простору визначається за формулою:

$$Q_v = \frac{N_v}{V}, \quad (1),$$

де Q_v – кількість об’єктів 1 м³ дослідженої території, екз/м³;

N_v – загальне число виявлених об'єктів на клейкій поверхні екрану, екз.;

V – об'єм повітряного простору, з якого проведено виловлювання комах, м³.

Обчислення об'єму повітряного простору, з якого проведено виловлювання комах, здійснюють за формулою:

$$V = S_{sc} \times (Sp \times t), \quad (2),$$

де V – об'єм повітряного простору, з якого проведено виловлювання комах, м³;

S_{sc} – площа екрану клейкої стрічки, м²;

Sp – швидкість руху транспорту (дослідника), км/год;

t – тривалість виконання завдання на дистанції, год.

Після первинного ентомологічного оцінювання у польових умовах клейку поверхню екрану накривають тонким прозорим целофаном, плівку звільняють з рамки-фіксатора, обережно складають, здійснюють пакування, відповідно до стандартних процедур при роботі з особливо небезпечними інфекціями, для подальшого транспортування у лабораторію з метою проведення індикації ПБА у виловлених біотичних об'єктах.

Такий алгоритм забезпечує оцінювання ситуації в короткий термін, якщо того вимагає оперативна обстановка, скажімо, в районі ведення бойових дій або при передислокації підрозділів, в осередках епідемічних ускладнень під час здійснення санітарно-епідеміологічної розвідки.

Використання екрану дозволяє дослідити кількісний і видовий склад усіх векторів безпосередньо в польових умовах або в лабораторіях і провести оперативно оцінювання ентомологічної обстановки, визначивши домінуючі види і ступінь їх епідеміологічної значущості.

Тим самим, за короткий час є можливість запровадити адекватні протиепідемічні заходи для захисту контингентів, які потенційно можуть підпасти під

ризик нападу комах, а також вибрати відповідний алгоритм проведення індикації на етапі лабораторного дослідження біотичних об'єктів, у тому числі комах.

5.2 Удосконалення аналітичного етапу епідеміологічного нагляду

5.2.1 Визначення ендемічності території за комплексним оцінюванням компонентів паразитарної системи у реальних умовах довкілля

Нами розроблено алгоритм оцінювання територій щодо ГЗН з метою визначення потенційної її ендемічності за низкою індикаторних показників (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Критерії епізоото-епідеміологічного обстеження для визначення потенційних територій ризику щодо ГЗН

Назва критерію	Прояви критерію		
	Наявний	Відсутній	Невідомо
I. Група біотичних чинників			
Встановлено циркуляцію вірусу гарячки Західного Ніла, у т.ч. ретроспективно	(+) 3	(-) 1	0
Наявність видів птахів-резервуарів у дикій природі	(+) 2	(-) 1	0
Наявність орнітофільних комарів-векторів	(+) 2	(-) 1	0
Наявність антропофільних комарів-векторів	(+) 2	(-) 1	0
Наявність кліщів-векторів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність трансконтинентальних міграційних шляхів мігруючих птахів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність домашніх птахів у приватному секторі / птахофермах	(+) 1	(-) 1	0
Наявність випадків захворювань людей на	(+) 2	(-) 2	0

Продовження табл. 5.2.1

ГЗН			
Наявність прошарку серопозитивних осіб серед населення	(+) 2	(-) 2	0
Наявність проявів епізоотичного процесу серед птахів, коней, тощо	(+) 2	(-) 2	0
II. Група абіотичних чинників			
Адекватна сума ефективних температур для основних векторів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність природних водних об'єктів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність штучних водних об'єктів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність тимчасових водних об'єктів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність природних укриттів для векторів	(+) 1	(-) 1	0
Наявність штучних укриттів для векторів	(+) 1	(-) 1	0
III. Соціальні та поведінкові чинники			
Проведення профілактичної дезінсекції	(+) 1	(-) 1	0
Проведення винищувальної дезінсекції	(+) 1	(-) 1	0
Професійні ризики інфікування	(+) 1	(-) 1	0
Поведінкові ризики інфікування	(+) 1	(-) 1	0
Наявність птахоферм	(+) 1	(-) 1	0

Як видно із даних, представлених у табл. 5.2.1, найзначиміші критерії згруповані у три блоки, наявність яких може свідчити про циркуляцію вірусу ГЗН і потенційний ризик інфікування людей при перебуванні у цих місцях.

Наявність чи відсутність перелічених критеріїв зазначається безпосередньо у разі проведення епідеміологічного обстеження осередку або на аналітичному етапі при опрацюванні інформаційних даних з метою визначення потенційних територій ризику поширення вірусу ГЗН.

Перший блок – біотичні чинники, є базовим, оскільки охоплює ознаки біологічної сутності епізоото-епідемічного процесу: резервуарів (джерел) та векторів збудника інфекції. У разі отримання негативних результатів за першим блоком, подальший розрахунок не проводиться, а територія оцінюється як неендемічна щодо ГЗН.

Другий блок дозволяє отримати дані щодо клімато-географічних і гідрологічних особливостей, що у подальшому є необхідно для визначення просторових характеристик осередків.

Дані третього блоку можуть бути відправним пунктом для оцінювання різнопланових ризиків, пов'язаних із видом діяльності людей, поведінковими особливостями, тощо.

Оцінювання потенційних рівнів ендемічності території з ГЗН здійснюється за сумою балів кожного із блоків, які потім викладають у загальній їх сумі.

Високий ступінь ймовірності функціонування осередку ГЗН є за умови отримання суми балів, що є не меншою 50,0 % максимального у першому і другому блоках і отримання будь-якого позитивного результату у третьому. Виходячи з того, максимальна кількість балів може становити 29 за сумою трьох смислових блоків.

Таким чином, сума балів в інтервалі 15-29 свідчить про те, що досліджувана територія є високоендемічною; 7-14 балів – середньоендемічною, 1-6 – низькоендемічною з ГЗН.

5.2.2 Методологія оцінювання потенційного і реального епізоотологічного потенціалу осередку ГЗН

Наступна наша розробка стосувалася методології оцінювання ентомологічного потенціалу природних, змішаних і антропоургічних осередків щодо гарячки ГЗН у процесі здійснення епідеміологічного нагляду за ГЗН.

Ми виходили з того, що основними критеріями визначення типів осередків ГЗН є векторна компетентність наявних у місцях досліджень видів перенос-

ників та їх векторна спроможність. Векторна компетентність – це біологічна здатність переносника поширювати вірус. Векторна спроможність – ефективність передачі вірусу, що залежить від вибіркового хазяїна, числа укусів (годування) на цикл розвитку яєць, тривалості життя комара, щільності популяції та інших чинників.

Спосіб визначення ентомологічного потенціалу осередку залежить від наявної бази даних про інфікованість векторів. При наявності таких даних проводиться оцінювання реального потенціалу осередку, а за умови відсутності – потенційного.

У разі наявності вірусологічних даних щодо інфікованості конкретних видів комарів вірусом ГЗН проводиться розрахунок рівня зараженості та інтенсивності інфекції за розрахунком частки виявлених інфікованих переносників (p) кожного компетентного виду. Сумарний реальний потенціал осередку оцінюється за формулою:

$$\sum p_r = (k_1 \times p_1) + (k_2 \times p_2) + \dots + (k_n \times p_n) \quad (1)$$

де, $\sum p_r$ – реальний ентомологічний потенціал осередку;

$k_{1...n}$ – щільність популяції кожного з компетентних видів;

$p_{1...n}$ – частка виявлених інфікованих переносників кожного з компетентних видів.

Якщо вірусологічні дослідження не проводилися, то використовуємо розрахунковий спосіб для визначення частки інфікованих переносників для кожного компетентного виду за наступною формулою:

$$p = \left(\frac{\lambda}{\lambda + \mu}\right) \exp(-\mu\tau), \quad (2)$$

де, p – частка інфікованих переносників компетентного виду;

λ – сила інфекції;

μ – постійна загибель (смертність) комарів, що є видовою ознакою;

τ – латентний період вірусу ГЗН в переноснику.

Далі проводять визначення потенційного ентомологічного потенціалу осередку за формулою:

$$\sum p_p = (k_1 \times p_1) + (k_2 \times p_2) + \dots + (k_n \times p_n) \quad (3)$$

де, $\sum p_p$ – потенційний ентомологічний потенціал осередку;

$k_{1...n}$ – щільність популяції кожного з компетентних видів;

$p_{1...n}$ – частка розрахованих потенційно інфікованих переносників кожного з компетентних видів.

Оцінювання ентомологічного потенціалу різних типів осередків щодо ГЗН дозволяє оптимізувати епідеміологічний нагляд за цією інфекцією.

5.2.3 Удосконалення методологічних підходів у визначенні типів осередків ГЗН

Наступним напрямком наших досліджень було удосконалення методології визначення типу осередків ГЗН з урахуванням багатовекторності поширення вірусу ГЗН і співіснування двох і більше видів (родів) популяцій переносників у таких осередках.

З цією метою ми розробили алгоритм визначення типів осередків ГЗН із врахуванням етапності проведення досліджень та аналізу їх результатів, принципова схема якого представлена на рис. 5.2.3.1.

На першому етапі досліджень визначається видовий склад комарів на території. Важливим компонентом також є оцінювання клімато-географічних, гідрологічних, флоро-фауністичних характеристик. Джерелами інформації можуть бути ретроспективні ентомологічні дослідження, дані санітарно-епідеміологічної розвідки, наукові звіти, статті та інші друковані першоджерела.

На другому етапі здійснюється розподіл актуальних для ГЗН видів на підгрупи за ознакою їх векторної спроможності до поширення вірусу ГЗН. Важливими джерелами для адекватної класифікації є рекомендації ВООЗ, інші літературні дані, інформація МОЗ України, тощо.



Рис. 5.2.3.1 Алгоритм визначення типів осередків ГЗН

На третьому етапі проводиться визначення типу потенційного осередку ГЗН, можливо також визначення його структури і меж, за умови наявності достатньої бази даних. Вихідними даними є екологічні зв'язки комарів за вибірковістю їх живлення (кровосмокання) на птахів (тваринах, людях) як резервуарах вірусу ГЗН.

У природних осередках вірус ГЗН поширюється орнітофільними комарами, тому межі таких осередків будуть визначатися ареалом видів із векторною компетентністю щодо вірусу ГЗН, а також з урахуванням зони потенційного винесення збудника за характеристиками дистанції льоту векторів. Для України типовими є орнітофільні комарі *Cx. pipiens pipiens*, *Cx. tarsalis*, *Ae. caspius*, *Ae. flavescens*, *Ae. vexans*, *Ae. cantans*, *Ae. excrucians* [18, 36, 43, 81]. Тому останній зазначений параметр є базовим при картографуванні й визначенні зон потенційного ризику зараження вірусом ГЗН.

У змішаних осередках, як часто називають осередками сільського типу, поширення вірусу ГЗН забезпечують як орнітофільні, так і антропофільні комарі. Орнітофільні комарі представлені вищезазначеними видами, а антропофільні – *Cx. pipiens molestus*.

В антропоургічних осередках ГЗН визначальними видами у трансмісії вірусу є *Cx. pipiens molestus* [10, 12].

На четвертому етапі здійснюється узагальнений аналіз і картографування місцевості, що дозволяє отримати просторову характеристику, визначити тип і структуру осередку.

Ми використали цей методологічний підхід, що ґрунтується на екологічних зв'язках у паразитарній системі ГЗН, для оцінювання типів осередків у місцях проведення досліджень.

Нами було проаналізовано картографічні й клімато-географічні характеристики адміністративних районів з різною вертикальною зональністю, у тому числі тих, де було здійснено госпітальні та когортні дослідження. На території цих районів була велика кількість постійних водойм. Аналіз ландшафтних ха-

рактистик і локалізації водних і флористичних комплексів дозволив висунути гіпотезу існування різного типу і структури осередків ГЗН, щонайменше природних і змішаного типів.

Об'єктивним критерієм для визначення істинних антропургічних осередків було обрано середню дистанцію льоту орнітофільних комарів від зовнішніх меж населеного пункту до його центру. Встановлено, що істинних антропургічних осередків у всіх районах не було, що дозволило території населених пунктів визначити як потенційні осередки змішаного типу.

Природними осередками вважали ділянки, що не зазнали природно перетворюючої діяльності людей у структурах біотопів упродовж останніх 50 років. У Хустському районі частка природних осередків становила близько 60 % від усієї території, у В.-Березнянському районі приблизно 64 % території припадало на природні осередки; у Берегівському районі – 38 %.

Аналіз орнітологічних і ентомологічних даних показав, що у формуванні та функціонуванні осередків вагомою була низка постійно діючих чинників, достатньо стабільних, із визначеною циклічністю їх активності упродовж тривалого часу.

Перш за все, це еволюційно сформовані трансконтинентальні міграційні коридори перелітних птахів, що безпосередньо проходили над досліджуваними територіями. Підсилення епізоотологічного потенціалу відбувалося двічі на рік: у весняний переліт птахів з Африканського континенту на Північ і осінній переліт, коли птахи поверталися до Єгипту і Нігерії. Річна циклічність ГЗН і тривалість сезону ризику зараження населення визначається показниками ефективних температур. Третім важливим параметром були типи водних об'єктів та екологічні показники в межах біоценотичних комплексів.

Якщо за першою ознакою усі райони дослідження мали подібні характеристики, то сума ефективних температур у Хустському і В.-Березнянському районах була значно меншою. Характер заводнення території та ступінь антропогенного її забруднення в цих двох районах характеризувався наявністю перева-

жно проточних річок і великою кількістю ізотермічних і гіпотермічних озер і ставків, які не мали вираженого органічного забруднення внаслідок діяльності людей. На противагу тому, у Берегівському районі, де було менше заводнених територій, більшість водних об'єктів належали до гіпертермічних сильно забруднених органічними викидами зі суттєво зміненою екосистемою.

При дослідженні типу і структури осередків зазначених районів ми виявили суттєві відмінності. По-перше, це стосувалося кількісного і видового складу векторів, що було обумовлено циркуляцією переважно орнітофільних комарів у природних осередках, тоді як в осередках змішаного типу високе епідеміологічне значення мали як орнітофільні, так і антропофільні комарі. По-друге, ймовірність нападу комарів була значно вищою в осередках змішаного типу, на території яких, окрім природних, було багато штучно створених водойм та інших тимчасових водних об'єктів, як місць виплоду комарів, результатом чого була суттєво більшою щільність комарів та інший видовий склад векторів.

Інша важлива група обставин стосувалася часу ризику нападу комарів на людей у різні пори року, так й їх добової активності. Якщо в природних осередках це відповідало переважно літньо-осінньому сезону, а впродовж доби – ранішньому і вечірньому часу, то в осередках змішаного типу ймовірність нападу зберігалася протягом цілого дня і могла статися у всі пори року.

Було виявлено ряд умов, що сприяли формуванню осередків змішаного типу, з яких найвагомішим був тип ведення господарської діяльності у приватному секторі, наявність сільськогосподарських тварин і птахів, синантропних птахів, широкий спектр видів потенційних переносників вірусу ГЗН. У середньому кожне подвір'я мало до 7-10 місць потенційного виплоду комарів, жодних дезінсекційних заходів на території проживання і праці людей не проводилося впродовж багатьох років.

Таким чином, запропонований методологічний підхід дозволяє здійснювати районування територій за типом і структурою осередків, що вкрай важли-

во для визначення обсягів необхідних дезінсекційних та інших профілактичних і протиепідемічних заходів.

5.2.4 Визначення чинників ризику формування і функціонування природних осередків ГЗН

Визначення чинників ризику інфікування людей вірусом ГЗН було одним із завдань наших досліджень, що ми проводили як під час госпітального нагляду, так і популяційних дослідженнях на етапі оцінювання імунологічної структури населення до ГЗН. Анкетування задіяних у дослідження осіб дало можливість отримати різнопланову інформацію про умови проживання людей, професійний статус, умови праці та відпочинку, звички, поведінкові особливості, міграційний анамнез, тощо.

Ми провели статистичне опрацювання й аналіз епідеміологічно важливої інформації за результатами анкетування 120 респондентів із визначенням епідеміологічно значимих чинників інфікування людей вірусом ГЗН, а також з метою з'ясувати характер взаємозв'язку виявлених чинників ризику в разі їх поєднаного впливу.

За результатами титрування сироваток крові 120 осіб проведено розподіл їх на дві групи щодо інфікованості вірусом ГЗН: серонегативні (100) і серопозитивні (20).

Визначення чинників ризику проводилося серед населення сільської місцевості у В.-Берегівському районі під час здійснення когортних досліджень. Інформація, що містилася в епідеміологічних картах респондентів, була розподілена на логічні блоки.

Перша група ознак включала віковий, статевий розподіл, професію, місце роботи (навчання) респондентів. Друга група стосувалася місця проживання, де враховувалися особливості помешкання, відстань до лісу, наявність сільськогосподарських і домашніх тварин (птахів), особливостей ведення господарства. Третя група питань була щодо участі у сільськогосподарських роботах, четвер-

та – відвідування дачі (саду, городу, лісу); наступна – відпустки та відпочинку. Усі групи питань, за винятком першого, включали питання щодо наявності комарів, інших членистоногих і гризунів, покусів комарами чи іншими комахами.

Для з'ясування причинно-наслідкових зв'язків альтернативних ознак було проведено розрахунок абсолютного, відносного і додаткового ризиків. Усього було проаналізовано 55 парних ознак, для 23 із них було показано прямий вплив чинників на ймовірність інфікування людей вірусом ГЗН. Найбільш значимими виявилися 11 обставин, що наведено у табл. 5.2.4.1.

Таблиця 5.2.4.1

Показники абсолютного, відносного і додаткового ризиків зараження людей вірусом ГЗН

№№ пп	Досліджувана альтернативна ознака	Код ознаки	Показники ризику:		
			абсолютний (R_e , R_{ne})	додатковий (RD)	відносний (RR)
1	2	3	4	5	6
1	Чи бачили Ви гризунів чи їх сліди / виділення?	6.8	$R_e=0,1667$ $R_{ne}=0$	0,1667	0,1667
2	Чи зауважували Ви комарів у своєму будинку?	6.9	$R_e=0,1980$ $R_{ne}=0$	0,1980	0,1980
3	Чи пам'ятаєте Ви покуси комарами? (у помешканні)	6.10	$R_e=0,1667$ $R_{ne}=0$	0,1667	0,1667
4	Чи працювали Ви із кормом на фермі (господарстві)?	8.8	$R_e=0,2093$ $R_{ne}=0,0769$	0,1324	2,7217
5	Чи випасали Ви ВРХ або вівці у лісі?	8.9	$R_e=0,2045$ $R_{ne}=0,0704$	0,1341	2,9048

Продовження табл. 5.2.4.1

1	2	3	4	5	6
6	Чи працювали Ви на пасіці?	8.10	$R_e=0,3077$ $R_{ne}=0,0556$	0,2521	5,5341
7	Чи висаджували та збирали Ви картоплю біля лісу?	8.11	$R_e=0,1711$ $R_{ne}=0,0476$	0,1235	3,5945
8	Чи приймали Ви участь у зборі урожаю зернових культур біля лісу?	8.12	$R_e=0,3333$ $R_{ne}=0,0625$	0,2708	5,3328
9	Чи розводили Ви багаття або збирали хмиз під час роботи?	8.13	$R_e=0,2727$ $R_{ne}=0,0722$	0,2005	3,7770
10	Чи пам'ятаєте Ви наявність комарів? (при виконанні с/г робіт)	8.16	$R_e=0,1667$ $R_{ne}=0,0526$	0,1141	3,1692
11	Чи пам'ятаєте Ви покуси комарів? (при виконанні с/г робіт)	8.17	$R_e=0,1667$ $R_{ne}=0,0526$	0,1141	3,1692

Наступним кроком було проведено визначення достовірності розбіжності альтернативних показників шляхом порівняння досліджуваних ознаки у групах серопозитивних і серонегативних учасників когортних досліджень.

На підставі розрахованого ступеню свободи k (124) для нашої вибірки при ступеню достовірності 95 % ($P < 0,05$), визначили, що параметр t -критерія Стьюдента має відповідати значенню 1,979280117 і більше.

Проведений статистичний аналіз епідеміологічної бази даних із визначенням t -критерію Стьюдента засвідчив, що із низки ознак між двома порівнювальними групами осіб лише 11 із них мали достовірну різницю зі ступенем на-

дійності $p < 0,05$. Розподіл усіх аналізованих парних ознак із урахуванням значення їх t-критерію графічно зображено на рис. 5.2.4.1.

Значення коефіцієнту t

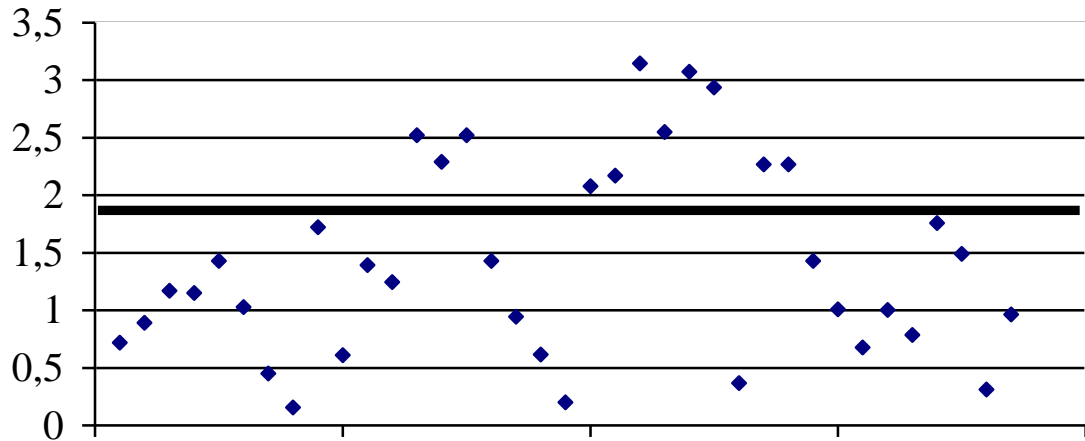


Рис. 5.2.4.1 Розподіл ознак за значенням t-критерію Стьюдента

Як видно із графічно представлених даних усього обсягу розрахунків достовірності розбіжності альтернативних ознак, більшість із них не могли бути визнані як епідеміологічно значимі для ситуації, що аналізувалася.

У табл. 5.2.4.2 наведено детальну інформацію щодо статистично значимих ознак, які нами було розцінено як чинники ризику інфікування людей вірусом ГЗН.

Таблиця 5.2.4.2

Результати визначення достовірності розбіжності альтернативних ознак та їх ранжування у групах серопозитивних і серонегативних учасників когортних досліджень

№ № пп	Досліджувана альтернативна ознака	Код ознаки	t-критерій Стьюдента	Ранжування ознак за:	
				t-критерієм Стьюдента	кодом ознак
1	2	3	4	5	6

Продовження табл. 5.2.4.2

1	2	3	4	5	6
1	Чи бачили Ви гризунів чи їх сліди / виділення?	6.8	2,521814934	3,146596359	8.10
2	Чи зауважували Ви комарів у своєму будинку?	6.9	2,291516864	3,074855124	8.12
3	Чи пам'ятаєте Ви покуси комарами? (у помешканні)	6.10	2,521814934	2,936680162	8.13
4	Чи працювали Ви із кормом на фермі (господарстві)?	8.8	2,077830704	2,268175869	8.17
5	Чи випасали Ви ВРХ або вівці у лісі?	8.9	2,170947994	2,268175869	8.16
6	Чи працювали Ви на пасіці?	8.10	3,146596359	2,54896487	8.11
7	Чи висаджували та збирали Ви картоплю біля лісу?	8.11	2,54896487	2,521814934	6.10
8	Чи приймали Ви участь у зборі урожаю зернових культур біля лісу?	8.12	3,074855124	2,521814934	6.8
9	Чи розводили Ви багаття або збирали хмиз під час роботи?	8.13	2,936680162	2,291516864	6.9
10	Чи пам'ятаєте Ви	8.16	2,268175869	2,170947994	8.9

Продовження табл. 5.2.4.2

1	2	3	4	5	6
	наявність комарів? (при виконанні с/г робіт)				
11	Чи пам'ятаєте Ви покуси комарів? (при виконанні с/г робіт)	8.17	2,268175869	2,077830704	8.8

Отримані результати дозволили стверджувати, що особи, які працювали на пасіці, приймали участь у зборі урожаю зернових культур біля лісу, збирали хмиз та / або розводили багаття у лісі, пам'ятали покуси чи / та наявність комарів при виконанні сільськогосподарських робіт, висаджували та збирали картоплю та інший урожай біля лісу, пам'ятали покуси чи / та наявність комарів у помешканні, зауважували гризунів чи їх сліди / виділення за місцем проживання, а також випасали ВРХ або вівці у лісі та працювали із кормами на фермі та господарстві, – мали високий ризик інфікування вірусом ГЗН.

На нашу думку, отримані результати можуть бути зумовлені екологічними зв'язками векторів, зокрема з оптимальними місцями виплоду і стаціями комарів, а також додатковими джерелами збудника інфекції (свійські тварини – велика та дрібна рогата худоба, гризуни). Окрім того, детальний аналіз усіх чинників ризику свідчив про існування активного природного осередку, де у подальшому, не виключено, можуть сформуватися осередки змішаного типу.

Вивчення поєднаного впливу аналізованих чинників ризику на інфікування людей вірусом ГЗН проводилося з метою з'ясувати факт потенціювання ризиків інфікування за наявності кількох ознак одночасно, а у разі позитивної відповіді – визначення домінуючої з них.

Отримані результати засвідчили, що опрацьовані нами математичні лінійні та логістичні моделі не відповідали заданому ступеню достовірності, а

їхня перевірка на існуючій базі даних вказувала на низьку чутливість та точність.

Відтак, для виявлення складних залежностей між вхідними даними й вихідними, нами застосовано моделювання процесів із використанням штучних нейронних мереж. За отриманими даними, застосування нейронних мереж дало неприйнятний (досить низький) рівень апроксимації вихідних спостережуваних даних (отримано коефіцієнт детермінації $R^2 < 0,3$).

Отже, аналіз біотичних і абіотичних чинників довкілля з урахуванням ступеню антропогенного впливу дозволяє стандартизувати підходи в оцінюванні типів осередків трансмісивних комариних інфекцій. Інформація про структуру осередків у різних районах дає можливість спрогнозувати час і території ризику інфікування населення збудниками арбовірусних трансмісивних комариних інфекцій, раціонально організувати заходи захисту від низки збудників комариних інфекцій.

Таким чином, в результаті статистичного оброблення анкетної бази учасників когортних досліджень у районі «ВБ» із застосуванням різних математичних методів, виявлено 11 епідеміологічно значимих чинників, що підвищували ризик інфікування людей вірусом ГЗН. При цьому багатофакторний аналіз заперечив поєднаний вплив аналізованих чинників ризику на інфікування людей. Це свідчило про те, що кожна з ознак була самостійною і при наявності лише однієї із них існує високий ризик зараження вірусом. Окрім цього, отримані результати засвідчили, що населений пункт В.-Березнянського району розташований у природному осередку ГЗН.

Узагальнення до розділу 5.

Оптимізація системи епідеміологічного нагляду є пріоритетним напрямком, оскільки цей вид біологічних загроз є постійним і різноплановим для нашої держави.

Запропоновані методологічні підходи оптимізації інформаційного блоку не потребують додаткових матеріальних видатків, але дозволяють уніфікувати збирання інформації, її систематизацію, опрацювання і зберігання на паперових і комп'ютерних носіях, і відповідають сучасним стандартам епідеміологічного нагляду. Розроблені та перевірені способи оптимізації польового етапу ентомологічних досліджень з використанням запропонованого нами пристрою для визначення видового і кількісного складу векторів у тривимірному просторі актуальні у разі проведення санітарно-епідеміологічної розвідки як у мирний, так і особливі періоди часу, у тому числі при веденні бойових дій.

Викладені у цьому розділі пропозиції щодо аналітичного етапу в розрізі аналізу біотичних і абіотичних чинників довкілля з урахуванням ступеню антропогенного впливу дозволяють стандартизувати підходи в оцінюванні типів осередків трансмісивних комариних інфекцій.

Інформація про структуру осередків у різних районах дає можливість спрогнозувати час і території ризику інфікування збудниками арбовірусних трансмісивних комариних інфекцій населення, розрахунок чинників ризиків дозволяє раціонально організувати заходи захисту населення від низки збудників комариних інфекцій.

Результати розділу 5 викладені у наступних друкованих роботах:

1. Виноград Н.О. Оцінювання структури і типів осередків трансмісивних комариних інфекцій з урахуванням епідемічних ризиків/ Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Профілактична медицина. – 2016. – № 1-2 (26). – С. 21-25.
2. Шуль У.А. Чинники ризику зараження людей вірусом гарячки Західного Нілу в осередках змішаного типу / У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних та неінфекційних захворювань», Львів, 12-13 травня 2016. – С. 244-246.

3. Виноград Н.О. Основні методологічні засади спостереження за ендемічними територіями з гарячки Західного Нілу / Н.О. Виноград, У.А. Шуль // Мат. науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», Київ, 12-13 жовтня 2016 р. – С. 19-20.
4. Патент № 1544/ЗУ/17, Україна, МПК А01М 5/00 G06К 9/22 Спосіб оцінювання видового і кількісного складу літаючих комах у тривимірному просторі / Н.О. Виноград., У.А. Шуль ; заявник і патентовласник ЛНМУ імені Данила Галицького. - u2016106603; заявл.20.10.2016 р.; рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель № 1544/ЗУ/17 від 19.01.2017 р.
5. Авторське право на твір. Критерії епізоото-епідеміологічного обстеження території щодо гарячки Західного Нілу / Н.О. Виноград., У.А. Шуль (Україна). – № 69089; заявл. 10.10.2016 р.; опубл. 12.12.2016 р.
6. Виноград Н.О. Методологія оцінювання ентомологічного потенціалу природних, змішаних і антропоургічних осередків щодо гарячки Західного Нілу: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Н.О. Виноград, У.А. Шуль; Укрмедпатентінформ. – Київ, 2016. – № 329. – 4 с. (Проблема «Епідеміологія та специфічна профілактика інфекційних захворювань»: рішення проблемної комісії, протокол № 4 від 08.11.2016 р.).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Трансмісивні природно осередкові захворювання у часи глобалізації та зміни клімату на планеті розглядають як загальнопланетарну проблему, яка вийшла за межі природних ареалів поширення збудників [115, 172, 198].

Прогрес у вивченні епідеміології арбовірусних захворювань, що передаються комарами, суттєво розширив знання про сутність епізоотичного та епідемічного процесів. Молекулярно-генетичні дослідження арбовірусів, у тому числі й збудника ГЗН, допомогли з'ясувати низку питань щодо їх географічного поширення, патогенезу і клінічної маніфестації захворювань у людей, еволюції патогенів і біоценотичних зв'язків у паразитарних системах [184, 229].

Відповідно до нових знань, система епідеміологічного нагляду доповнюється новими методами, підходами і технологіями, що дозволяють оперативно отримувати і оцінювати епідеміологічно важливу інформацію, удосконалювати способи аналізу і прийняття рішень щодо реальної ситуації, прогнозувати розвиток епідемічного процесу, визначати оптимальні алгоритми реагування на біологічні загрози, зумовлені арбовірусними інфекціями [104, 173].

Існуючі новітні технології автоматизованого відслідковування епідемічного процесу, включно ГІС-технології, дозволяють створити глобальні мережі спостереження за арбовірусними інфекціями, використовувати принцип упередженого блокування епідемічних ускладнень [134, 191, 223].

Враховуючи те, що клімато-географічні та флоро-фауністичні характеристики нашої держави включають високе розмаїття видів тварин та птахів, які є потенційними резервуарами комариних арбовірусів у природних осередках, а також широке розповсюдження векторів (численні види комарів родів *Culex*, *Aedes* та *Anopheles*), які приймають участь в циркуляції та передачі зазначених збудників, виникає реальна загроза погіршення епідемічної ситуації

з природно осередкових ОНІ, у тому числі й трансмісивних арбовірусних інфекцій, що передаються членистоногими порядку *Diptera* [95, 100, 105].

Наші дослідження були присвячені дослідженню сучасного стану проблеми однієї з актуальних для України арбовірусних інфекцій – ГЗН, яка ендемічна для нас від середини 70-х років минулого сторіччя [13, 25]. Метою роботи було проведення об'єктивного оцінювання маніфестного і скритого епідемічного процесу для напрацювання методологічних підходів щодо оптимізації стандартів проведення епідеміологічного нагляду за ГЗН.

Процедури і структура досліджень відповідали вимогам біоетичних норм при роботі з пацієнтами. Після отримання інформованої форми згоди особи, проводили збирання клінічних і епідеміологічних даних із використанням розроблених нами анкет. Верифікацію діагнозів здійснювали серологічним методом ІФА («ВекторНил-IgM, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ, РФ) при дослідженні парних сироваток крові хворих шляхом виявлення АТ класу IgM і IgG до вірусу ГЗН. Систематизацію і опрацювання даних здійснювали із застосуванням аналітичного прийому епідеміологічного методу.

За даними серологічних досліджень було верифіковано у 103 хворих на ГЗН, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях ЦРЛ з різноманітними проявами хвороби, що відповідали створеному нами стандарту визначення випадку ГЗН.

Використані принципи госпітального нагляду за стандартами ВООЗ, дозволили встановити активну циркуляцію вірусу ГЗН у різних ландшафтних зонах і оцінити усі райони досліджень як ендемічні. За даними наших досліджень, ІІ захворюваності населення на ГЗН у середньому в трьох районах досліджень становив 22,0 на 100 тис. населення. Хоча за літературними даними, лише у В.-Березнянському і Перечинському районах Закарпатської області було встановлено наявність природного осередку ГЗН [11, 13]. Нами вперше встановлено ендемічність з ГЗН територій Хустського і Березівського районів.

Наші дані щодо ендемічності з ГЗН збігаються з аналогічними показниками у країнах, які межують з Україною, що свідчить про розташування досліджуваної території в межах глобального європейського природного осередку ГЗН. Хоча, порівнюючи показники захворюваності, слід зазначити, що вони є відмінними від таких у країнах ЄС. У цілому, інтенсивність епідемічного процесу є нижчою від наших показників у скандинавських країнах і країнах Балтії, тоді як з країнами Середземномор'я, Румунією і Болгарією ми маємо подібні ІП захворюваності населення [93, 200].

Як і в зазначених країнах, на територіях наших досліджень в епідемічний процес було задіяно сукупне населення ендемічних районів: як міські, так сільські жителі. При цьому, в усіх трьох районах дослідження ІП захворюваності були вищими серед жителів міст, а у гірській зоні ІП серед міського населення (48,8 на 100 тис населення) був вищим від середнього показника. Різниця ІП захворюваності сільського і міського населення у гірських територіях становила 2,7 разів.

Ми отримали подібні дані щодо розподілу хворих за статевою ознакою як і дослідники в РФ [94], Ізраїлі [127], США [75, 133]. За результатами наших досліджень ІП були вищими серед осіб жіночої статі, ніж у чоловічої, й становили у середньому 24,7 проти 19,2 на 100 тис. населення, відповідно.

У віковій структурі захворілих найбільша частка припадала на пацієнтів віком 40-60 років ((43,7±1,7) %), а також молодих осіб працездатного віку від 26 до 40 років – (26,2±1,5) %. Однак, із урахуванням ІП захворюваності за віковою ознакою, найвищі показники захворюваності були серед підлітків (ІП 26,0 на 100 тис. населення) та дорослих (25,4 на 100 тис. населення). Такі результати відрізняються від даних закордонних авторів, де найвища інтенсивність епідемічного процесу ГЗН має місце серед дорослого населення та, переважно, осіб похилого віку [73, 127, 140, 242].

А ось за структурою професійно-побутових груп, отримані нами результати суттєво різнилися від аналогічних даних закордонних авторів [117,

166, 199]. Відмінності, насамперед, полягали у переважанні серед інфікованих робітників сільського господарства та лісгоспів ((30,1±1,6) %), а також непрацюючих осіб ((16,5±1,3)%), тоді як за даними американських дослідників також велику групу становили будівельники і військові [166].

Особливу увагу ми приділили вивченню клінічної маніфестації ГЗН, адже це питання досі залишалося нез'ясованим для нашої держави, тим більше, що прояви хвороби, за даними зарубіжних авторів, вкрай розмаїті [55, 71, 73].

Як засвідчили результати аналізу 103 випадків ГЗН у людей, які ми серологічно верифікували на досліджуваних територіях, клінічна картина хвороби відрізнялася від такої, що описана у РФ [34, 38], Ізраїлі [61], Румунії [200], США [192]. Основою відмінністю була значна частка серед хворих з ураженням гепатобіліарної системи і травного тракту ((25,2±4,3) %), тоді як в інших країнах ГЗН маніфестує ураженням ЦНС [74, 201]. На нашу думку, це може бути обумовлено особливостями генотипів вірусів ГЗН, але відповідь може бути лише тоді коректною, коли буде встановлено генотипи збудників, що циркулюють на наших територіях.

Особливо варто відзначити сезонність ГЗН у районах досліджень, що мала відмінність від аналогічних показників у інших дослідників. По-перше, випадки ГЗН виникали спорадично впродовж усього року. Другою ознакою було те, що сезон підйому захворюваності був відносно коротким і тривав від середини травня до кінця липня. Особливістю було те, що в жодному районі захворювання не реєструвалося у серпні. А за даними більшості авторів [70, 161, 117], в аналогічній кліматичній зоні сезон епідемічного ризику розпочинався на місяць пізніше і тривав до серпня включно. На нашу думку, така суттєва відмінність обумовлена вертикальною зональністю території, а можливо є ще інші чинники, зокрема суттєве зменшення атмосферних опадів у червні-липні місяцях, що мало місце на цих територіях у роки наших досліджень.

Нерівномірність проявів епідемічного процесу в розрізі ландшафтних зон, що було виявлено нами у гірській і рівнинній території (26,4 проти 13,4 на 100 тис., відповідно), має логічне пояснення. Адже сума ефективних температур, особливості гідрологічної мережі, як стверджують дослідники з інших країн [45, 87, 180], є визначальними чинниками у формування біоценотичних комплексів, що забезпечують циркуляцію вірусу ГЗН. А саме за цими показниками різниця була вираженою.

Після поглибленого вивчення флоро-фауністичних характеристик районів дослідження було проведено когортні дослідження для оцінювання впливу цих та інших обставин на інтенсивність скритого епідемічного процесу. Такий підхід було використано виходячи з того, що сероепідеміологічний моніторинг є обов'язковим і важливим компонентом епізоото-епідеміологічного нагляду за природно осередковими інфекціями. Факт циркуляції збудників ОНІ при обстеженні нових територій часто вперше виявляли за результатами сероепідеміологічного моніторингу населення при проведенні санітарно-епідеміологічної розвідки. У разі невідповідності лабораторної бази, як це є на сучасному етапі в Україні, або відсутності настороженості щодо ОНІ у закладах ОЗ цей підхід може бути чи не єдиним при визначенні епідемічного стану населення і території.

На етапі планування сероепідеміологічних обстежень для отримання репрезентативних даних було визначено території дослідження, проведено розрахунок необхідної кількості осіб, які мають бути залучені в дослідження, а також критерії виключення із досліджень; здійснено напрацювання форм згоди для залучених у дослідження осіб; дотримані принципи добровільності та прав людини, як передбачено Гельсінською угодою. Ми також розробили анкети відкрито-закритого типу, провели тренування медичного персоналу, яких передбачалося залучити до досліджень, щодо дотримання біотичних норм, стандартів на кожному з етапів дослідження: відбору, транспортування, зберігання, підготовки і дослідження взірців.

Нами було враховано дані багаточисельних досліджень, присвячених проблемам поширення трансмісивних збудників, де зазначалося, що рівні та швидкість проепідемічування населення визначаються багатьма обставинами, зокрема, корелюють із контагіозністю інфекційного захворювання, щільністю населення, міграційними процесами, кількістю і чисельністю організованих колективів, віковою і соціальною структурою населення, рівнем санітарної культури, поведінковими особливостями людей та низкою інших обставин [84, 169, 241, 242].

Вивчення імунного статусу здорового населення (n=372 особи) серед мешканців трьох районів виявило, що величина імунного прошарку серед сукупного населення в середньому становила $(10,2 \pm 1,6)$ %. Цей показник засвідчив, що територія належить до гіперендемичних із ГЗН. Отже, наші дані є близькими до таких у багатьох країнах Середземномор'я [93, 95, 98, 99], РФ [170], де описані великі епідемічні спалахи ГЗН. Можливо, значна кількість хворих з легким клінічним перебігом, менша частка нейроінвазивних форм хвороби в районах наших досліджень є поясненням відносно низьких показників госпіталізації у період наших досліджень. Однозначно, відсутність можливості лабораторної верифікації ГЗН є основною причиною неефективності виявлення таких хворих у закладах ОЗ.

Ми порівняли наші дані з результатами аналогічних досліджень з вивчення проепідемічування населення до вірусу ГЗН в активних природних осередках на територіях Астраханської й Волгоградської областей [14, 34], де сталися значні епідемічні ускладнення з цього захворювання. За даними досліджень Львова Д.К і співавт. (2013), Мананкова В.В і співавтор. (2011), на територіях з високими показниками імунного прошарку сукупного населення було виявлено нижчі III захворюваності. У нас прослідковувалася інша закономірність, коли у найактивнішому осередку на території В.-Березнянського району показники захворюваності й поширеності були найвищими. У той же час, у Хустському і Берегівському районах, рівні

проепідемічування населення були нижчими від III захворюваності, що могло бути логічним поясненням інтенсивності циркуляції вірусу ГЗН серед людей. Об'єктивні показники явного і прихованого епідемічного процесу в Хустському районі, куди, ймовірно, проникнення вірусу сталося пізніше, свідчать про ранню фазу становлення і формування на цій території природного осередку ГЗН. Найнижчі показники захворюваності й поширеності ГЗН на рівнинній території можливо обумовлені суттєвими відмінностями комплексу абіотичних чинників, а також організацією побуту і господарської діяльності.

Група серопозитивних людей детально була проаналізована в розрізі вікових, статевих, професійно-побутових ознак, що вкрай важливо для визначення групи підвищеного ризику зараження. При заповненні епідеміологічних карт значну увагу приділили з'ясуванню умов проживання людей, їх професійного статусу і його змін впродовж років, звичок, у тому числі хобі (полювання, рибальство), поведінкових особливостей, тощо.

Найвища частка серопозитивних осіб у В.-Березнянському районі – $(15,9 \pm 1,9)$ %, засвідчила, на нашу думку, про високу активність епізоото-епідемічного процесу в цьому, відомому від 70-х років минулого сторіччя, природному осередку. Варто взяти до уваги, що над територією району проходить один з трансконтинентальних міграційних коридорів дальніх птахів-мігрантів, що, очевидно, сприяє занесенню нових генотипів вірусу ГЗН, як це виявлено у районах високої активності епізоото-епідемічного процесу на території Астраханської області РФ [34]. Адже за таких умов відбувається інтенсивний обмін низкою трансмісивних мікроорганізмів між перелітними птахами і орнітофауною територій за участі орнітофільних комарів [24, 40, 48, 155, 175].

Найвищі показники імунного прошарку були серед пенсіонерів $((14,0 \pm 3,2)$ %), школярів – $((13,6 \pm 1,8)$ %) і різноробочих $((10,8 \pm 1,6)$ %), серед останніх більша частка були працівниками лісгоспів. Подібні дані наводять дослідники РФ [11, 25], тоді як в країнах Балтії переважають професійні групи

будівельників [140, 141, 199, 211]. Дослідники з країн Євросоюзу виявили переважання серед серопозитивних осіб значної частки тих, зараження яких пов'язане з місцями рекреації [93, 113, 124, 139].

Дані сероепідеміологічних досліджень дозволили оцінити виявлені осередки ГЗН як осередки змішаного типу, що формуються при розташуванні населених пунктів на території природних осередків ГЗН. Отже, у нас прослідковується аналогічна тенденція до країн, що межують з Україною по західному кордону, до трансформації природних осередків внаслідок антропогенного впливу [197, 198]. В осередках змішаного типу людина може піддаватись ризику нападу як антропофільних, так й орнітофільних комарів впродовж всієї доби, оскільки на території таких осередків є умови для скупчення та циркуляції векторів не тільки зранку та ввечері, але й у денний період часу завдяки штучно створеним об'єктам.

Досі не вивченими залишаються обставини, що зумовлюють вірогідність зараження людей вірусом ГЗН в осередках різного типу на теренах нашої держави, хоча ці питання інтенсивно вивчаються багатьма дослідниками [2, 7, 197, 199].

Варто зазначити, що отримання інформації про чинники ризику та їх використання під час планування і запровадження заходів протиепідемічного захисту населення суттєво підвищує ефективність останніх і є вкрай високорентабельними з огляду на можливість адресного використання матеріальних і людських ресурсів. Тому такі дослідження є вкрай важливими.

Визначення чинників ризику в інших ендемічних країнах дозволило дослідникам виявити цілу низку обставин, за яких ймовірність зараження людей є високою [27, 45, 199, 117]. При цьому враховувалися ландшафтно-географічні, кліматичні та інші умови довкілля, біотичні складові екосистем, які є епідемічно важливими при ГЗН, поведінкові характеристики людей, їх діяльність, спосіб життя і господарювання.

Епідеміологічні дослідження визначення чинників ризику проведені нами з використанням бази даних, зібраної під час здійснення когортних досліджень. Анкетування дозволило оцінити видовий склад тварин і птахів, які потенційно могли бути «прокормлювачами» для комарів, наявність стайні з домашніми тваринами, курятників, гноївок, подвірних туалетів, водозбірних об'єктів для дощівки, інших об'єктів (відра, бочки з водою), розташованих на притінених ділянках подвір'я з підвищеною вологістю. Такі об'єкти при відповідній температурі можуть бути місцями для відкладання із дозріванням особин векторів, перебування і концентрації комарів *Cx. pipiens molestus*, *Ae. albopictus*, а також *Ae. excrucians*, *Ae. punctor*, *Ae. rusticus*, *Ae. cantans*, *Ae. communis* [50, 81, 100, 187].

Аналіз епідеміологічно важливої інформації за результатами анкетування 120 респондентів дозволив нам визначити епідеміологічно значимі чинники інфікування людей вірусом ГЗН. Усього було проаналізовано 55 парних ознак, для 23 із них було показано прямий вплив чинників на ймовірність інфікування людей вірусом ГЗН, а 11 були визнані такими, що мають статистично значимий вплив зі ступенем надійності $p < 0,05$.

Високий ризик інфікування вірусом ГЗН мали особи, які працювали на пасіці, приймали участь у зборі урожаю зернових культур біля лісу, збирали хмиз та / або розводили багаття у лісі, пам'ятали покуси чи / та наявність комарів при виконанні сільськогосподарських робіт, висаджували та збирали картоплю й інший урожай біля лісу, пам'ятали покуси чи / та наявність комарів у помешканні, зауважували гризунів чи їх сліди / виділення за місцем проживання, а також випасали ВРХ або вівці у лісі та працювали з кормами на фермі та господарстві.

Отже, виявлені ризику відтворювали стиль і спосіб життя людей, що обумовлювало, в кінцевому рахунку, їх перебування у місцях нападу комарів. Саме це і зумовлювало реалізацію ризику зараження вірусом ГЗН. Подібні дані описують автори, які проводили дослідження у природних і змішаних

осередках. Ми не виявили в районах досліджень урбанізованих зон, тому наші дані суттєво різняться від американських і французьких дослідників [46, 84, 85, 121].

Отже, висока чисельність резервуарів і векторів збудників комариних арбовірусних інфекцій вимагає вивчення та проведення постійного аналізу поширеності таких інфекцій, створення необхідних умов для їх попередження, розроблення нових підходів щодо прогнозування епідемічного процесу трансмісивних захворювань із врахуванням реальних чинників ризику зараження населення.

При оцінюванні структури і типів осередків трансмісивних комариних інфекцій слід брати до уваги види птахів (осілих, перелітних, птиця на подвір'ях населених пунктів, останні як місточок орнітофільних комарів від перелітних птахів до домашніх); види і кількісні параметри векторів (комарі чи кліщі); ступінь урбанізації території (для визначення частки території з циркуляцією орнітофільних і / чи антропофільних комарів); наявність трансконтинентальних коридорів перелітних птахів; наявність річок, заплав, водойм (постійні, тимчасові (пересихаючі), штучно створені, присадибні ділянки (збір дощової води)). Оцінювання циклічності функціонування біоценозів ґрунтується на врахуванні впливу абіотичних чинників.

На жаль, реорганізація санітарно-епідеміологічної служби призвела до призупинення проведення належного епідеміологічного нагляду за комариними трансмісивними захворюваннями, включно й ГЗН, який був нормативно покладений на них раніше. На сучасному етапі в Україні відсутня автоматизована система оцінювання ризиків інфікування населення збудниками, що передаються комарами [15-17].

Ми провели аналіз можливостей моніторингу природних осередків ГЗН, що вкрай важливо як у мирний час, так і в особливі періоди часу. Військові дії, що тривають на східних теренах України, що є ендемічними з ГЗН [19, 22], вимагають організації належного захисту особового складу наших військових

контингентів від цілої низки збудників ендемічних інфекційних природно осередкових захворювань.

Ми запропонували ряд методологічних підходів уніфікації та удосконалення інформаційного й аналітичного блоків епідеміологічного нагляду за ГЗН. Розроблені нами пропозиції щодо збирання, систематизації епідеміологічно значимої інформації на паперових носіях, що можуть бути переведенні в комп'ютерну базу даних для зберігання і подальшого опрацювання. Інформація, розподілена у смислові блоки, деталізується до такого рівня, що дозволяє отримати конкретизовану відповідь про різнопланові біологічні загрози при здійсненні санітарно-епідеміологічної розвідки території щодо встановлення ендемічності території як у мирний, так і особливі періоди часу, у тому числі при веденні бойових дій.

Оптимізації польових ентомологічних досліджень у природних осередках ГЗН на етапі здійсненні санітарно-епідеміологічної розвідки було присвячене наступне наше напрацювання. Було запропоновано новий методологічний підхід оцінювання видового і кількісного складу літаючих комах у тривимірному просторі, що дозволяє оптимізувати ентомологічний нагляд шляхом визначення наявних векторів і оцінювання ентомологічного стану конкретної території. У порівнянні з існуючими методами, що ґрунтуються на використанні атрактантів, світлових і несвітлових діапазонів хвиль, які приваблюють комах до розмаїтих пристроїв-уловлювачів, переважно це стаціонарні пункти довготривалого спостереження у сезони активності комах [220], наш пристрій – екран з клейкою поверхнею, забезпечує фіксацію будь-яких літаючих комах у просторі, через який його переміщують, дозволяє у короткий час оперативно провести визначення епідеміологічно значимих комах, переносників збудників особливо небезпечних трансмісивних інфекцій, своєчасно організувати і запровадити заходи щодо захисту людей від цих біологічних загроз.

Для оптимізації аналітичного блоку епідеміологічного нагляду нами запропоновано спосіб визначення ендемічності території за комплексним оцінюванням компонентів паразитарної системи у реальних умовах довкілля з метою визначення потенційної її ендемічності за низкою індикаторних показників. Для цього було розроблено таблицю для систематизації ентомологічних, епідеміологічних даних, а також абіотичних показників, що дозволяло провести інтегральне оцінювання за бальною шкалою з визначенням ступеню епідризику ураження людей збудниками комариних інфекцій.

Методологія оцінювання ентомологічного потенціалу природних, змішаних і антропогенних осередків щодо гарячки ГЗН у процесі здійснення епідеміологічного нагляду за цією інфекцією, як наступна наша розробка для етапу проведення аналітичних досліджень, коли проведення ентомологічних досліджень практично призупинено, дозволяє володіти ситуацією і організувати належні заходи захисту населення і території. Однозначно, що такі підходи слід розглядати лише як елемент вимушеного, тимчасового зменшення обсягів ентомологічних досліджень. Стандартні обсяги і методи ентомологічного моніторингу, що рекомендує ВООЗ, є вкрай дороговартісними [220-222].

Запропоноване нами удосконалення методології визначення типу осередків ГЗН з урахуванням багатовекторності поширення вірусу ГЗН і співіснування двох і більше видів (родів) популяцій переносників в таких осередках ґрунтується на екологічних зв'язках у паразитарній системі ГЗН. Об'єктивними критеріями для визначення типу осередків обрано видовий склад векторів і середню дистанцію льоту орнітофільних чи / і антропофільних комарів від зовнішніх меж до місця перебування людей (населений пункт, польове розташування військ, тощо). Дотримання алгоритму оцінювання забезпечує уніфікацію проведення таких досліджень.

Особливу увагу ми приділили напрацюванню методичних підходів для визначення чинників ризику інфікування людей вірусом ГЗН на ендемічних

територіях. Використання принципу оцінювання причинно-наслідкових зв'язків альтернативних ознак дозволило виявити 11 епідеміологічно значимих обставин, що були статистично достовірно визначені як чинники ризику. Уперше в нашій державі було встановлено, що чинники ризику інфікування людей вірусом ГЗН зумовлені екологічними зв'язками векторів з оптимальними місцями виплоду і стаціями комарів, а також наявністю додаткових джерел збудника інфекції (свійські тварини – велика та дрібна рогата худоба, гризуни). Також, за результатами багатofакторного аналізу, було підтверджено відсутність поєднаного впливу аналізованих чинників ризику на інфікування людей. Це свідчило про те, що кожна з ознак є самостійною і при наявності лише однієї з них є високий ризик зараження людей вірусом.

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження дозволило оцінити прояви епідемічного процесу ГЗН і з'ясувати особливості та закономірності його розвитку на територіях досліджень, запропонувати нові методичні підходи в організації та проведенні епідеміологічного нагляду з оптимізацією інформаційного й аналітичного блоків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання – вивчення особливостей епідеміологічного процесу актуального для України арбовірусного захворювання – гарячки Західного Нілу, для оптимізації інформаційного й аналітичного блоків системи епідеміологічного нагляду на етапах визначення ендемічності території, моніторингу епізоото-епідемічного процесу і оцінювання чинників ризику зараження людей збудником цього захворювання.

1. Визначено, що усі території дослідження були ендемічними з ГЗН, про що засвідчило виявлення 103 ($(12,6 \pm 1,2)$ %) хворих на це інфекційне захворювання серед госпіталізованих пацієнтів інфекційних відділень ЦРЛ трьох адміністративних районів, розташованих у гірській і рівнинній ландшафтних зонах. За інтенсивними показниками захворюваності на ГЗН В.-Березнянський район був гіперендемічним (ІП 43,6 на 100 тис. населення), Хустський район характеризувався середнім рівнем ендемічності (ІП 22,7), а Берегівський район – помірним рівнем ендемічності (ІП 13,4) з ГЗН.

2. Вивчення імунного прошарку сукупного населення сільської місцевості до вірусу ГЗН шляхом проведення когортних сероепідеміологічних досліджень підтвердило ендемічність територій з ГЗН, де частка серопозитивних осіб коливалися від $(15,9 \pm 3,3)$ % у В.-Березнянському районі до $(8,7 \pm 3,2)$ % у Берегівському і $(5,8 \pm 2,1)$ % у Хустському районах. Висока частка серопозитивних осіб – у середньому $(10,2 \pm 1,6)$ %, серед 372 обстежених осіб, стало підтвердженням активності прихованого епідемічного процесу і об'єктивним показником інтенсивної циркуляції вірусу ГЗН серед населення обстежених територій.

3. Порівняльний аналіз з урахуванням ландшафтно-географічних характеристик місць проживання захворілих на ГЗН встановив, що середній ІП захворюваності населення гірських районів у 2 рази перевищував

аналогічний показник у рівнинній території: 26,4 проти 13,4 на 100 тис. населення. Як у гірських, так і у рівнинній територіях серед захворілих людей переважали жителі міст (ІП 48,8 і 17,9 на 100 тис. населення, відповідно). На підставі аналізу клініко-епідеміологічних даних хворих і серопозитивних до ГЗН осіб виявлено, що найвища частка серед них припадала на групи дорослого населення віком 41-60 ((43,7±3,6) %) і 26-40 ((26,2±2,2) %) років. Найбільш ураженими віковими групами були підлітки (ІП 26,0 на 100 тис. населення) і дорослі (25,4 на 100 тис. населення). В епідемічний процес більше були задіяні особи жіночої статі, ніж чоловічої (ІП 24,7 проти 19,2 на 100 тис. населення). Серед професійно-побутових груп найвищі показники інфікованості мали пенсіонери ((14,0±3,2) %), школярі ((13,6±1,8) %) і різноробочі ((10,8±1,6) %). Захворювання реєструвалися впродовж року за винятком серпня, зі сезонним підйомом у травні-липні.

4. Аналіз епідеміологічної бази даних 120 респондентів, задіяних у когортні дослідження, дозволив визначити 11 чинників ризику, що мали прямий статистично достовірний вплив на ймовірність зараження вірусом ГЗН населення ендемічної території ($p < 0,05$).

5. Визначення поєднаного впливу епідеміологічного важливих чинників ризику інфікування вірусом ГЗН населення регіону з використанням багатофакторного лінійного регресійного аналізу, логістичної регресії, дискримінантного аналізу, нейронних мереж засвідчило однотипність отриманих результатів, що вказує на доцільність використання лише одного з них. У випадку ГЗН, не виявлено поєднаного впливу встановлених чинників ризику, що свідчить про відсутність потенціювання ризику інфікування за наявності кількох ознак одночасно.

6. З метою оптимізації здійснення епідеміологічного нагляду запропоновано нові методологічні підходи для оптимізації інформаційного і аналітичного його блоків у розрізі існуючих алгоритмів епіднагляду за ГЗН. В інформаційному блоці уніфіковано збирання і систематизацію

епідеміологічно вагомої інформації щодо трансмісивних комариних інфекцій, оптимізовано польові ентомологічні дослідження на етапі здійснення санітарно-епідеміологічної розвідки шляхом удосконалення оцінювання видового і кількісного складу літаючих комах у тривимірному просторі та визначення ентомологічного потенціалу природних, змішаних і антропоургічних осередків. Оптимізацію аналітичного блоку забезпечили нові підходи у визначенні ендемічності території за критеріями епізоото-епідеміологічного обстеження території, а також удосконалення методологічних підходів у визначенні типів осередків з використанням картографічного методу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андерсон Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль / Р. Андерсон, Р. Мэй. – М.: Научный мир, 2004. – 784 с.
2. Алыпova И.И. Риск заражения иксодовыми клещевыми боррелиозами и формирования хронических форм заболевания у населения Пермской области: автореф. канд. дисс. / И.И. Алыпova. – Пермь, 2002.
3. Біостатистика / За загальною редакцією В.Ф. Москаленка. – К: Книга плюс, 2009. – 184 с.
4. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с. – ISBN 978-5-9912-0326-5.
5. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. – М.: Питер, 2003. – 688 с.
6. Виноград Н. О. Арбовірусні інфекції Північно-Західного Причорномор'я / Н.О. Виноград, О.О. Юрченко, Д.О. Дубіна // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3. – С. 5-9.
7. Виноград Н.О. Принципи і види епідагляду за особливо-небезпечними інфекціями із врахуванням національних пріоритетів України / Н.О. Виноград // Матеріали наради-семінару «Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки», м. Сімферополь (23-25 вересня). – Сімферополь, 2008. – С. 19-21.
8. Виноград Н.О. Спеціальна епідеміологія: навч. посібник / Н.О. Виноград, З.П. Василишин, Л.П. Козак. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – С. 9-23.
9. Виноград Н.А. Эпидемиологические аспекты природно-очаговых зооантропонозов на Западе Украины / Н.А. Виноград, Л.П. Козак, З.П. Василишин // Материалы Второго конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, г. Астана (12–14 сентября // Журнал инфектологии. – 2012. – Т.4, № 3 (приложение). – С. 33.

10. Виноградова Е.Б. Городские комары, или «Дети подземелья» / Е.Б. Виноградова. – М.: СПб. – 2004. – 96 с.
11. Генетический анализ вирусов Западного Нила, выделенных на юге Русской равнины / Прилипов А.Г., Самохвалов Е.И., Львов Д.К. [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 8-12.
12. Епідеміологічне значення кровосисних комарів у розповсюдженні збудників арбовірусних інфекцій на урбанізованих територіях Півдня України / З.І. Могілевська, Л.Я. Могілевський, О.О. Юрченко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 22-25.
13. Изоляция вируса Западного Нила в южной Украине / Виноград И.А., Белецкая Г.В., Чумаченко С.С. [и др.] // Вопр. вирус. – 1982. – №5. – 55-57 с.
14. Изучение динамики эпидемического процесса лихорадки Западного Нила за период 2000-2009 гг. на территории Волгоградской области / В.В. Мананков, В.В. Алексеев, В.П. Смелянский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 45-49.
15. Использование географических информационных технологий в эпидемиологической диагностике особо опасных инфекций / Кирьякова Л.С., Хайтова А.Б., Коваленко И.С. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2004. – Вып. 87. – С. 24-27.
16. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: В 10 кн. / К.: Вища школа, 2003. – Кн. 5: Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: Навч. посібник / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов – 350 с.
17. Кобылкин Д.В. Разработка автоматизированной информационно-вычислительной системы эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями для соединения в военное время: автореф. докт. дисс. / Д.В. Кобылкин. – СПб., 2002.

18. Кровосисні членистоногі – переносники збудників трансмісивних інфекцій / Стегній Б.Т., Машкей А.М., Євтушенко А.В. [та ін.] // Ветеринарна медицина. – 2012. – Вип. 96. – С. 198-199.
19. Лихоманка Західного Нілу / В.М. Козько, А.В. Бондаренко, О.І. Могилинець, О.Є. Бондар // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 129-133.
20. Лемешко Б.Ю. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч. I. Параметрические критерии / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, А.А. Горбунова // Измерительная техника. – 2010. – № 3. – С. 10-16.
21. Лемешко Б.Ю. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч. II. Непараметрические критерии / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, А.А. Горбунова // Измерительная техника. – 2010. – № 5. – С. 11-18.
22. Лихорадка Западного Нила – новое заболевание в Донецкой области / О.М. Домашенко [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3-4 (03). – С. 10-12.
23. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила / Д.К. Львов // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 2. – С. 4-7.
24. Львов Д.К. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекций (эколого-географические связи птиц с возбудителями инфекций) / Д.К. Львов, В.Д. Ильичев. – М.: Наука, 1979. – 271 с.
25. Львов Д.К. Флавивирусы (Flaviviridae) / Львов Д.К., Дерябин П.Г. // В кн.: Медицинская вирусология: руководство. – М., 2008. – С.228-235.
26. Мазус А.И. ВИЧ-инфекция: определение факторов риска и совершенствование первичного уровня профилактических мероприятий: автореф. канд. дисс. / А.И. Мазус. – М., 2002.
27. Мелюх С.А. Комплексная оценка территорий по степени благополучия / С.А. Мелюх, Н.Л. Карпов, Н.А. Солоненко // ЗНиСО, 2004. – № 3 (120). – С. 24-27.

28. Маркович І.Г. Аналіз епідемічної ситуації щодо зооантропонозів в Україні за 2011–2012 роки / І.Г. Маркович, О.Й. Гриневиц // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 2 (26). – С. 125-129.
29. ММСП 2005 / ВООЗ, 2005. – <http://www.who.int/ru> (The IHR 2005 / WHO, 2005. - <http://www.who.int/ru>).
30. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: Методология и технологии современного анализа данных / Под редакцией В.П. Боровикова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Горячая линия – Телеком, 2008. – 288 с. – ISBN 978-5-9912-0015-8.
31. Новый вариант вируса Западного Нила и его потенциальное эпизоотическое и эпидемиологическое значение / Шопенская Т.А., Федорова М.В., Карань Л.С. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 5. – С. 38-44.
32. Пахомов О.Є. Еколого-біологічні особливості існування *Aedes vexans* (Diptera, Culicidae) в умовах заплавних дібров степового Придніпров'я / О.Є. Пахомов, В. В. Горбань, Н. В. Воронова. – Дніпропетровськ : ДНУ, 2005. – 203 с.
33. Посібник із соціальної медицини та організації охорони здоров'я / за ред. Ю.В. Вороненка. – Київ: Здоров'я, 2002. – 359 с.
34. Покровський В.И. Сравнительная характеристика трансмиссивных лихорадок на территории Астраханской области (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / В.И. Покровський, С.В. Углева, С.В. Шабалина // Терапевтической архив. – 2011. – № 11. – С. 55-59.
35. Прилипов А.Г. Генетическая характеристика штаммов вируса Западного Нила: дисс. на соискание ученой степени доктора биол. наук: 03.01.03 "Молекулярная биология", 03.02.02 – "Вирусология" / А.Г. Прилипов. Москва, 2015.
36. Прудкина Н.С. Кровососущие двукрылые насекомые: учебное пособие / Н.С. Прудкина. – Харьков: Коллегиум, 2011. – 296 с.

37. Роль комаров комплекса *Culex pipiens* в сохранении вируса лихорадки Западного Нила в урбанизированных биоценозах Саратова / Поршаков А.М., Яковлев С.А., Захаров К.С. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Вып. 2. – С. 66-68.
38. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2013. – С. 228-235.
39. Русев И.Т. Эколого-фаунистические предпосылки циркуляции арбовирусов в Северо-Западном Причерноморье / И.Т. Русев, В.Н. Закусило, В.Д. Винник // Вісник Дніпропетровського університету. – 2011. – Вып. 2 (2). – С. 95–109.
40. Сиденко Б.Ф. Циркуляция вируса Западного Нила среди птиц Украинского Причерноморья / Б.Ф. Сиденко, А.Л. Думина, В.С. Грекова // Экология вирусов. Москва, 1973. – Вып I. – С.164-169.
41. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
42. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии / Б.Л. Черкасский // М.: Практическая медицина, 2007. – 480 с.
43. Юрченко О. О. Трансмисивні вірусні інфекції Північно-Західного Причорномор'я : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук.: спец. 03.00.06 "Вірусологія" / Юрченко О. О. – Київ, 2013. – 24 с.
44. AABV. West Nile Virus Biovigilance Network. – 2016. Available: <http://www.aabb.org/research/hemovigilance/Pages/wnv.aspx>
45. A continental risk assessment of West Nile virus under climate change / Harrigan R.J., Thomassen H.A., Buermann W., Smith T.B. // Glob. Chang. Biol. – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 2417-2425. Available: 10.1111/gcb.12534
46. Analytic biosurveillance methods for resource-limited settings / Burkom H., Elbert Y., Guven E., Coberly J.// Johns Hopkins APL Tech. Dig. – 2014. – Vol. 32. – P. 667-678.

47. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda / Smithburn K.C., Hughes T.P., Burke A.W., Paul J.H. // *American J. Tropical Medicine*. – 1940. – Vol. 20, № 4. – P. 471-492.
48. Arboviruses in birds captured in Slovakia / Ernek E., Kozuch O., Nosek J. [et al.] // *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* –1977. – Vol. 21 (3). – P. 35-39.
49. Arbovirus infection in humans in NSW: seroprevalence and pathogenicity of certain Australian bunyaviruses / C.R. Boughton, R.A. Hawkes, H.M. Naim // *Aust. N. Z. J. Med.* – 1990. – Vol. 20. – P. 51–55. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb00371.x>
50. Arbovirus prevalence in mosquitoes, Kenya / Beaud A., La D., Sutherland L.J., Muiruri S. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 233-241. Available: [10.3201/eid1702.091666](http://dx.doi.org/10.3201/eid1702.091666)
51. Zohrabian A. Cost-effectiveness of West Nile Virus Vaccination / A. Zohrabian, E.B. Hayet, L.R. Petersent // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, №3. Available: <http://www.eid.com>
52. Arnold C. West Nile virus bites back / C. Arnold // *Lancet*. – 2012. – № 11(12). – P. 1023–1024. Available: <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/.pdf>
53. Assessment of arbovirus surveillance 13 years after introduction of West Nile virus, United States / Hadler J.L., Patel D., Nasci R.S. [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1159–66. Available: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2107.140858>
54. Associations between West Nile virus infection and symptoms reported by blood donors identified through nucleic acid test screening / Custer B., Kamel H., Kiely N.E. [et al.] // *Transfusion* – 2009. – Vol. 49. – P. 278–288. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01952.x>
55. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis / Glaser C.A., Honarmand S., Anderson L.J. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1565-1577. Available: <http://dx.doi.org/10.1086/509330>

56. Biological Warfare Plan in the 17th Century – the Siege of Candia, 1648–1669 / Thalassinou El., Tsiamis C., Poulakou-Rebelakou E. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 12. – Available: [10.3201/eid2112.130822](https://doi.org/10.3201/eid2112.130822)
57. Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile virus, Lyme disease, Influenza A and Enteropathogens / Reed K.D., Meece J.K., Henkel J.S., Shukla S.K. // *Clinical Medicine & Research.* – 2003. – Vol. 1. – P. 5–12.
58. Brandler S. Vaccines in development against West Nile Virus / S. Brandler, F. Tangy // *Viruses.* – 2013. – Vol. 5, № 10. – P. 2384–2409.
59. Brownson R.C. *Applied Epidemiology* / R.C. Brownson, D.B. Petitti. – Oxford University Press, 1998. – 396 p.
60. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium / Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 1114–1128. Available: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit458>
61. Case report: West-Nile virus infection in two Dutch travelers returning from Israel / Aboutaleb N., Beersma M.F., Wunderink H.F. [et al.] // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol. 15, № 34. – P. 196. Available: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19649>
62. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus and other arboviral diseases – United States, 2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2013. – № 62. – P. 513–517.
63. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus. Final annual maps and data for 1999–2014 [cited 2016 Feb. 24]. Available: <http://www.cdc.gov/westnile/statsMaps/finalMapsData/index.html>
64. Characterization of West Nile virus (WNV) isolates from Assam, India: insights into the circulating WNV in northeastern India / Chowdhury P., Khan S.A., Dutta P. [et al.] // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 39–47. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2013.10.006>

65. Chikungunya: a re-emerging virus / Burt F.J., Rolph M.S., Rulli N.E. [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 39 (9816). – P. 662-671.
66. Chikungunya // Pan American Health Organization. PAHO website. Accessed April 14, 2016. Available: www.paho.org/hq/index.php?itemid=40931
67. Chikungunya Fever in traveler from Angola to Japan, 2016 / Takaya S., Kutsuna S., Nakayama E. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 156-158.
68. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey / G. Rezza [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 82. – P. 508–511. Available: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0322>
69. Climate change projections of West Nile virus infections in Europe: implications for blood safety practices / J.C. Semenza, A. Tran, L. Espinosa [et al.] // *Environ. Health*. – 2016. – Vol. 15. – P. 28. Available: [10.1186/s12940-016-0105-4](https://doi.org/10.1186/s12940-016-0105-4)
70. Climate change and West Nile virus in a highly endemic region of North America / Chen C.C., Jenkins E., Epp T. [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 3052-3071.
71. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. / Chowers M.Y., Lang R., Nassar F. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – № 7(4). – P. 675.
72. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis / van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1849-1859. Available: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
73. Clinical features of West Nile virus epidemic in Dallas, Texas, 2012 / Racska L., Gander R., Chung W. [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 132–136.
74. Completeness of West Nile virus testing in patients with meningitis and encephalitis during an outbreak in Arizona, USA / Weber I.B., Lindsey N.P., Bunko-Patterson A.M [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – Vol. 140. – P.1632–1636. Available: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268811002494>

75. Comparison of enzootic risk measures for predicting West Nile disease, Los Angeles, California, USA, 2004–2010 / Kwan J.L., Park B.K., Carpenter T.E. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 1298-1306.
76. Correlation of West Nile Virus Incidence in Donated Blood with West Nile Neuroinvasive Disease Rates, United States, 2010–2012 / Betsem E., Kaidarova Z., Stramer S.L. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 212-219.
77. Cost-effectiveness of increasing access to contraception during the Zika Virus outbreak, Puerto Rico, 2016 / R. Li, K.B. Simmons, J. Bertolli [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 74-82.
78. CSF findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis / Tyler K.L., Pape J., Goody R.J. [et al.] // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – P. 361-365. Available: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000195890.70898.1f>
79. Cunha B.A. West Nile encephalitis presenting with severe persistent chills mimicking malaria / B.A. Cunha, J.E. Hage // *J. Vector Borne Dis.* – 2011. – № 48 (4). – P. 249–250.
80. Deichmeister J.M. Abundance of West Nile Virus mosquito vectors in relation to climate and landscape variables / J.M. Deichmeister, A. Telang // *J. Vector Ecol.* – 2011. – Vol. 36. – P. 75–85. Available: 10.1111/j.1948-7134.2011.00143.x PMID:21635644
81. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the Area of Sochi, Russia / Ludmila A. Ganushkina, Ivan V. Patraman, Giovanni Rezza [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* – 2016. – Vol. 16 (№ 1). – P 58-60.
82. Detection of West Nile virus lineage 2 in *Culex* mosquitoes, Greece, 2012 / Papa A., Papadopoulou E., Gavana E. [et al.] // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 682–684. Available: 10.1089/vbz.2012.1212
83. Detection of West Nile virus RNA from the louse fly *Icosta americana* (Diptera: Hippoboscidae) / Farajollahi A., Crans V.J., Nickerson D. [et al.] // *J. Am. Mosq. Control Assoc.* – 2005. – Vol. 21 (4). – P. 474–6.

84. Determinants and drivers of infectious disease threat events in Europe / Semenza J.C., Lindgren E., Balkanyi L. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 581-589.
85. Domanovic D. How to define an area where transmission of arthropod-borne disease is occurring? / D. Domanovic, J. Giesecke // *Eurosurveillance.* – 2012. – Vol. 17, № 20.
86. Dry weather induces outbreaks of Human West Nile Virus Infections / Wang G., Minnis R.B., Belant J.L., Wax C.L. // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 38. Available: 10.1186/1471-2334-10-38 PMID: 20181272
87. Effects of temperature on emergence and seasonality of West Nile Virus in California / Hartley D.M., Barker C.M., Le Menach A. [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2012. – Vol. 86. – P.884–894. Available: 10.4269/ajtmh.2012.11-0342
88. Emig M. Severe West Nile virus disease in healthy adults / M. Emig, D.J. Apple // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38. – P. 289–292. Available: <http://dx.doi.org/10.1086/380458>
89. Enhanced surveillance for detection and management of infectious diseases: regional collaboration in the Middle East / Leventhal A., Ramlawi A., Belbiesi A. [et al.] // *Emerg. Health Threats J.* – 2013. – Vol. 6. Available: 10.3402/ehth.v6i0.19950
90. Enhancing time-series detection algorithms for automated biosurveillance / Tokars J.I., Burkom H., Xing J. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 533-539.
91. Epidemic / epizootic West Nile virus in the United States: Revised Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control. 3rd Revision. – Ford Collins, Colorado, 2003. Available: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/publications.htm>
92. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey / Mostashari F., Bunning M.L., Kitsutani P.T. [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 261–264. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05480-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05480-0)

93. Epidemiology of West Nile in Europe and the Mediterranean Basin / P. Calistri, A. Giovannini, Z. Hubalek [et al.] // *The Open Virology Journal*. – 2010. – Vol. 4. – P. 29-37.
94. Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito (Diptera: Culicidae) bionomics / Platonov A.E., Fedorova M.V., Karan L.S. [et al.] // *Parasitol. Res.* –2008. – Vol. 103 (1). – P. 45-53.
95. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile Virus disease / E.B. Hayes, N. Komar, R. S. Nasci [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 1167-1173.
96. Estimated cumulative incidence of West Nile virus infection in US adults, 1999-2010 / Petersen L.R., Carson P.J., Biggerstaff B.J. [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2013. – Vol. 141. – P. 591–595. Available: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268812001070>
97. Evaluations of commercial West Nile virus immunoglobulin G (IgG) and IgM enzyme immunoassays show the value of continuous validation / Malan A.K., Martins T.B., Hill H.R., Litwin C.M. // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 727–733. Available: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.2.727-733.2004>
98. Evaluation of multivariate syndromic surveillance system for West Nile Virus / Faverjon C., Gunnar Andersson M., Decors A. [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. –2016. – Vol. 16(№ 6). – P. 382-390.
99. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection / Barzon L., Pacenti M., Franchin E. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – № 208. – P.1086–1092. Available: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit290>
100. Expanding geographical distribution of the mosquito, *Culex pipiens*, in Canada under climate change / Hongoh V., Berrang-Ford L., Scott M.E., Lindsay L.R. // *Applied Geography*. – 2012. – Vol. 33. – P. 53–62.
101. Extension of flavivirus protein C differentially affects early RNA synthesis and growth mammalian and arthropod host cells. / S. Schrauf, C.W. Mandl, L. Bell-Sakyi, T. Skern // *J. Virology*. – 2009. – Vol. 83, № 21. – P. 11201-11210.

102. Fatal Case of West Nile Neuroinvasive Disease in Bulgaria / M. Baymakova, I. Trifonova, E. Panayotova [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 12. Available: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/12/15-1968_article
103. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010 / Papa A., Bakonyi T., Xanthopoulou K. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – V.17, № 5. – P. 920-922.
104. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary / Rezaeian M., Dunn G., Leger St S., Appleby L. // *J. of Epidemiology and Community Health.* – Vol. 61, № 2. Available: <http://jech.bmj.com/content/61/2/98.short>
105. Global burden of disease (GBD) // Institute for Health Metrics and Evaluation. – Accessed April 14, 2016. Available: www.healthdata.org/gbd.
106. Gostin L.O. The global health security agenda in an age of biosecurity / L.O. Gostin, A. Phelan // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312, № 1. – P. 27-28.
107. Guillain-Barré Syndrome and Healthcare needs during Zika Virus transmission, Puerto Rico, 2016 / E. Dirlikov, K. Kniss, C. Major [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 134-136.
108. Gregg M.B. *Field Epidemiology.* – Oxford university press, 2002. – 451 p.
109. High Incidence of Chikungunya Virus and frequency of viremic blood donations during epidemic, Puerto Rico, USA, 2014 / G. Simmons, V. Brès, K. Lu [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 1221-1228.
110. Highly Divergent Dengue Virus Type 2 in Traveler Returning from Borneo to Australia / L. Wenjun, P. Pickering, S. Duchene [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 2209-2211. DOI: 10.3201/eid2212.160813
111. <http://www.vector-best.ru>
112. Handique S.K. Viral infections of the central nervous system / S.K. Handique // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2011. – № 21. – P. 777–794.

113. Hubalek Z. West Nile fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe / Z. Hubalek, J. Halouzka // *Emerg. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 5 (5). – P. 643–650.
114. Hubalek Z. Mosquito (*Diptera: Culicidae*) surveillance for arboviruses in an area endemic for West Nile (Lineage Rabensburg) and Tahyna viruses in Central Europe / Z. Hubalek., I. Rudolf, T. Bakonyi // *J. Med. Entomol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 466–72.
115. Interdisciplinary approaches to understanding disease emergence: the past, present, and future drivers of Nipah virus emergence / P. Daszak, C. Zambrana-Torrel, T.L. Bogich [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013.– Vol. 110 (Suppl 1). – P. 3681–3688. Available: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1201243109>.
116. Identification of climatic factors affecting the Epidemiology of human West Nile Virus infections in Northern Greece / Stilianakis N.I., Syrri V., Petros T., [et al.] // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 17. Available: [10.1371/journal.pone.0161510](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161510)
117. Identifying West Nile virus risk areas: the dynamic continuous-area space–time system / C.N. Theophilides, S.C. Ahearn, S. Grady [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – 157. – P. 843–854.
118. Joaquim Sá / *Applied Statistics Using Spss, Statistica, Matlab and R.* // Sá Joaquim. – Berlin: Springer, 2007. – ISBN 3540719717.
119. Johnson B.J. Drought-induced amplification of local and regional West Nile virus infection rates in New Jersey / B.J. Johnson, M.V. Sukhdeo // *J. Med. Entomol.* – 2013. – Vol. – 50. – P. 195–204.
120. Jost H. Isolation and phylogenetic analysis of viruses from mosquitoes in Germany / H. Jost // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1900–1903. Available: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00037-10>
121. Kilpatrick A.M. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases / A.M. Kilpatrick, S.E. Randolph // *Lancet.* – 2012. – № 380. – P. 1946–1955. Available: [10.1016/S0140-6736\(12\)61151-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61151-9)

122. Krieger N. Place, Space, and Health: GIS and Epidemiology / N. Krieger // *Epidemiology*. – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 384-385. Available: 10.1097/01.ede.0000071473.69307.8a
123. Lashley F.R. Emerging infectious diseases: vulnerabilities, contributing factors and approaches / F.R. Lashley // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2004. – Vol. 2 (2). – P. 299-316.
124. Lineage 1 and 2 strains of encephalitis West Nile virus, central Europe / Bakonyi T., Ivanics E., Erdelyi K. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – № 12. – P. 618–623.
125. Malaria. Overview of diagnostic testing // World Health Organization. – 2016. Available: <http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/overview/en/>
126. Mann B.R. Continued evolution of West Nile Virus, Houston Texas, USA 2002–2012 / B.R. Mann, A.R. McMullen, D.M. Swetnam // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1418–1426.
127. Marberg K. The natural history of West Nile Fever. Clinical observations during an epidemic in Israel / K. Marberg, N. Goldblum, W. Jasinska-Klingberg // *Am J Hyg.* – 1956. – № 64 (3). – P. 259-269.
128. Meningitis associated with simultaneous infection by multiple Dengue Virus serotypes in Children, Brazil / P. E. Silva Marinho, D. B.de Oliveira, T. M. Sanchez Candiani Illescas [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 115-118.
129. Meteorological condition associated with increased incidence of West Nile Virus disease in the United States / Hahn M.B., Monaghan A.J., Hayden M.H [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – Vol. 92. – P. 1013–1022.
130. Mörner F. Reducing and eliminating the use of persistent organic pesticides: guidance on alternative strategies for sustainable pest and vector management / F. Mörner, R. Bos, M. Fredrix // *Interorganization Programme for the Sound Management of Chemicals*. – Geneva, 2002. Available: <http://www.chem.unep.ch/pops/pdf/redelipops/redelipops.pdf>. Accessed April 2008.

131. Neuroinvasive arboviral disease in the United States: 2003 to 2012 / Gaensbauer J.T., Lindsey N.P., Messacar K. [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134. – P. 642–650. Available: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0498>
132. NIH-Funded Vaccine for West Nile Virus Enters Human Clinical Trials, 2016. Available: www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/WNVtrials.aspx
133. Nolan M.S. West Nile virus infection among humans, Texas, USA, 2002–2011. / M. S. Nolan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 137–139. Available: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1901.121135>
134. Nykiforuk C.J. Geographic Information Systems (GIS) for Health Promotion and Public Health: A Review / C.J. Nykiforuk, L.M. Flaman // *Health Promotion Practice*. – 2011. – Vol. 12, № 1.
135. Ongoing outbreak of West Nile virus infections in humans in Greece, July – August 2010 / Papa A., Danis K., Baka A. [et al.] // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol. 15, № 34. – P. 196. Available: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19644>
136. Orton S.L. Self-reported symptoms associated with West Nile virus infection in RNA-positive blood donors / S.L. Orton, S.L. Stramer, R.Y. Dodd // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46. – P. 272–277. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00710.x>
137. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012 / Popović N., Milosevic B., Urosevic A. [et al.] // *Euro Surveill.* – 2013. – № 18. – P. 206–213. Available: dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.43.20613
138. Patel H. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review / H. Patel, B. Sander, M.P. Nelder // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 951–959. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00134-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00134-6)
139. Paz S. Environmental Drivers of West Nile Fever epidemiology in Europe and Western Asia – A review / S. Paz, J.C. Semenza // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. 3543–3562. Available: [10.3390/ijerph10083543](http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10083543)

140. Petersen L.R. West Nile virus: review of the literature / L.R. Petersen, A.C. Brault, R.S. Nasci // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 3. – P. 308-315.
141. Peterson L.R. West Nile virus: a primer for the clinician / L.R. Peterson, A.A. Martin // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137. – P. 173-179.
142. Permissive summer temperatures of the 2010 European West Nile fever upsurge / S. Paz, D. Malkinson, M.S. Green [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. 563-598. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056398>.
143. Persistence of detectable immunoglobulin M antibodies up to 8 years after infection with West Nile virus / Murray K.O., Garcia M.N., Yan C., Gorchakov R. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2013. – Vol. 89. – P. 996-1000. Available: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0232>
144. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases / Roehrig J.T., Nash D., Maldin B. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 376-379. Available: <http://dx.doi.org/10.3201/eid0903.020531>
145. Persistence of West Nile virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease / Kapoor H., Signs K., Somsel P. [et al.] // J. Clin. Virol. – 2004. – Vol. 31. – P. 289–291. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2004.05.017>
146. Persistent Zika Virus detection in semen in a traveler returning to the United Kingdom from Brazil, 2016 / K. M. Gaskell, C. Houlihan, E. Nastouli, A. M. Checkley // Emerg. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 137-139.
147. Phylogenetic analysis of west Nile virus isolates, Italy, 2008-2009 / Rossini G., Carletti F., Bordi L. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – V.17, № 5. – P. 903-906.
148. Phylogenetic characterization of Central / Southern Europe lineage 2 West Nile virus: analysis of human outbreaks in Italy and Greece, 2013–2014 / Barzon L., Papa A., Lavezzo E. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2015. – № 21. – P. 1122-1132.

149. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas / May F.J., Davis C.T., Tesh R.B., Barrett A.T. // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, №6. – P. 2964-2974.
150. Plourde A.R. A Literature Review of Zika Virus / A.R. Plourde, E.M. Bloch // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 1185-1192.
151. Population seroprevalence study after a West Nile Virus Lineage 2 Epidemic, Greece, 2010 / Georgia A., Ladbury F., Gavana M. [et al.] // *PubMed.* – 2013. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080432>
152. Prevalence of chronic kidney disease and progression of disease over time among patients enrolled in the Houston West Nile virus cohort / Nolan M.S., Podoll A.S., Hause A.M. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040374>
153. Prolonged detection of Zika Virus in vaginal secretions and whole blood / K.O. Murray, R. Gorchakov, A R. Carlson [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 99-101.
154. Putative new lineage of West Nile virus, Spain / Vazquez A., Sanchez-seco M.P., Ruiz S. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 549-552.
155. Rappole J. H. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere / J. H. Rappole., S. R. Derrickson, Z. Hubalek // *Emerg. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 6, №4. – P. 319-328.
156. Real-Time RT-PCR Assays for Detection and Genotyping of West Nile Virus Lineages Circulating in Africa / Fall G., Faye M., Weidmann M. [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* – 2016. – Vol. 16, №12. – P. 781-789.
157. Recent circulation of West Nile virus and potentially other closely related flaviviruses in southern France / Vittecoq M., Lecollinet S. Jourdain E. [et al.] // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 610–613. Available: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2012.1166>
158. Reconstruction of Zika Virus introduction in Brazil / K. Zinszer, K. Morrison, J S. Brownstein [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 92-94.

159. Regional variation of climatic influences on West Nile Virus outbreaks in the United States / Wimberly M.C., Lamsal A., Giacomo P.C., Chuang-T.W. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – Vol. 91. – P. 677–684. Available: 10.4269/ajtmh.14-0239PMID:25092814
160. Schwartz O. Biology and pathogenesis of chikungunya virus / O. Schwartz, M.L. Albert // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8, № 7. – P. 491-500.
161. Seasonal patterns for entomological measures of risk for exposure to Culex vectors and West Nile virus in relation to human disease cases in northeastern Colorado / B.G. Bolling, C.M. Barker, C.G. Moore [et al.] // *J. Med. Entomol.* – 2009. – Vol. 46. – P. 1519–1531.
162. Sejvar J.J. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection / J.J. Sejvar // *Viruses.* – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 606-623.
163. Serological surveillance of potential vertebrate hosts for West Nile virus in Poland / Hubalek Z., Werner E., Halouzka J. [et al.] // *Viral. Immunology.* – 2008. – V. 21, № 2. – P. 247-253.
164. Serological survey of West Nile Virus in domestic animals from Northwest Senegal / Davoust B., Maquart M., Roqueplo C. [et al.] // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* – 2016. – Vol. 16, № 5. – 359-361.
165. Seroprevalence screening for the West Nile virus in Malaysia's Orang Asli population / Suria Marlina, Siti Fatimah Muhd Radzi, Rafidah Lani [et al.] // *Parasit Vectors.* – 2014. – № 7. – P. 597. Available: 10.1186/s13071-014-0597-0
166. Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States / E. Hilton, J. DeVoti, J.L. Benach [et al.] // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 404–409. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00046-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00046-7)
167. Seroprevalence of dengue infection: a cross-sectional survey in mainland Tanzania and on Pemba Island, Zanzibar / F. Vairo, E. Nicastrì, S. Meschi [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 44–46. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.09.018>

168. Seroprevalence of antibodies that react with *Anaplasma phagocytophila*, the agent of human granulocytic ehrlichiosis, in different populations in Westchester County, New York / M.E. Agüero-Rosenfeld, L. Donnarumma, L. Zentmaier [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 2612–2615.
169. Seroprevalence of West Nile Virus specific IgG and IgM antibodies in North-Western and Western provinces of Zambia / I. Mweene-Ndumba, S. Siziya, M. Monze [et al.] // *African Health Sciences.* – 2016. – Vol. 15, №3. – P. 803–809. Available: 10.4314/ahs.v15i3.14
170. Seroprevalence of West Nile Virus in wild birds in far Eastern Russia using a focus reduction neutralization test / R. Murata, K. Hashiguchi, K. Yoshii [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2011. – Vol. 84 (3). – P. 461–465. Available: 10.4269/ajtmh.2011.09-0714
171. Sindbis and Middelburg Old World Alphaviruses Associated with Neurologic Disease in Horses, South Africa / Niekerk van S., Human S., Williams J. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 2225-2229. Available: 10.3201/eid2112.150132
172. Southeastern European Health Network (SEEHN) communicable diseases surveillance: a decade of bridging trust and collaboration / Bino S., Cavaljuga S., Kunchev A. [et al.] // *Emerg. Health Threats J.* – 2013. – Vol. 6. Available: 10.3402/ehth.v6i0.19950
173. Surveillance for emerging diseases with multiplexed point-of-care diagnostics / Deshpande A., McMahon B., Daughton A.R. [et al.] // *Health Security.* – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 111-21. Available: 10.1089/hs.2016.0005
174. Surveillance for West Nile virus in dead wild birds, South Korea, 2005-2008 / Yen J.-Y., Kim H.J., Nah J.-J. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – V.17, № 3. – P. 299-301.
175. Surveillance for West Nile virus in wild birds from northern Europe / Jourdain E., Olsen B., Lundkvist A. [et al.] // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2011. –Vol. 11. – P. 177-179.

176. Surveillance of West Nile virus WHO // Global Strategic Framework for Integrated Vector Management Geneva, 2004. Available: <http://healthycanadians.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/west-nile-nil-occidental/risk-risque-eng.php>
177. Survival analysis, long-term outcomes, and percentage of recovery up to 8 years post-infection among the Houston West Nile virus cohort / Murray K.O., Garcia M.N., Rahbar M.H. [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – № 9. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102953>
178. Syndrome definitions for diseases associated with critical bioterrorism-associated agents. CDC website. Available: <http://www.bt.cdc.gov/surveillance/syndromedef/>. Accessed December 17, 2015.
179. Syndromic Surveillance System for Korea – US Joint Biosurveillance Portal: Design and Lessons Learned Health Security. / Rhee Ch., Burkom H., Yoon Ch. [et al.] // Mary Ann Liebert, Inc. – 2016. –Vol. 14, № 3. Available: 10.1089/hs.2015.0067
180. Temperature, viral genetics, and the transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* mosquitoes / Kilpatrick A.M., Meola M.A., Moudy R.M., Kramer L.D. // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, № 6. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000092>
181. Texas State Data Center. Texas Population Projections Program [cited 2013 May 20]. Available: <http://txsdc.utsa.edu/Data/TPEPP/Projections/Index.aspx>
182. The 2012 West Nile encephalitis epidemic in Dallas Texas / Chung W.M., Buseman C.M., Joyner S.N. [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 297–307. Available: 10.1001/jama.2013.8267
183. The 2000 Tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden / Eliasson H., Lindbäck J., Nuorti J.P. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2002 – Vol. 8, № 9. –P. 956-960.
184. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities / Rizzoli A., Jimenez-Clavero M.A., Barzon L. [et al.] // Euro Surveill. –

2015. – Vol. 20, № 20. – P. 211-235. Available: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21135>
185. The Global Biosurveillance Portal: biosurveillance for the Department of Defense / Anderson J.A., Rosenzweig C.N., Roos J. [et al.] // Online J. Public Health Inform. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 63.
186. The global distribution and burden of dengue / Bhatt S., Gething P.W., Brady O.J. [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 496 (7446). – P. 504-507.
187. The potential of *Aedes triseriatus* (Diptera: Culicidae) as an enzootic vector of West Nile virus / Erickson S.M., Platt K.B., Tucker B.J. [et al.] // J. Med. Entomol. – 2006. – Vol. 43. P. 966–970. Available: [http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585\(2006\)43\[966:TPOATD\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585(2006)43[966:TPOATD]2.0.CO;2)
188. Undiagnosed acute viral febrile illnesses, Sierra Leone / Schoepp R.J., Rossi C.A., Khan S.H. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1176-1182.
189. Use of laboratory reports as predictors of West Nile virus disease cases, Texas, 2008–2012 / S.J. Yendell, J. Taylor, B.J. Biggerstaff [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2015. – Vol. 143. – P. 419–426. Available: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814000909>
190. Use of Testing for West Nile Virus and Other Arboviruses / Vanichanan J., Salazar L., Wootton S.H. [et al.] // Emerg.Infect.Dis. – 2016. – Vol. 22, № 9. – P. 1587-1615.
191. Users' perspectives on epidemiological, GIS and point pattern approaches to analysing environment and health data / Cockings S., Dunn C.E., Bhopal R.S., Walker D.R. // Health & Place. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 169–182.
192. Vasconcelos F.C. Pedro. Emergence of Human Arboviral Diseases in the Americas, 2000–2016 / Pedro F.C. Vasconcelos, Charles H. Calisher // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2016. – Vol. 16 (№ 5). – P 295-301.
193. Vinogradova E.B. Morphometric, physiological and molecular characteristics of underground populations of the urban mosquito *Culex pipiens* f. *Molestus* Forskal

(Diptera: Culicidae) / E.B. Vinogradova, E.V. Shaikevich // *Eur. Mosq. Bull.* – 2007. – Vol. 23. – P. 25-30.

194. Virulence and Evolution of West Nile Virus, Australia, 1960–2012 / Prow N.A. [et al.] // *Emerg Inf Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 8. – P. 1353.

195. Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection / Busch M.P., Kleinman S.H., Tobler L.H. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198. – P. 984-993. Available: <http://dx.doi.org/10.1086/591467>

196. Visualization and analytics tools for infectious disease epidemiology: A systematic review / Carroll L.N., Au A.P., Detwiler L.T. [et al.] // *J. of Biomed. Informatics.* – 2014. – Vol. 51. – P. 287–298.

197. Vynograd Nataliya. Natural foci diseases as a stable biological threat / N. Vynograd // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* – 2014. – Vol. 62, № 6. – P. 445-447. Available: DOI 10.1007/s00005-014-0316-8.

198. Weaver S.C. Present and future arboviral threats / S.C. Weaver, W.K. Reisen // *Antiviral Res.* – 2010. – Vol. 85, № 2. – P. 328-345.

199. Weiss R.A. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. / R.A. Weiss, A.J. McMichael // *Nat. Med.* – 2010 (Suppl). – P. 70–76. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1150>.

200. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania // T.F. Tsai, F. Popovici, C. Cernescu [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, № 9130. – P. 767 – 771.

201. West Nile encephalitis outbreak in Kerala, India, 2011 / Anukumar B., Sapkal G.N., Tandale B.V. [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 152.

202. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening / S. Zou, G.A. Foster, R.Y. Dodd [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, № 9. – P. 1354-1361.

203. West Nile virus adheres to human red blood cells in whole blood / Rios M., Daniel S., Chancey C. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 181–186. Available: <http://dx.doi.org/10.1086/518850>

204. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations / Lvov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L. [et al.] // Arch. Virol. Suppl. – 2004 – Vol. 18. – 85-96.
205. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection / T.M. Colpitts, M.J. Conway, R.R. Montgomery [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 635-648.
206. West Nile virus devastates on American crow population / Caffrey C., Smith S.C., Weston T.J. [et al.] // Condor. – 2005. – Vol. 107. – P. 128-132.
207. West Nile virus epizootics in Camargue, France, in 2015, and reinforcement of West Nile virus surveillance and control networks / Bahuon C., Marcillaud-Pitel C., Bournez L. [et al.] // Paris: World Organisation for Animal Health. – 2016. Available: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Publications_%26Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2016-1-ENG.pdf
208. West Nile virus infection in Europe // WHO Weekly epidemiological record. – 2011. – Vol. 86, № 34. – P. 365–366. Available: <http://www.who.int/wer/en/>
209. West Nile virus infection incidence based on donated blood samples and neuroinvasive disease reports, Northern Texas, USA, 2012 / Cervantes D.T., Chen S., Sutor L.J. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – P. 681–683. Available: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141178>
210. West Nile Virus in mosquitoes in Greece / Papa A., Xanthopoulou K., Tsioka A. [et al.] // Parasitol. Res. – 2013. – Vol. 112. – P. 1551–1555. Available: 10.1007/s00436-013-3302-x PMID: 23371497
211. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention / Sambri V., Capobianchi M., Charrel R. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 699-704.
212. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage / Bondre V.P., Jadi R.S., Mishra A.C. [et al.] // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88 (3). – P. 875-84.

213. West Nile virus lineage 2 isolated from *Culex modestus* mosquitoes in the Czech Republic, 2013: expansion of the European WNV endemic area to the North? / Rudolf I., Bakonyi T., Šebesta O. [et al.] // *Euro Surveill.* – 2014. – Vol. 19, № 31. – P. 208-267. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20867>
214. West Nile virus nucleic acid persistence in whole blood months after clearance in plasma: implication for transfusion and transplantation safety / Lanteri M.C., Lee T.H., Wen L. [et al.] // *Transfusion.* – 2014. – Vol. 54. – P. 3232–3241. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12764>
215. West Nile virus outbreak in humans, Greece, 2012: third consecutive year of local transmission / Pervanidou D., Detsis M., Danis K. [et al.] // *Euro Surveill.* – 2014. – № 19. – P. 207-258. Available: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20758>
216. West Nile Virus prevalence across landscapes is mediated by local effects of agriculture on vector and host communities / Crowder D.W., Dykstra E.A., Brauner J.M. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 1. Available: [10.1371/journal.pone.0055006](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055006)
217. West Nile Virus seroprevalence and behavioral risks in HIV-1 infected individuals, Northern Greece, 2011 / Pilalasa D., Skourab L., Metallidisa S. [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 30. – P. 64–66.
218. West Nile virus, Texas, USA, 2012 / Murray K.O., Ruktanonchai D., Hesalroad D [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1836–1838. Available: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1911.130768>
219. West Nile Virus seroprevalence in the Greek population in 2013: A Nationwide Cross-Sectional Survey / Hadjichristodoulou C., Pournaras S., Mavrouli M. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10 (11). Available: [10.1371/journal.pone.0143803](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143803). eCollection 2015.
220. WHO. Decision-making for the judicious use of insecticides: Participant's guide. Trial edition / WHO. – Geneva, 2002.

221. WHO. Development of a global action plan for integrated vector management (IVM) // Report of a WHO Consultation. – Geneva, Switzerland 1–3 December 2008. Available: WHO/HTM/NTD/VEM/2009.1
222. WHO. Effective Media Communication during Public Health Emergencies / WHO. – 2005. Available: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_2005_31/en/
223. WHO. Global plan to combat neglected tropical diseases, 2008–2015 / WHO. – Geneva, 2007. Available: WHO/CDS/NTD/2007.3
224. WHO. Global strategic framework for integrated vector management / WHO. – Geneva, 2004. Available: WHO/CDS/CPE/PVC/2004.10.
225. WHO. Guidance on Regulations for the Transport of Infectious Substances 2015-2016 / WHO. – Geneva, 2015. Available: http://www.who.int/ihr/publications/who_hse_ihr_2015.2/en/
226. WHO. Instructions for treatment and use of insecticide-treated mosquito nets / WHO. – Geneva, 2002 Available: WHO/CDS/RBM/2002.41; WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2002.4
227. WHO. Laboratory Biosafety Manual, 3rd edition / WHO. – Geneva, 2004. Available: http://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/
228. WHO. Outbreak Communication Planning Guide / WHO. – 2008. Available: <http://www.who.int/ihr/publications/outbreakcommunication-guide/en/>
229. Whole genome sequencing and phylogenetic analysis of West Nile virus lineage 1 and lineage 2 from human cases of infection, Italy, August 2013 / Barzon L., Pacenti M., Franchin E. [et al.] // Euro Surveill. – 2013. – Vol. 18, № 38. – P. 205-291.
Available: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20591>
230. Wild Birds in Romania Are More Exposed to West Nile Virus Than to Newcastle Disease Virus / Paștiu A.I., László Pap P., Vágási C.I. [et al.] // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P 176-180.

231. Winfried S. GIS, geostatistics, metadata banking, and tree-based models for data analysis and mapping in environmental monitoring and epidemiology / S. Winfried // *Internat. Journal of Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 296 (1). – P. 23–36.
232. Yellow fever. Diagnostic testing // Centers for Disease Control and Prevention. – 2015. Available: <http://www.cdc.gov/yellowfever/healthCareProviders/health>
233. World Health Organization. Laboratory diagnosis and diagnostic tests. In: *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control* // Geneva: World Health Organization; Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. – 2009. Accessed April 14, 2016. Available: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
234. World Organisation for Animal Health; 2016 [cited 2016 Sep 28]. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Publications_%26_Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2016-1-ENG.pdf
235. Yoo E.-H. Exploring space-time models for West Nile virus mosquito abundance data / E.-H. Yoo // *Applied Geography*. – 2013. – Vol. 45. – P. 203–210.
236. Young S.G. A remote sensing and GIS-assisted landscape epidemiology approach to West Nile virus / S.G. Young, J.A. Tullis, J. Cothren // *Applied Geography*. – 2013. – Vol. 45. – P. 241–249.
237. Young S.G. Statistical and visual analysis of human West Nile virus infection in the United States, 1999–2008 / S.G. Young, R.R. Jensen // *Applied Geography*. – 2012. – Vol. 34. – P. 425–431.
238. Zheng H. West Nile virus in Canada: ever-changing, but here to stay / H. Zheng, M.A. Drebot, M.B. Coulthart // *Canada Communicable Disease Report CCDR*. – 2014. – Vol. 40-10. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40-10/dr-rm40-10-comm-eng.php>
239. Zika Virus infection in the central nervous system and female genital tract / Nicastri E., Castilletti C., Balestra P. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 2228–2230.

240. Zika Virus Knowledge among Pregnant Women Who Were in Areas with Active Transmission / Whittemore K., Tate A., Illescas A. [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 164-166.

241. Zoonoses in the European Union: origin, distribution and dynamics – the EFSA-ECDC summary report 2009 / Lahuerta A., Westrell T., Takkinen J. [et al.] // *Eurosurveillance.* – 2011. – Vol. 16, №13. – P.1-4.

242. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and ecology / Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. – Elsevier Academic Press, 2015. – 425 c.